



Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

12⁰

Πανελλήνιο
Συνέδριο

Ημέρες Νευρολογίας 2022

3-6

Νοεμβρίου 2022

Divani Meteora
Καλαμπάκα

Χορήγηση πιστοποιητικού
με 23 μόρια (credits)
Συνεχιζόμενης Ιατρικής
Εκπαίδευσης (CME - CPD)

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group
Organizing your success

Πρόγραμμα



Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

12⁰

Πανελλήνιο
Συνέδριο

Ημέρες Νευρολογίας 2022

3-6

Νοεμβρίου 2022

Divani Meteora
Καλαμπάκα

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group
Organizing your success

Χαιρετισμός

Είναι το 12^ο Συνέδριο που οργανώνεται από το Ινστιτούτο Πρόληψης, Εκπαίδευσης και Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων, από την Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και την Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Κύπρου που θα γίνει στην Καλαμπάκα, έναν τόπο ιστορικό και ιδιαίτερου φυσικού και πνευματικού κάλλους.

Όπως κάθε χρόνο το συνέδριο είναι εκπαιδευτικό και πολυθεματικό.

Την χρονιά αυτή δώσαμε έμφαση:

α) Στην αποκατάσταση του νευρολογικού ασθενούς, ένα θέμα ιδιαίτερα ευαίσθητο σε ατομικό, οικογενειακό και κοινωνικό επίπεδο. Σειρά διαλέξεων αλλά και εκπαιδευτικών σεμιναρίων θα αναδείξουν νέες τεχνικές και μεθοδολογίες για την αποκατάσταση των ασθενών με νευρολογική αναπηρία.

β) Ιατρική του τρόπου ζωής (life style) ένα κεφάλαιο ιδιαίτερα σημαντικό για την πρόληψη των νευρολογικών νοσημάτων. Ο πληθυσμός γηράσκει, τα νευρολογικά νοσήματα αυξάνονται και σε λίγα χρόνια σχεδόν όλοι θα βιώσουμε μέσα στην οικογένεια μας νευρολογικό ασθενή με αναπηρία. Η πρόληψη πρέπει να αποτελεί πρώτη προτεραιότητα. Είναι καιρός να κινητοποιηθεί η κοινωνία, οι νέοι και οι μεσήλικες για αλλαγή του τρόπου ζωής, διατροφής και άσκησης πριν χτυπήσουν την πόρτα μας τα εκφυλιστικά-νευρολογικά νοσήματα.

γ) Κατεβλήθη ιδιαίτερη προσπάθεια από την οργανωτική επιτροπή να προσκληθούν έμπειροι και εξειδικευμένοι συνάδελφοι οι οποίοι θα απαντήσουν στους προβληματισμούς, διαγνωστικούς και θεραπευτικούς, τόσο σε πρωτοβάθμιο όσο και σε δευτεροβάθμιο αλλά και τριτοβάθμιο επίπεδο.

δ) Επειδή πιστεύουμε ότι η Νευρολογία διδάσκεται και μέσα από την εμπειρία, δώσαμε την δυνατότητα σε συναδέλφους να παρουσιάσουν διάφορα περιστατικά ώστε να βιώσουμε τους προβληματισμούς αλλά και την εμπειρία τους μέσα από την ανάλυση κλινικών περιπτώσεων.

ε) Στις νεότερες εξελίξεις στην Νευρολογία σε διαγνωστικό και θεραπευτικό επίπεδο.

Σας καλωσορίζουμε στο Συνέδριο. Είμαστε βέβαιοι ότι και αυτή η συνάντηση, με την ευρεία συμμετοχή σας, θα προσθέσει γνώσεις και θα ξεκαθαρίσει αμφιλεγόμενα θέματα στο χώρο της Νευρολογίας.

Αλέξανδρος Παπαδημητρίου

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Πρόεδρος Ινστιτούτου Πρόληψης,
Εκπαίδευσης και Έρευνας
Νευρολογικών Νοσημάτων

Γεώργιος Χατζηγεωργίου

Καθηγητής Νευρολογίας,
Κοσμήτορας Ιατρικής
Πανεπιστημίου Κύπρου

Ευθύμιος Δαρδιώτης

Αναπληρωτής Καθηγητής
Νευρολογίας,
Διευθυντής Νευρολογικής
Κλινικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας



Επιτροπές

Οργανωτική & Επιστημονική Επιτροπή

Προεδρείο

Παπαδημητρίου Αλέξανδρος
Χατζηγεωργίου Γεώργιος
Δαρδιώτης Ευθύμιος

Μέλη

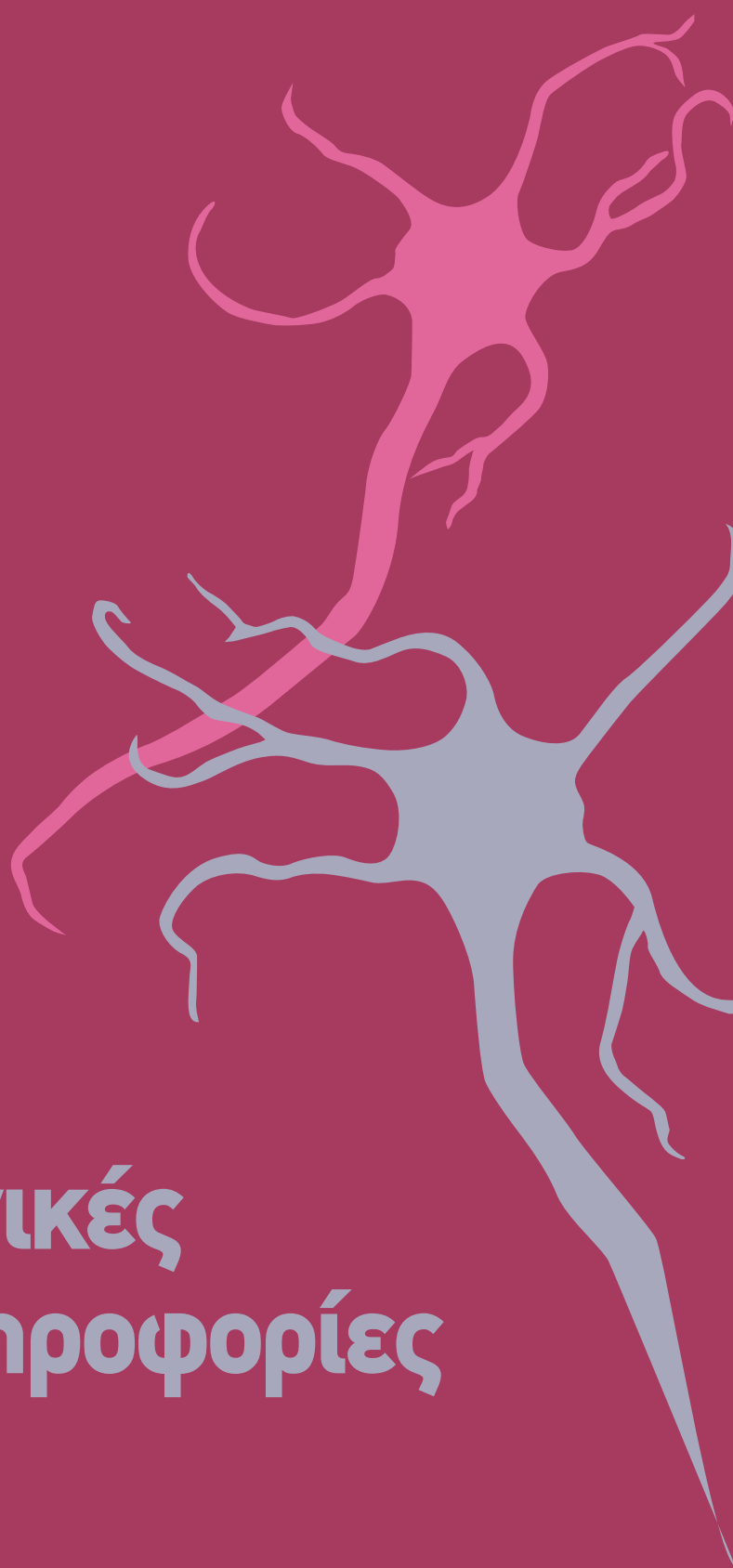
Δεληγιώργης Νικόλαος
Ιωαννίδης Περικλής
Καμινιώτη Αναστασία
Καραμπλιάνης Αντώνιος
Κατσαβάκη Μαρία
Κατσαβριάς Ευάγγελος
Κόβας Κωνσταντίνος
Κούντρα Πέρσα
Κρασνίκοβα Ελένη
Κρομμύδα Μαρία
Κυριακάκης Βασίλης
Μάρκου Κατερίνα
Μαρογιάννη Χρύσα

Μπέλλου Ελένη
Ξηρομερήσιου Γεωργία
Παπαδημητρίου Δήμητρα
Παπά Αλεξάνδρα
Πασιώτη Αθανασία
Πατραμάνη Ιωάννα
Προβατάς Αντώνιος
Πουλημένου Ευαγγελία
Ράλλη Στυλιανή
Σακαλάκης Ευάγγελος
Σακαλίδου Ιωάννα
Τερλής Απόστολος
Τσιμούρτου Βαία

Τοπική Οργανωτική Επιτροπή

Γούργος Νικόλαος
Θώδη Ελένη
Καμπαγιάννη Ευθυμία
Κλειδωνόπουλος Γεώργιος
Μπάλλα Χριστίνα

Μουσιώλης Σέργιος
Παπαγεωργίου Ελίνα
Παπαγιαννόπουλος Χρήστος
Τζήμας Γεώργιος



Γενικές Πληροφορίες

Στο 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Ημέρες Νευρολογίας 2022» κύριο μέλημά μας είναι η απαρύγκλιτη τήρηση όλων των μέτρων για τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας.

Σας ενημερώνουμε ότι έχουν ληφθεί όλα τα απαραίτητα μέτρα μη μετάδοσης της Covid-19 που συστήνει το Υπουργείο Υγείας, το Υπουργείο Τουρισμού και ο ΕΟΔΥ.

Ημερομηνίες Διεξαγωγής

Πέμπτη 3 Νοεμβρίου 2022

Παρασκευή 4 Νοεμβρίου 2022

Σάββατο 5 Νοεμβρίου 2022

Κυριακή 6 Νοεμβρίου 2022

Τόπος Διεξαγωγής

Divani Meteora Hotel

Εθνική Οδός Τρικάλων – Ιωαννίνων, 422 00, Καλαμπάκα

Γλώσσα Συνεδρίου

Οι επίσημες γλώσσες του Συνεδρίου είναι η Ελληνική και η Αγγλική.

Έκθεση

Θα υπάρχει έκθεση κατά τη διάρκεια του Συνεδρίου με εταιρίες που δραστηριοποιούνται στον τομέα της Υγείας.

Μοριοδότηση

Ο Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος θα χορηγήσει **23 μόρια** Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME - UEMS στους ιατρούς που θα παρακολουθήσουν το Συνέδριο.

Εγγραφές - Δικαίωμα Συμμετοχής

Δικαίωμα συμμετοχής	Κόστος εγγραφής	
	με Φυσική Παρουσία	με Διαδικτυακή Αναμετάδοση
Ειδικευμένοι	€ 248	€ 50
Ειδικευόμενοι	€ 248	€ 50
Νοσηλευτές / Λοιπά επαγγέλματα Υγείας	Δωρεάν	Δωρεάν
Φοιτητές	Δωρεάν	Δωρεάν

Στα παραπάνω ποσά περιλαμβάνεται ο Φ.Π.Α.

Οι Ε.Υ. οι οποίοι είναι εγγεγραμμένοι στους Ιατρικούς Συλλόγους της Θεσσαλίας, δεν χρειάζεται να καταβάλλουν το αντίτιμο της εγγραφής. Η παρακολούθηση των εργασιών του συνεδρίου είναι δωρεάν.

Δικαίωμα συμμετοχής με φυσική παρουσία

- Απαραίτητη προϋπόθεση για την εγγραφή στο Συνέδριο είναι η υποβολή της Φόρμας Εγγραφής την οποία μπορείτε να βρείτε [εδώ](#).
- Οι εγγεγραμμένοι σύνεδροι θα λάβουν την ηλεκτρονική κονκάρδα (e-badge) η οποία θα περιλαμβάνει το προσωπικό barcode για την αναγκαία σάρωση κατά την είσοδο και έξοδο τους στις αίθουσες, καθώς και το Τελικό Πρόγραμμα του Συνεδρίου σε ηλεκτρονική μορφή (e-Program) μέσω ενός QR code.
- Εγγραφές επιτόπου θα γίνονται ηλεκτρονικά στη γραμματεία του Συνεδρίου.

Λοιπές Πληροφορίες

- Οι εγγεγραμμένοι σύνεδροι θα λάβουν ηλεκτρονικά οδηγίες για την υποβολή του Δελτίου Αξιολόγησης και την αποθήκευση του Πιστοποιητικού Παρακολούθησης, λίγες ημέρες μετά την λήξη του Συνεδρίου.
- Ο χρόνος παρακολούθησης θα καταγράφεται τόσο από τη φυσική παρουσία των συνέδρων εντός της αίθουσας ομιλιών, όσο και από το χρόνο της online παρακολούθησης στην πλατφόρμα μετάδοσης.

Τεχνική Γραμματεία

Ενθαρρύνεται η αποστολή των ομιλιών στη γραμματεία με ηλεκτρονικό τρόπο 2 ημέρες πριν την έναρξη του Συνεδρίου. Σε περίπτωση που οι κ.κ. ομιλητές παραδίδουν το σχετικό υλικό των εισηγήσεων τους στην τεχνική γραμματεία, παρακαλούνται να προσέρχονται, τουλάχιστον, 1 ώρα πριν την έναρξη της ομιλίας τους.

Οργάνωση - Γραμματεία



Μαραθωνομάχων 26, 151 24 Μαρούσι

T: 210 6827405, 210 6839690 - 1 | F: 210 6827409 E: ssialma@tmg.gr | W: www.tmg.gr

Emgality®

(galcanezumab) injection



ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
Emgality 120 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη
ασακή τύπου πένος

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ
Κάθε προγεμισμένη ασακή τύπου πένος περιέχει
120 mg γκαλκανεζουμάμπης σε διάλυμα 1 mL

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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην Εταιρεία

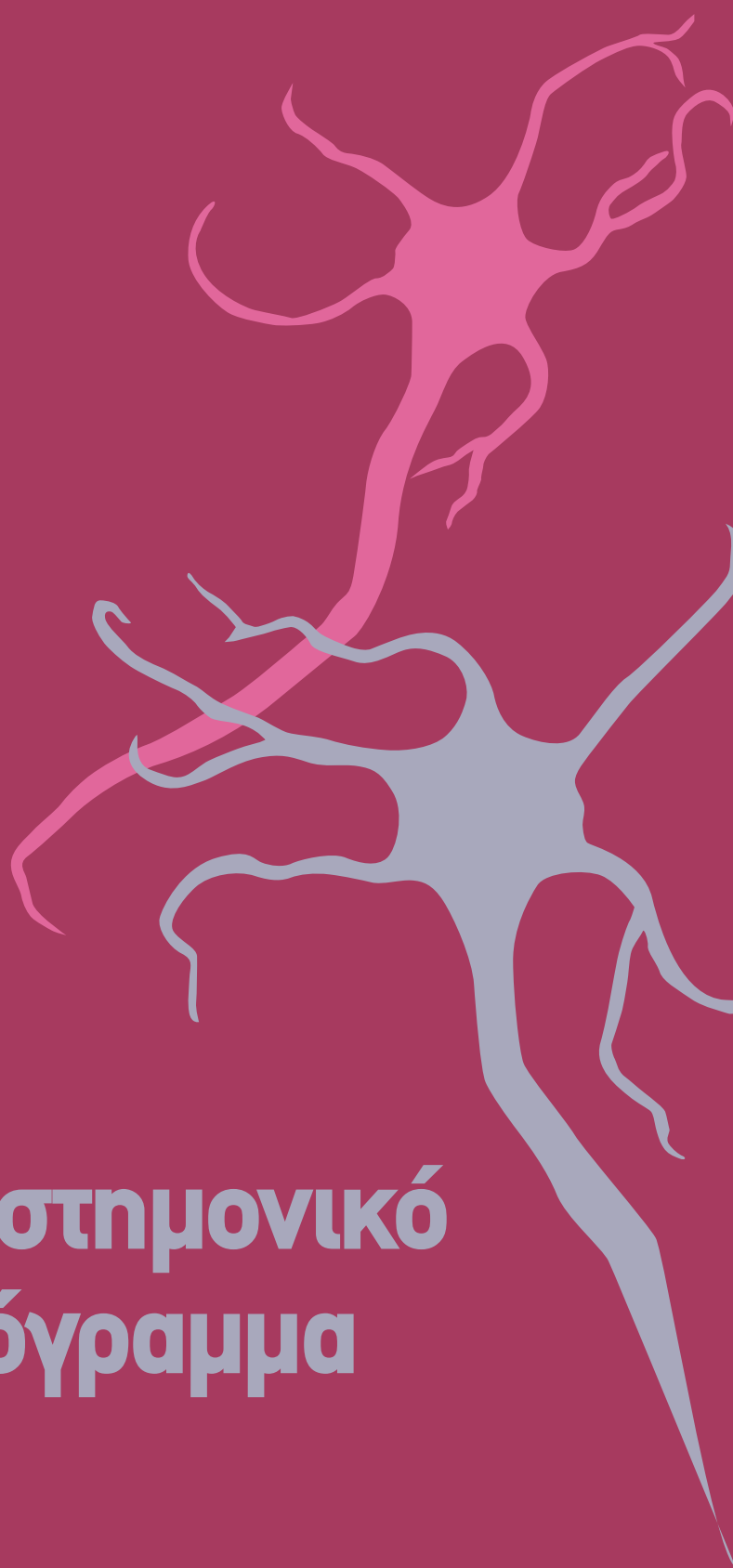
EMGALITYADTY_2019-2022 ©sanofi



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - LILLY Α.Ε.Β.Ε.
15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά **ΤΗΛ.:** 210 6294600 **Fax:** 210 6294610
info@lilly.gr www.lilly.gr

Συνεργείτε με το ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-LILLY
στα κοινωνικά δίκτυα





Επιστημονικό Πρόγραμμα

13:00 - 14:00 **Εγγραφές**

14:00 - 15:45 **Σεμινάριο Νευροαποκατάστασης I**

Συντονιστές: **Ε. Δαρδιώτης, Γ. Νάσιος, Λ. Μεσσήνης**

- Μοντέλο Νευρωνικής Πολυλειτουργικότητας: η εφαρμογή του σε ασθενείς με Αφασία, **Ε. Σαββίδου**
- Αποτελεσματικότητα της Γνωστικής Αποκατάστασης στη Σχιζοφρένεια, **Α. Μεσσήνη - Ντόσκου** , **Μ. Τυλλιανάκης, Ι.-Ε. Διονυσιώτης**
- Σύγχρονες προσεγγίσεις στη θεραπευτική των Αφασιών: ο ρόλος της Νευροτροποποίησης, **Γ. Νάσιος**
- Η αποτελεσματικότητα της τηλεαποκατάστασης στην Ήπια Γνωστική Εξασθένηση στην εποχή του Κορονοϊού COVID - 19, **Α. Νούσια**
- Είναι αποτελεσματική η Γνωστική Νευροαποκατάσταση στην Επιληψία; **Π. Πατρικέλης**
- Γνωστικές διαταραχές σε ασθενείς που έχουν αναρρώσει από Νόσο του Κορονοϊού (COVID-19), **Λ. Μεσσήνης**

15:45 - 16:00 **Σύντομο Διάλειμμα**

16:00 - 17:30 **Σεμινάριο Νευροαποκατάστασης II**

Συντονιστές: **Ε. Δαρδιώτης, Μ. Σγάντζος**



- Ιατρική του τρόπου ζωής (lifestylemedicine): βελτιώνοντας την υγεία μέσω της άσκησης και της διατροφής, **Γ. Σακκάς**
- Διαχείριση Σπαστικότητας μέσα από περιστατικά, **Α. Τσιβγούλης**
- Νευρογενείς Διαταραχές Κατώτερου Ουροποιοπνευμονικού: φαρμακευτική προσέγγιση, φυσιοθεραπεία πνευλικού εδάφους, **Μ. Σαμαρίνας**
- Κεφαλαλγία: botox / διηθήσεις κρνιακών νεύρων, **Δ. Ρίκος**

17:30 - 18:00 **Διάλειμμα**

Πέμπτη 03 Νοεμβρίου 2022

18:00 - 19:30 **Σεμινάριο Νευροαποκατάστασης III**


Συντονιστές: **Ε. Δαρδιώτης, Ε. Πανταζή** 

- Εφαρμογές ηλεκτρικού ερεθισμού στην αποκατάσταση της Αφασίας σε ασθενείς με Μετωποκροταφική Άνοια, **Κ. Τσαπκίνη**
- Μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στη Νευρολογία, **Β. Σιώκας** 
- Κέντρο ημέρας άνοιας ΕΠΑΨΥ Λάρισας: η σημασία των μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην Άνοια, **Ε. Ζούπα** 
- Διαχείριση των διαταραχών κατάποσης σε ασθενείς με Νευρολογικά Νοσήματα, **Γ. Νάσιος**


09:00 - 11:00 **Παρουσίαση Κλινικών Περιστατικών**

Προεδρείο: **Κ. Μάρκου** , **Α. Τερεντίου**

Επιληψία


- Άνδρας με δυσχρηστία δεξιού παράμεσου και μικρού δακτύλου άκρας χειρός. Όταν η απεικόνιση παραπλανεί, **Ζ. Τσούρης** 
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας
- Η ταξινόμηση των επιληψιών στο νευρολογικό ιατρείο: συχνές παγίδες για τον κλινικό ιατρό, **Σ. Χατζηκωνσταντίνου**
Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»

Ημικρανία



- Κεφαλαλγία Ημικρανικού Τύπου με συνοδό Ετερόπλευρη Αμαύρωση, **Σ. Τσανούλα** 
Νευρολογική Κλινική, Γ.Σ.Ν. 401
- Ενδοκράνια Υπέρταση, **Α. Λαφιωνιάτη**
Νευρολογική Κλινική, 404 Γ.Σ.Ν. Λάρισας

Προεδρείο: **Π. Αγγελιδάκης, Δ. Τιμούλης**

ΑΕΕ

- Οι προκλήσεις στη θεραπεία δευτερογενούς πρόληψης καρδιοεμβολικών ΑΕΕ σε ασθενείς με αντενδείξεις στη λήψη αντιπηκτικής αγωγής: παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού, **Σ. Καλλίβουλος** , **Β. Σαμαράς, Θ. Αφράντου, Ν. Γρηγοριάδης**
Β' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
- Παροδική Αφασία σε έδαφος «συμπωματικής» στένωσης της καρωτίδας: η αρχή του τέλους, **Κ. Θεοδώρου**
Α' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Γενική Νευρολογία


- Σπάνια περίπτωση Υποξείας Παρεγκεφαλιδικής Συνδρομής, **Ε. Τσιαμάκη** , **Ι. Μαρκουίτζος, Π. Μπατζικώστα, Ι. Ελλούλ**
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Πατρών
- Μια ασυνήθιστη αιτιολογία Πάρεσης Απαγωγού Νεύρου, **Ι. - Η. Ζάγκλη, Χ. Μπουντζιούκα, Ι. Κοντολάτη, Γ. Ανδριώτη-Βαβουλά, Α. Κιαμίλη**
Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.»
- Ημιχορεία - Ημιβαλλισμός ως πρώτη εκδήλωση κακοήθειας, **Ν. Μεταξάς** , **Σ. Κιτμερίδου**
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

11:00 - 11:30 Διάλειμμα

11:30 - 13:30 **Videoquiz Γενικής Νευρολογίας**
Προεδρείο: **Γ. Ξηρομερήσιου, Σ. Καλαμποκίνη**

- Διαφορική διάγνωση τρόμου κεφαλής, **Α. Τσίκα, Γ. Ξηρομερήσιου**
- Υπερκινητικές διαταραχές της γλώσσας, **Α. Προβατάς, Γ. Ξηρομερήσιου**
- Αταξία σε νεαρή γυναίκα, **Σ. Καλαμποκίνη**
- Μια περίπτωση φαρμακοανθεκτικού τρόμου, **Σ. Καλαμποκίνη**
- Προσέγγιση ασθενούς με κινητική διαταραχή (2 περιστατικά), **Ζ. - Μ. Κεφαλοπούλου**
- Επεισόδια με κινητικές διαταραχές (2 περιστατικά), **Μ. Σπηλιώτη**

13:30 - 14:30 **Διάλεξη**
Νευρο - Οφθαλμολογία: παρουσίαση, videoquiz

Προεδρείο: **Ε. Τσιρώνη** 
Ομιλήτρια: **Ε. Παπαγεωργίου**

14:30 - 15:30 Μεσημβρινή Διακοπή



Ημέρες Νευρολογίας 2022

Παρασκευή 04 Νοεμβρίου 2022

Επιστημονικό Πρόγραμμα

15:30 - 17:00 **Workshop**
Ενίσχυση της επικοινωνιακής δεξιάτητας της ενσυναίσθησης στην κλινική πράξη: empathy in Health

Προεδρείο: **Ε. Καπρέλη**

Εκπαιδευτές: **Π. Μπίλικα, Α. Παλιούρας**

17:00 - 18:00 **Στρογγυλή Τράπεζα**
Η Νευρολογία στα όρια των άλλων ειδικοτήτων
Προεδρείο: **Α. Ωρολογάς, Ι. Μαρκάκης**

- Απεικονιστικά ευρήματα στις Λοιμώξεις, **Ε. Καψαλάκη**
- Αιματολογία, **Φ. Καλαλά**

18:00 - 18:30 **Διάλειμμα**

18:30 - 19:00 **Διάλεξη**
Μαθήματα από τη διαχείριση της πανδημίας COVID - 19

Προεδρείο: **Ε. Δαρδιώτης**

Ομιλητής: **Χ. Χατζηχριστοδούλου**

19:00 - 19:30 **Διάλεξη**
Βιοθητική Κλινικών Μελετών

Προεδρείο: **Α. Παπαδημητρίου**

Ομιλητής: **Γ. Χατζηγεωργίου**

19:30 - 20:00 **Δορυφορική Διάλεξη** (βλ. σελίδα 21)

20:00 **Τελετή Έναρξης**

Κεντρική Διάλεξη

- Long Covid: νευρολογικές εκδηλώσεις μιας αναπνευστικής λοίμωξης, **Π. Μπεχράκης**

Σάββατο 05 Νοεμβρίου 2022

08:30 - 09:45 **Παρουσίαση Κλινικών Περιστατικών**
 Προεδρείο: **Ε. Κούτλας, Β. Κωσταδήμα**

- Σύνδρομο PRES σε ασθενή με παραλλαγή Quilen - Barret σύνδρομο με θετικά αντισώματα GT1a, **Ε. Σακαλάκης**
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας
- Ασθενής 18 ετών με Πολλαπλή Σκλήρυνση Υψηλής Ενεργότητας - Θεραπευτικοί προβληματισμοί και στόχοι, **Φ. Καραλής, Ε. Σαμαρά, Ε. Λιάπτη, Γ. Καραφυλές, Γ. Δερετζή**
Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου»
- Περιστατικό αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας, **Α. Τσίκα**
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας
- Οξεία Διάσπαρτη Εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM) μετά από εμβολιασμό έναντι του SARS - COV2 ή Ογκόμορφη Πολλαπλή Σκλήρυνση; Ερωτήματα και θεραπευτικές προκλήσεις, **Β. Μαστοροδήμος** (Z), **Μ. Βαβουρανάκη** (Z), **Μ. Γιαννούδης, Π. Μήτσιας**
Νευρολογική Κλινική, Π.Α.Γ.Ν.Η., Κρήτη
- Δυσαρθρία και δεξιά ημιπάρεση σε ασθενή με πρωτοδιάγνωση Συνδρόμου Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS) και Νευροσύφιλης, **Α. Μουσταφέλλου** (Z), **Θ. Κανέλλης, Σ. Κατσαβός, Α. Τσαγκαρόπουλος, Π. Πετρίκος, Ε. Κουρεμένος**
Νευρολογική Κλινική, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας
- Β - Θεραπεία σε παράδοση ενεργότητα έπειτα από θεραπεία διάσωσης με Alemtuzumab, **Ε. Νταής** (Z), **Γ. Χάμκο**
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

09:45 - 10:45 **Στρογγυλή Τράπεζα**
Διαταραχές ύπνου
 Προεδρείο: **Γ. Χατζηγεωργίου, Τ. Ντόσκας**

- Ύπνος και Νευρογνωσιακές Διαταραχές. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση, **Ε. Καραγεωργίου**
- Φαρμακοθεραπεία του ύπνου, **Ν. Χριστοδούλου** (Z)

10:45 - 11:00 **Διάλειμμα**

11:00 - 11:30 **Δορυφορική Διάλεξη** (βλ. σελίδα 21)



Ημέρες Νευρολογίας 2022

Σάββατο 05 Νοεμβρίου 2022

Επιστημονικό Πρόγραμμα

11:30 - 12:30 **Στρογγυλή Τράπεζα**

Κεφαλαλγία

Προεδρείο: **Ε. Κουρεμένος, J. Rudolf**

- Δεδομένα πραγματικής ζωής των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Συγκριτικά πλεονεκτήματα, **Δ. - Δ. Μπισκώστας** (Z)
- Μετά τα μονοκλωνικά τί, Επερχόμενες θεραπείες στην Ημικρανία, **Ν. Φάκας**

12:30 - 13:00 **Δορυφορική Διάλεξη** (βλ. σελίδα 21)

13:00 - 13:30 **Διάλεξη**

Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια: τί νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν προκύψει από τις πρόσφατες μελέτες

Προεδρείο: **Κ. Βαδικόλιας** (Z)

Ομιλητής: **Γ. Τσιβγούλης** (Z)

13:30 - 14:30 **Παρουσίαση Κλινικών Περιστατικών**

Προεδρείο: **Α. Ωρολογάς, Θ. Αβραμίδης** (Z), **Α. Παπά**

- Επίδραση της πανδημίας COVID - 19 στις διαδικτυακές αναζητήσεις για νευρολογικά νοσήματα, **Ν. - Χ. Ξιφαράς, Κ. Ντεϊμεντές, Γ. Λιμπιτάκη** *Νευρολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Η Παμμακάριστος»*
- RIS υπο αγωγή με ενεργότητα, **Σ. Ντυμένου** (Z), **Β. Δελγιάννη, Μ. Πανουργιά, Π. Αγγελιδάκης, Μ. Αλεξίου** *Νευρολογική Κλινική - Ιατρείο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»*
- Ετερόπλευρη Εγκεφαλίτιδα σε ασθενή με MOGAD Οπτική Νευρίτιδα, **Σ. Μελιτά, Μ. Πέτρου, Μ.-Ε. Λέντζα, Ε. Κιννής, Η. Λαμπροπούλου, Σ. Ντυμένου, Μ. Αλεξίου** *Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»*
- Σκλήρυνση Κατά Πλάκας - Ενδιαφέρον Περιστατικό, **Α. Πατρικίου** *Metropolitan Hospital*
- Υπεργλυκαιμική Ημικορεία. Παρουσίαση κλινικού συνδρόμου και απεικονιστικών χαρακτηριστικών, **Ε. Κορώνα** (Z), **Α. Τσιαντή, Μ. Αρβανίτη, Τ. Ράλλης, Σ. Κατσουλάκου** *Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»*

14:30 - 16:30 **Μεσημβρινή Διακοπή**

16:30 - 17:30 **Στρογγυλή Τράπεζα**

Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα: ιατρικά ερωτήματα και διλήμματα στην καθημερινή κλινική πράξη

Προεδρείο: Γ. Ξηρομερήσιου, Γ. Χατζηγεωργίου

- Διαταραχές συμπεριφοράς στην Άνοια: φαρμακευτική, μη - φαρμακευτική αντιμετώπιση, **Τ. Ντόσκακ**
- Διάγνωση και θεραπεία των μη κινητικών νευροψυχιατρικών διαταραχών στη νόσο Parkinson, **Γ. Ξηρομερήσιου**



17:30 - 18:00 **Διάλειμμα**

18:00 - 18:30 **Δορυφορική Διάλεξη** (βλ. σελίδα 21)

18:30 - 20:00 **Στρογγυλή Τράπεζα**

Απομυελινωτικά Νοσήματα

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος** , **Γ. Δερετζή**

- Η επαναμυελίνωση ως θεραπευτικός στόχος στην ΠΣ, **Ν. Γρηγοριάδης** 
- Θεραπευτικές επιλογές στις προϊούσες μορφές της ΠΣ, **Ε. Δαρδιώτης**
- Θεραπευτική Προσέγγιση NMOSD και MOGAD, **Η. Σωτήρχος** 







Ημέρες Νευρολογίας 2022


Κυριακή 06 Νοεμβρίου 2022

Επιστημονικό Πρόγραμμα

09:00 - 10:30 **Παρουσίαση Κλινικών Περιστατικών**
Προεδρείο: **Γ. Γκέκας, Κ. Μπίσσας**



- A diagnosis not to miss, **Ε. Σιμπούλου** 
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας
- Σύνδρομο PRES δευτεροπαθές σε Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια, **Ε. Αγκαστινιώτη** 
Νευρολογικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Κύπρου
- Νόσος Κινητικού Νευρώνα και μυοκυμίες ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο επί εδάφους Grade II Θυμώματος, **Λ. Αχιλλέως**
Νευρολογικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Κύπρου
- Ασθενής με ισχαιμικό ΑΕΕ. Μια δύσκολη υπόθεση, **Π. Σταμάτη, Α. Μαυρίκη, Φ. Σοφούλη, Γ. Ζούκας, Τ. Ακουαβίβα**
Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο»
- Σπλαχνική Ημικρανία, **Κ. Κόβας**
Νευρολογική Κλινική, Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center
- Πρωτοπαθής Νευρολεμφομάτωση, **Π. Παπαργυρίου** 
Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. Νίκαιας - Πειραιά «Αγ. Παντελεήμων»
- Τετραπληγία σε έδαφος σπονδυλοδισκίτιδας αυχενικής μοίρας από λοίμωξη staphylococcus aureus: ένα νευρο - λοιμωξιολογικό στοίχημα, **Μ. Λυπηρίδου** , **Α. Μαργώνη, Κ. Αστάρη, Μ. Παπασάικα, Α. Τερεντίου**
Νευρολογική Κλινική, 417 ΝΙΜΤΣ

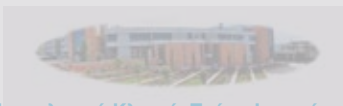
10:30 - 11:30 **Τι νεότερο στη Νευρολογία (I)**
Προεδρείο: **Α. Παπαδημητρίου, Σ. - Α. Ράλλη**

- Τρέχουσα πρακτική στη θεραπεία μασσθένεια, **Ε. Χρόνη** 
- Τι αναμένουμε στην ΑΝΟΙΑ, **Σ. Παπαγεωργίου**
- HPV λοίμωξη, επίδραση ανοσοθεραπειών σε πιθανή ενεργοποίηση και εξαλλαγή, **Δ. Μπόγδανος**

11:30 - 12:00 **Διάλειμμα**

Κυριακή 06 Νοεμβρίου 2022

- 12:00 - 13:00 **Τι νεότερο στη Νευρολογία (II)**
Προεδρείο: **Ε. Δαρδιώτης, Δ. Κάζης**
- Τι νεότερο στη θεραπεία της Νόσου Κινητικού Νευρώνα, **Ε. Σταμπουλής** 
 - Τι νεότερο στην Επιληψία, **Β. Κιμισκίδης** 
 - Τι νεότερο στην αντιμετώπιση των γλοιωμάτων, **Κ. Φουντάς**
- 13:00 - 14:00 **Τι νεότερο στη Νευρολογία (III)**
Προεδρείο: **Ι. Ελλούλ, Α. Τσαγκαρόπουλος**
- Αγγειίτιδες ΚΝΣ, **Π. Μήτσιας**
 - CBD, **Δ. Παπαδημητρίου**
 - Long - Covid Σύνδρομο, **Β. Τσιμούρτου**
- 14:00 **Συμπεράσματα Συνεδρίου**



Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

12⁰

Πανελλήνιο
Συνέδριο

Ημέρες Νευρολογίας 2022


3-6

Νοεμβρίου 2022

Divani Meteora
Καλαμπάκα

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group
Organizing your success



**Δορυφορικά
Συμπόσια /
Δορυφορικές
Διαλέξεις**

19:30 - 20:00 Δορυφορική Διάλεξη

Roche

Σταματώντας την Προοδευτικότητα της Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Μαθήματα από την Κλινική Πράξη

Προεδρείο: **Ε. Δαρδιώτης**

Ομιλητής: **Π. Αγγελιδάκης**

Σάββατο 05 Νοεμβρίου 2022

11:00 - 11:30 Δορυφορική Διάλεξη

GENESIS
pharma

Natalizumab SC: Συνδυάζοντας την εμπειρία με την καινοτομία

Προεδρείο: **Β. Τσιμούρτου**

Ομιλητής: **Α. Προβατάς**

12:30 - 13:00 Δορυφορική Διάλεξη

Bristol Myers Squibb™

Η επιλεκτική στόχευση της Οζανιμόδης και η κλινική ερμηνεία της

Προεδρείο: **Ι. Ελλούλ**

Ομιλητής: **Ε. Δαρδιώτης**

18:00 - 18:30 Δορυφορική Διάλεξη

sanofi

Η θέση της τεριφλουνομίδης στην ποιότητα ζωής των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση στον Ελληνικό πληθυσμό, Μελέτη Aurelio

Προεδρείο: **Α. Παπαδημητρίου**

Ομιλητής: **Ε. Δαρδιώτης**

Για τους ασθενείς σας με ΠΣ*

ΠΡΟΣΤΑΤΕΨΤΕ ΤΟ ΠΡΙΝ ΧΑΘΕΙ

**ΜΕ ΤΟ ZEPOSIA, ΕΧΕΤΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ
ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΟΗΘΗΣΕΤΕ ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΟΥΝ
ΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΠΟΛΥΤΙΜΗ ΕΦΕΔΡΕΙΑ¹**



 Bristol Myers Squibb[™]

Bristol-Myers Squibb A.E.
Αττικής 49-53 & Προποντιδος 2,
Τ.Κ. 152 35 Βριλήρσια, Αττική
Τ.Θ. 63883 - Βριλήρσια,
Τ.Κ. 152 03, Αττική
Τηλ. 210 6074300 & 210 6074400
Φαξ 210 6074333
Αριθμός Γ.Ε.ΜΗ 7453601000

*Το Zeposia ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΥΔΠΣ) με ενεργή νόσο όπως ορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά.

Το Zeposia[®] διατίθεται με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού γιατρού.

Λιανική Τιμή:

- ZEPOSIA CAPS 0,23MG/CAP & 0,46MG/CAP Συσκευασία έναρξης ΒΤx7 καψάκια (4x0,23mg + 3x0,46mg): 346,47 €
- ZEPOSIA CAPS 0,92MG/CAP Συσκευασία συντήρησης ΒΤx28 καψάκια: 1299,24 €

Βιβλιογραφία: 1. ZEPOSIA[®] Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, 29-11-2021.

Συντομογραφίες: ΠΣ: Πολλαπλή Σκλήρυνση.

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που ακολουθεί σε επόμενες σελίδες.

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. (βλ. παράγραφο 4.8 για το χρόνο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Ζερούσα 0,23 mg σκληρό κάψαλο. Ζερούσα 0,46 mg σκληρό κάψαλο. Ζερούσα 0,92 mg σκληρό κάψαλο. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ζερούσα 0,23 mg σκληρό κάψαλο: Κάθε σκληρό κάψαλο περιέχει υδρόχλωρη οζονιδίνη, ισοδύναμη με 0,23 mg οζονιδίνη. Ζερούσα 0,46 mg σκληρό κάψαλο: Κάθε σκληρό κάψαλο περιέχει υδρόχλωρη οζονιδίνη, ισοδύναμη με 0,46 mg οζονιδίνη. Ζερούσα 0,92 mg σκληρό κάψαλο: Κάθε σκληρό κάψαλο περιέχει υδρόχλωρη οζονιδίνη, ισοδύναμη με 0,92 mg οζονιδίνη. Για τον πλήρη κατάλογο των ελλείψεων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΑ ΙΣΧΥΡΙΑ:** Σκληρό κάψαλο. Ζερούσα 0,23 mg σκληρό κάψαλο: Ανοικτό κύκλο οζονιδίνης σκληρό κάψαλο, 14,3 mg, με τυμπάνιο με μαύρο μέλινο το «024» στο κάψαλο και το «023 mg» στο σώμα. Ζερούσα 0,46 mg σκληρό κάψαλο: Ανοικτό κύκλο οζονιδίνης σκληρό κάψαλο, 14,3 mg, με τυμπάνιο με μαύρο μέλινο το «024» στο κάψαλο και το «046 mg» στο σώμα. Ζερούσα 0,92 mg σκληρό κάψαλο: Πορτοκάλι οζονιδίνης σκληρό κάψαλο, 14,3 mg, με τυμπάνιο με μαύρο μέλινο το «024» στο κάψαλο και το «092 mg» στο σώμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Πολυπληθής οζονιδίνη: Το ζερούσα ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολυπληθής οζονιδίνη (VZV) με ενεργή νόσο όπως ορίζεται από κλινική ή ιστοπαθολογική χαρακτηριστικά. **Εξιδρωτικό κάλυμμα:** Το ζερούσα ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως βαριά μορφή ενεργό ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση, απώλεια αναπνοής ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία είτε σε έναν βιολογικό παράγοντα. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση της πολυπληθούς οζονιδίνης (ΠΖ) ή της εξιδρωτικής κολίτιδας (ΕΚ). **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση είναι 0,92 mg οζονιδίνης απός ημερησίως. Το αρχικό δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης της οζονιδίνης από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 7 απαιτείται και φαίνεται παρακάτω στον Πίνακα 1. Επίσης από την 7ήμερη κλιμάκωση δόσης, η απός ημερησίως δόση είναι 0,92 mg. Εκκινώντας από την Ημέρα 8.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης

Ημέρες 1 – 4	0,23 mg απός ημερησίως
Ημέρες 5 – 7	0,46 mg απός ημερησίως
Ημέρα 8 και εφεξής	0,92 mg απός ημερησίως

Επανεκκίνηση της θεραπείας έπειτα από τη διακοπή της

Το ίδιο δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης που περιγράφεται στον Πίνακα 1 συνιστάται όταν η θεραπεία διακόπτεται για:

- 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τη διάρκεια των πρώτων 14 ημερών θεραπείας.
- περισσότερες από 7 διαδοχικές ημέρες μεταξύ της Ημέρας 15 και της Ημέρας 28 της θεραπείας.
- περισσότερες από 14 διαδοχικές ημέρες μετά την Ημέρα 28 της θεραπείας.

Αν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τον παραπάνω, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με την επίσημη δόση, όπως είχε προγραμματιστεί.

Εξιδρωτικό κάλυμμα: Ενήλικες ηλικίας άνω των 55 ετών και ηλικιωμένους πληθυσμούς: Υπάρχουν πληροφορίες δεδομένα για ασθενείς με VZV ηλικίας > 55 ετών και για ασθενείς με ΕΚ ηλικίας ≥ 65 ετών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών, θα πρέπει να επεκταθεί η απός ημερησίως δόση σε ασθενείς με ΠΖ ηλικίας άνω των 55 ετών και σε ασθενείς με ΕΚ ηλικίας άνω των 65 ετών, δεδομένου ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα και πιθανότητα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στον συγκεκριμένο πληθυσμό, ιδιαίτερα με τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2). **Νεφρική διαλυτικότητα:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική διαλυτικότητα. **Ηπατική διαλυτικότητα:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική διαλυτικότητα (κατηγορία Α και Β κατά Child-Pugh). Η οζονιδίνη δεν οξολογείται σε ασθενείς με βαριά μορφή ηπατική διαλυτικότητα. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με βαριά μορφή ηπατική διαλυτικότητα (κατηγορία C κατά Child-Pugh) δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με οζονιδίνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). **Παθολογική πλινθίαση:** Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του ζερούσα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας άνω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Από στόματος χρήση. Τα κάψαλα μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έμβια που αναφέρονται στον παράγραφο 6.1. • Ανοσοανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4). • Ασθενείς οι οποίοι του τελευταίου 6 μήνες εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ), ασταθή στεφανίτιδα, εγκεφαλικό επεισόδιο, παθολογικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΕ), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί νοσηλεία ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III/IV κατά την Καρδιολογική Επιείκτα Νέας Ανάγκης (ΝΝΑ). • Ασθενείς με ιστορικό ή παρούσα εξέταση καρδιοκατακόλυσης (ΑΚ) αποκλεισμού III ή τριπλού βραχίονα κατακόλυσης ή συνδρομή νοσήσιων φλεβοκόμων εκτός εάν ο ασθενής έχει λειτουργικό βηματοδότη. • Βαριά μορφή ενεργού λοίμωξης, ενεργές χρόνιες λοίμωξεις, όπως τραχηλίτιδα και φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4). • Ενεργές κοιλιακές. • Βαριά μορφή ηπατική διαλυτικότητα (κατηγορία C κατά Child-Pugh). • Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης ή που θέλουν να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Βασαιμυαλγία:** Εμφάνιση βασαιμυαλγίας με οζονιδίνη: Πριν από την έναρξη της θεραπείας με οζονιδίνη, θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΤ σε όλους τους ασθενείς ώστε να προσδιοριστεί η παρουσία του προπυλαίου καρδιακών αναγωγών. Στους ασθενείς σε ορισμένες προκειμένου παθολογικές παθήσεις, συνιστάται η παρακολούθηση κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (βλ. παρακάτω). Η έναρξη της οζονιδίνης μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές μελέτες της καρδιακής συχνότητας (ΗΚΤ) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1), και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να ακολουθείται το αρχικό δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης προκειμένου να επιτευχθεί η δόση αντιπληθής (0,23 mg) την ημέρα 8 (βλ. παράγραφο 4.2). Μετά την αρχική δόση οζονιδίνης 0,23 mg, η μείωση της ΗΚΤ ξεκινά την Πρω 4, με τη μεγαλύτερη μείωση μέση τιμή να σημειώνεται την Πρω 5, επιταχυνόμενος προς την αρχική τιμή την Πρω 6. Με συνεχή χορήγηση της δόσης, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μειώσεις της ΗΚΤ. Δεν παρατηρήθηκαν καρδιακές συχνότητες χαμηλότερες των 40 παλμών ανά λεπτό. Αν είναι απαραίτητο, η εγχοπή από την οζονιδίνη μείωση της ΗΚΤ μπορεί να ανασταλεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπροπυλίνης. Θα πρέπει να επεκταθεί η προοχή κατά την έναρξη της οζονιδίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κάποιο βήτα αναστάλα ή αναστάλα των βήλων ασβεστίου (π.χ. διλαιοξίνη και διαζεπάμ) λόγω της πιθανότητας πρόκλησης επίδρασης επί μείωση της ΗΚΤ. Η θεραπεία με βήτα αναστάλας και αναστάλας των βήλων ασβεστίου μπορεί να ξεκινήσει σε ασθενείς που λαμβάνουν οζονιδίνη, σε δόσεις οζονιδίνης. Η συγχρήση οζονιδίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν βήτα αναστάλα σε συνδυασμό με έναν αναστάλα των βήλων ασβεστίου δεν έχει μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.5). **Παρακολούθηση κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης σε ασθενείς με ορισμένες προπυλαίου καρδιακές παθήσεις:** Λόγω του κινδύνου παραπάνω μειώσεων της ΗΚΤ με την έναρξη της οζονιδίνης, συνιστάται παρακολούθηση βήτα 6 ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης να σημειώσει και συμπτώματα συμπτωμάτων βραδυκαρδίας σε ασθενείς με ΗΚΤ ημερών < 55 bpm, αλλά με τη χορήγηση 15 λεπτά μετά Mobitz 2 κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή ιστορικό εμφραγμα του μυοκαρδίου ή της καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.3). Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με ωριαία μέτρηση των παλμών και της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια αυτής της ώρας περιόδου. Συνιστάται ΗΚΤ πριν από αυτήν την ώρα περιόδου, καθώς και στο τέλος της. Επιπλέον παρακολούθηση συνιστάται σε ασθενείς εάν στις 6 ώρες μετά τη δόση, • καρδιακή συχνότητα είναι χαμηλότερη των 45 bpm • η τιμή της καρδιακής συχνότητας είναι η χαμηλότερη μετά τη δόση, υπολογισμένο επί τη βάση ή έχει σημειωθεί ακόμα η μέγιστη μείωση της ΗΚΤ • υπάρχουν στοιχεία ανεπάρκειας καρδιακού αποκλεισμού δεύτερου βραχίονα ή υψηλότερη τιμή στην ΗΚΤ που διαφέρει με 6 ώρες μετά τη δόση • έχουν διάστημα QTc ≥ 500 msec. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να ξεκινήσει παρακολούθηση διαχείριση και η παρακολούθηση να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα/εμφραγμα. Αν απαιτείται θεραπεία, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της νύχτας και η ώρα περιόδου παρακολούθησης θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά τη δεύτερη δόση της οζονιδίνης. Θα πρέπει να λαμβάνεται αυθαίρετη διακοπή πριν από την έναρξη της οζονιδίνης στους εξής ασθενείς ώστε να αποφευχθεί αν μπορεί να είναι ασφαλείς (βλ. παράγραφο 4.5). **Προσοχή στην κατάλληλη εφαρμογή στρατηγική παρακολούθησης:** • ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλοαγγειακής νόσου, μη ελεγχόμενης υπέρτασης ή βαριά μορφή μη θεραπευμένης υπηκτικής αναιμίας, ιστορικό υποτροπιάζουσων ανοητικών επεισοδίων ή συμπτωμάτων βραδυκαρδίας. • προπυλαίου σημαντική παράταση του διαστήματος QTc (QTc μεγαλύτερο από 500 msec) ή άλλο κίνδυνο παράτασης του QTc και ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα πέραν των βήτα αναστάλας και των αναστάλας των βήλων ασβεστίου, τα οποία ενδεχομένως επιταχύνουν τη βραδυκαρδία. • ασθενείς που λαμβάνουν αναπνευστικό φαρμακευτικό προϊόντα κατηγορίας Ia (π.χ. κινιδίνη, οζονιδίνη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιφωδρόνη, ουσολίνη), τα οποία

έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κολπικής ταχυκαρδίας δικτύου ρηθιδίου σε ασθενείς με βραδυκαρδία, δεν έχουν μελετηθεί με την οζονιδίνη. **Ηπατική διαλυτικότητα:** Αυξήσεις των αμνοτρανσαμινών μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν οζονιδίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη θεραπείας με οζονιδίνη, θα πρέπει να είναι διαθέσιμες προσέτιμες (δηλ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μετρήσεις των τρανσαμινοών και της χοληρυθρίνης. Εξαιρεί κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα των τρανσαμινοών και της χοληρυθρίνης θα πρέπει να ελεγχθούν τους Μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και, στη συνέχεια, περιοδικά. Αν οι τιμές τρανσαμινοών αυξηθούν άνω του 5πλάσιου του ULN, θα πρέπει να ξεκινήσει αυστηρότερος έλεγχος. Αν επιβεβαιωθούν τιμές ηπατικών τρανσαμινοών άνω του 5πλάσιου του ULN, η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει εκ νέου μόνο αφού οι τιμές των ηπατικών τρανσαμινοών επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία δολιχικά ηπατικά διαλυτικότητας, όπως ανεξέτητη ναυτία, έμετος, κολικό άλγος, κόπωση, ανόρεξη ή ίκτερο ή άλλα συμπτώματα ούρα, θα πρέπει να ελεγχθούν τα ηπατικά ένζυμα, και η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να διακοπεί εφόσον επιβεβαιωθεί σημαντική βλάβη. Η επανεκκίνηση της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το πόσο θα προσδιοριστούν κάποια άλλα από τα ηπατικά (βλάβη και) από τα ούρα που θα αποκλειστεί ο ασθενής από την επανεκκίνηση της θεραπείας από την κλινική επανεκκίνηση της ηπατικής διαλυτικότητας. Ασθενείς με προπυλαίου ηπατική νόσο μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων ενζύμων κατά τη λήψη οζονιδίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Η οζονιδίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά μορφή προπυλαίου ηπατική βλάβη (κατηγορία C κατά Child-Pugh) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοκατασταλτική επίδραση:** Η οζονιδίνη σκεπάζει ανοσοκατασταλτική δράση η οποία προδίδεται τους ασθενείς σε κίνδυνο να λοιμώξει, συμπεριλαμβανομένων των ευκαρπικών λοίμωξεων, ενώ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης κοκκιοβακτηριακών/αυτοβλαβητικών των δερματικών. Οι ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς ειδικά εκείνους με συνυπάρχουσες παθήσεις ή γνωστούς προδραστικούς παράγοντες, όπως η προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Αν πιθανολογείται αυτό ο κίνδυνος, το ενδογενές δικτυακή της θεραπείας θα πρέπει να μελετάται από τον ιατρό κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.3). **Λοίμωξη:** Η οζονιδίνη προκαλεί μια μέση μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων περίπου στο 45% της αρχικής του τιμής λόγω αναρροπής κατακράτησης των λεμφοκυττάρων στους λεμφακτικούς ιστούς. Ως εκ τούτου, η οζονιδίνη ενδέχεται να αυξήσει την ευαισθησία της λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της οζονιδίνης, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη (δηλ. διενεργηθείσα εντός 6 μηνών) ή μετά τη διακοπή χορήγησης από την ΠΖ η ΗΚΤ (γενική εξέταση αίματος (CBC), συμπεριλαμβανομένου του αριθμού λεμφοκυττάρων). Συνιστάται επίσης η περιοδική διενέργεια γενικής εξέτασης αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εφόσον επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων < 0,2 x 10⁹/L, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με οζονιδίνη, έως ότου το επίπεδο επανέλθει σε > 0,5 x 10⁹/L, όπου μπορεί να εξεταστεί το ενδογενές επανεκκίνησης της οζονιδίνης. Η έναρξη χορήγησης οζονιδίνης σε ασθενείς με οποιαδήποτε ενεργή λοίμωξη θα πρέπει να καθυστερεί μετά την αποδοχή της λοίμωξης. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως στον ιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης, θα πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές στους ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν κάποιος ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να μελετάται το ενδογενές δικτυακή της θεραπείας με οζονιδίνη. Λόγω του ότι μπορεί να χρειαστούν αυτοί ο κίνδυνος, η απομάκρυνση της οζονιδίνης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της οζονιδίνης, η παρακολούθηση για λοίμωξη θα πρέπει να συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου. **Προστασία και ταυτόχρονη θεραπεία με αντινεοπλασματικά, μη κορτικοστεροειδή ανοσοκατασταλτικά ή ανοσορρυθμιστικές:** Σε κλινικές μελέτες της ΠΖ και της ΕΚ, οι ασθενείς που λαμβάνουν οζονιδίνη δεν έπρεπε να λαμβάνουν ταυτόχρονα αντινεοπλασματικά, μη κορτικοστεροειδή ανοσοκατασταλτικά (π.χ. αζαθειώλη και 6-μεθοπτοσίλη) στην ΕΚ ή ανοσορρυθμιστικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΖ και της ΕΚ. Η ταυτόχρονη χρήση της οζονιδίνης με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες θα αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκατασταλτικό και θα πρέπει να αποφευχθεί. Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών επιτράπηκε και θα φάνηκε να επηρεάζει την ασφαλεία ή την αποτελεσματικότητα της οζονιδίνης. Ωστόσο, τα μακροχρόνια δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση της οζονιδίνης με κορτικοστεροειδή εξακολουθούν να είναι περιορισμένα. Κατά τη μετάβαση στην οζονιδίνη από ανοσοκατασταλτικό φαρμακευτικό προϊόντα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος μισής ζωής και ο τρόπος δράσης προκειμένου να αποφευχθεί η πρόκληση επίδραση στο ανοσοποιητικό, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανεκκίνησης της νόσου. Η οζονιδίνη μπορεί, σε γενικές γραμμές, να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης (IFN). **Προϊόντα πολυεστέρα μελοκωξοφωσφορικού (PML) / PML:** Είναι μια ευκαρπική σθένος λοίμωξη του εγκεφάλου του οποίου προκλήσει από τον John Cunningham (JCV), εμφανίζεται συνήθως σε ανοσοκατασταλτικούς ασθενείς και μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο ή σε βαριά μορφή αναπηρία. PML έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποχρημάτησε σε θεραπεία με ριμπατεβίτη που εμπεριείχε 51P συμπεριλαμβανομένης της οζονιδίνης, και άλλες θεραπείες από την ΠΖ και τη ΕΚ. Η λοίμωξη από JCV με αποτέλεσμα την εμφάνιση PML έχει συσχετιστεί με ορισμένους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, βαρέως ανοσοκατασταλτική ουσία). Τα συνήθη συμπτώματα που σχετίζονται με τη ΠΜΛ ποικίλουν, εξελίσσονται εντός μερικών εβδομάδων έως μερικών ετών, και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδελότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης, καθώς και μεταβολές της σκέψης, της μνήμης και του προσανατολισμού οδηγώντας σε σύγχυση και μεταβολές στην προσωπικότητα. Οι ιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα MRI που είναι διγλωσσικά PML. Τα ευρήματα MRI μπορεί να είναι φανερά πριν από το κλινικά σημεία ή συμπτώματα. Αν πιθανολογείται η ΠΜΛ, η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να ανασταλεί έως ότου αποκλειστεί το ενδογενές υποκείμενο PML. Εφόσον η νόσος επιβεβαιωθεί, η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να διακοπεί. **Εξιδρωτικό κάλυμμα:** Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφαλεία εξιδρωτικού σε ασθενείς που λαμβάνουν οζονιδίνη. Η χρήση ζερούσα ενδεχομένως εμφάνισαν θα πρέπει να αποφευχθεί κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία με οζονιδίνη. Δεν απαιτείται χορήγηση ζώντων εξιδρωτικών εμβολίων, αυτή θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1 μήνα πριν από την έναρξη της οζονιδίνης. Πριν από την έναρξη της οζονιδίνης, συνιστάται εμβολιασμός έναντι του ιού ανεμεϊφιλικής ζωστήρας (VZV) σε ασθενείς χωρίς τεκμηριωμένη ανοσία στο VZV. **Εξιδρωτικό κάλυμμα:** Το ήπιον των νεοπλασμάτων που αναφέρονται με την οζονιδίνη στις ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3 της ΠΖ αποσκοπεί από μια μελανωματική δερματική κατάσταση με το βασικοκυτταρικό καρκίνο να αποτελεί το πιο συχνό εμφάνισμα δερματικό νεόπλασμα και που αναφέρεται με παρούσα ποσοστά εμφάνισης στις συνδυασμένες μελέτες της οζονιδίνης (0,2%, 3 ασθενείς) και της IFN β-1a (0,1%, 1 ασθενής). Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οζονιδίνη στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ, ένα ασθενής (0,2%) είχε καρκίνο του δέρματος από πλακώδες επιθήλιο στην περιοχή επαγωγής, ενώ ένας ασθενής (0,4%) είχε βασικοκυτταρικό καρκίνο, στην περιοχή αντιπληθής. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις σε ασθενείς που έλαβαν οζονιδίνη φάρμακο. Δεδομένου της υπέρτασης του κινδύνου ανάπτυξης κοκκιοβακτηριακών/αυτοβλαβητικών, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να παρακολουθούν ούτως ή άλλως επίτηδες στο ήπιο φύση προστασία. Αυτό οι ασθενείς δε θα πρέπει να υποβάλλονται σε ταυτόχρονη φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV B ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA. **Όχι σε οζονιδίνη κάλυμμα:** Ολόκληρη της χώρας κλινικά μελέτες ή χωρίς ορθολογικό αποτέλεσμα παρατήρησε με την οζονιδίνη (βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς με προπυλαίου παράγοντες κινδύνου ή συνυπάρχουσες. Οι ασθενείς με ιστορικό ροσεϊλίδας ή σκαρδαρούς διαβήτη ή υποκείμενη/συνυπάρχουσες αιφνιδιαστικές διαβήτη αυξημένου κινδύνου οξείας διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι ασθενείς με σκαρδαρούς διαβήτη, ροσεϊλίδας ή ιστορικό αμφιβληστροειδοπάθειας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με οζονιδίνη και σε επαναληπτικές αξιολογήσεις κατά τη διάρκεια της οζονιδίνης. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα οξείας διαβήτη κλινικά θα πρέπει να αξιολογηθούν και, εφόσον η νόσος επιβεβαιωθεί, η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να διακοπεί. Η απόκριση για το αν θα πρέπει να γίνει επανεκκίνηση της οζονιδίνης μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τα δυνάμει όφελος και τους κινδύνους για τον εκάστοτε ασθενή. **Συνδυασμός ορισμένων ανασταλτικών εξιδρωτικών (PRES):** Το PRES είναι ένα όφελος που χαρακτηρίζεται από την απώλεια έναρξη έντονης κεφαλαλγίας, αόληση, επιληπτικές κρίσεις και σπασμούς της όρασης. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως ανασταλτικά, αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε οξυμυκη εγκεφαλικό επεισόδιο ή σε εγκεφαλική αιμορραγία. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ΠΖ με την οζονιδίνη, αναφέρθηκε μία περίπτωση PRES σε έναν ασθενή με σύνδρομο Guillain-Barre. Εμφάνισαν επίσης πνευμονία και PRES, η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να διακοπεί. **Εμφάνιση στην οστρακική πίεση:** Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΠΖ και της ΕΚ, υπήρξε αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οζονιδίνη από ό,τι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN β-1a (EM) ή εικονικό φάρμακο (EK) και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα οζονιδίνη από SSRI ή SMRI (βλ. παράγραφο 4.8). Η οστρακική πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οζονιδίνη. **Εμφάνιση στο ανοσοποιητικό:** Η οζονιδίνη μπορεί να χρησιμοποιείται με προοχή σε ασθενείς με βαριά μορφή ανοσοποιητικής νόσου, πνευματική ίνωση και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια. **Συμμορφωμένος φαρμακευτικός προϊόντα:** Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση της οζονιδίνης με οποιαδήποτε της μονοαμινοεστέρας (MAO) ή επαγωγέα του CYP2C8 (ορισμιακή) (βλ. παράγραφο 4.5). **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία:** Λόγω του κινδύνου για το έμβryo, η οζονιδίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τον κίνδυνο για το έμβryo, πρέπει να

αντιπροσωπεύεται από την οσάνουδη (6%) και τους δύο μείζονες μεταβολίτες, τον CC112273 (73%) και τον CC1084037 (15%) (βλ. παράγραφο 5.2). **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** Μείωση των λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα: Σε ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές μελέτες της ΠΣ και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες της ΕΚ, οι μείον αριθμοί των λευκοκυττάρων μείωσαν περισσότερο στο 45% της αρχικής τιμής έως τους 3 μήνες (κάτω προέγερση μείον αριθμός λευκοκυττάρων στο αίμα 0,8 x 10⁹/l) και παρέμειναν σταθεροί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οσάνουδη. Μετά τη διακοπή της οσάνουδης 0,92 mg, ο διάσχος χρόνος έως την αποκατάσταση των λευκοκυττάρων περιφερικού αίματος στο φυσιολογικό εύρος ήταν περίπου 30 ημέρες, με περίεπι στο 80% έως το 90% των ασθενών να σταθεροί στο φυσιολογικό εντός 3 μηνών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). **Μείωση της καρδιακής της κατάληξης (FCP):** Στους ασθενείς με ΕΚ, η θεραπεία με οσάνουδη οδήγησε σε μείωση του φαρμακωδύνου δέκτη, της καρδιοπνευμονικής κυκλοφορίας (FCP), κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, η οποία στη συνέχεια διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης. **Καρδιακή συχνότητα και καρδιακή συχνότητα:** Η οσάνουδη μπορεί να προκαλέσει παροδική μείωση της HR κατά την έναρξη χορήγησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αυτή η ανηλεγχόμενη χρονιστική επίδραση σχετίζεται, σε επίπεδο μηχανισμού, με την ενεργοποίηση των διαύλων καλίου εσωτερικής ανόρθωσης αυξανόμενα με τις επιπτώσεις (GIRK) μέσω της διέγερσης των υποδοχών S1P, από την οσάνουδη και τους ενεργούς μεταβολίτες της, που οδηγεί σε κεντρική υπερπόληση και μειωμένη διευροπόληση με τη μέγιστη επίδραση στην HR να παρατηρείται εντός 5 ωρών από τη χορήγηση δόσης. Λόγω του λεπτομερούς του ανταγωνισμού στους υποδοχείς S1P, ένα σχήμα κλιμακωτής δόσης με οσάνουδη 0,23 mg, ακολουθούμενο από 0,46 mg και 0,92 mg διαδοχικά απεικονίσθησαν στο διαύλιο GIRK μέγιστο να επιτευχθεί η δόση συντήρησης. Μετά την περίοδο κλιμακωτής της δόσης, με συνεχή χορήγηση οσάνουδης, η HR επιβεβαιώθηκε στην αρχική τιμή. **Δυναμική παράσταση του διαστήματος QT:** Σε μία τυποποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διδοκλική μελέτη του διαστήματος QT, η οποία χρησιμοποιούσε ένα διάκενο 14 ημερών σχήμα κλιμακωτής δόσης 0,23 mg ημερησίως για 4 ημέρες, 0,46 mg ημερησίως για 2 ημέρες, 0,92 mg ημερησίως για 2 ημέρες, 1,84 mg ημερησίως για 4 ημέρες, με τη μέγιστη επίδραση να παρατηρείται στο τέλος της δόσης συντήρησης, όπως καταγράφηκε από το αντίστοιχο όριο του μονοπλευρού 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) το οποίο ήταν κάτω από το 10 ms. Η ανάλυση συγκέντρωσης-QTs για την οσάνουδη και τους μείζονες ενεργούς μεταβολίτες (CC112273 και CC1084037), με χρήση δεδομένων από μία άλλη μελέτη φάσης 1, έδειξε ότι το αντίστοιχο όριο του 95% CI για το παραγόμενο από το μοντέλο διάστημα QTc (διορθωμένο ως προς το εικονικό φάρμακο και την τιμή έναρξης) κάτω από το 10 ms στις μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκε με δόσεις οσάνουδης \geq 0,92 mg ανά ημέρα ημερησίως. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφαλεία: Περίληψη ασφάλειας:** Η οσάνουδη αξιολογήθηκε σε δύο τυποποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες φάρμακα, παράλληλες ομάδες ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές δοκιμές με παρόμοιο σχεδιασμό και καταληκτικό σημείο, οι ασθενείς με υποδοχέα-διαιρούμενο T2 (DMT2). Η μελέτη 1 – SUNBEAM, ήταν μία διάρκεια 1 έτους μελέτη με ασθενείς οι οποίοι συνέχισαν την καθορισμένη θεραπεία πέραν του μήνα 12 έως την ολοκλήρωση της μελέτης από τον τελευταίο ενταχθέντα ασθενή. Η μελέτη 2 – RADIANCE ήταν μία μελέτη διάρκειας 2 ετών. Η δόση της οσάνουδης ήταν 0,92 mg και 0,46 mg χορηγούμενη από το στάσιμα, άνω μελέτη, με μία δόση έναρξης 0,23 mg τις ημέρες 1-4, ακολουθούμενη από μία κλιμακωτή στο 0,46 mg τις ημέρες 5-7 και ακολουθούμενη από την καθορισμένη δόση την ημέρα 8 και εφεξής. Η δόση της IFN β -1a, το οποίο ενεργό παράγωγο ανιόνησης, ήταν 300 mcg χορηγούμενα ενδομυϊκά από εβδομάδα 10. Αμφότερες οι μελέτες συμπεριλάμβαναν ασθενείς με ενεργό νόσο όπως ορίστηκε από την ύπαρξη τουλάχιστον μιας υποστηρίξης εντός του προηγούμενου έτους ή μιας υποστηρίξης εντός του προηγούμενου δύο ετών με στοιχεία τουλάχιστον μιας Gd προαξιωματικής (GdE) βλάβης ή προηγούμενο έτος και βιολογικούς στη Διαμερισμένη Κλίμακα Κατάστασης Αντισώματος (EDSS) από 0 έως 5,5. Νευρολογικές αξιολογήσεις διενεργούνταν κατά την έναρξη, κάθε 3 μήνες και κατά τον χρόνο πιθανολογούμενης υποστηρίξης. Το γραμμοίριο MRI διενεργούνταν κατά την έναρξη (μελέτες 1 και 2), στους 6 μήνες (SUNBEAM), στο 1 έτος (μελέτες 1 και 2) και στο 2 έτος (RADIANCE). Το κύριο αποτέλεσμα τόσο της μελέτης SUNBEAM όσο και της μελέτης RADIANCE ήταν το εστιασμένο ποσοστό υποστηρίξεων (ARR) εντός της περιόδου θεραπείας (τουλάχιστον 12 μηνών) για τη μελέτη SUNBEAM και 24 μηνών για τη μελέτη RADIANCE. Το κύριο δευτερεύον μέτρο έκβασης περιελάμβανε 1) τον αριθμό νέων ή διεκρινόμενων υπέρμικτων βλαβών στην T2 ακολουθία της MRI εντός διαστήματος 12 και 24 μηνών, 2) τον αριθμό των GdE βλαβών στην T1 ακολουθία της MRI εντός διαστήματος 12 και 24 μηνών, και 3) τον χρόνο έως την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας, η οποία ορίστηκε ως αύξηση τουλάχιστον 1 βαθμού στη βαθμολογία EDSS από την αρχική αξιολόγηση, η οποία παραμένει σταθερή για 12 εβδομάδες. Η επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας αξιολογήθηκε προοπτικά σε μια συγκριτική ανάλυση των μελετών 1 και 2. Στη μελέτη SUNBEAM, 1.346 ασθενείς τυποποιήθηκαν για τη λήψη οσάνουδης 0,92 mg (n=447), οσάνουδης 0,46 mg (n=451) ή IFN β -1a-EM (n=448). Οι ασθενείς ολοκλήρωσαν το 94% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οσάνουδη 0,92 mg, το 94% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οσάνουδη 0,46 mg και το 92% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με IFN β -1a-EM. Στη μελέτη RADIANCE, 1.313 ασθενείς τυποποιήθηκαν για τη λήψη οσάνουδης 0,92 mg (n=433), οσάνουδης 0,46 mg (n=439) ή IFN β -1a-EM (n=441). Τη μελέτη ολοκλήρωσε το 90% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οσάνουδη 0,92 mg, το 85% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οσάνουδη 0,46 mg και το 85% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με IFN β -1a-EM. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στις 2 μελέτες είχαν μέση ηλικία τα 35,5 έτη (εύρος 18-55), το 67% \leq 65 ετών ήταν γυναίκες, ενώ ο μέσος χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΣ ήταν τα 6,7 έτη. Η δόση της βαθμολογία EDSS κατά την έναρξη ήταν 2,5. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών είχε λάβει κάποια τυποποιημένη της νόσου θεραπεία (DMT), κατά κύριο λόγο ντερεβέρη ή οβική γλαταμίνη. Κατά την έναρξη, ο μέσος αριθμός υποστηρίξεων μέσα στο προηγούμενο έτος ήταν 1,3, ενώ το 45% των ασθενών είχε μία ή περισσότερες. Gd προαξιωματικές βλάβες στην T1 ακολουθία (μέση τιμή 1,7). Τα αποτελέσματα των μελετών SUNBEAM και RADIANCE παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η αποτελεσματικότητα έγινε κατανοητή για την οσάνουδη 0,92 mg με τη σχέση δόσης-αποτελέσματος που παρατηρήθηκε για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης, το οποίο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η κατανοητή της αποτελεσματικότητας για τα 0,46 mg ήταν λιγότερο ισχυρή, καθώς αυτή η δόση δεν έδειξε σημαντική επίδραση για το κύριο καταληκτικό σημείο στη μελέτη RADIANCE λαμβάνοντας υπόψη της προτιμώμενης στατιστικής ανηλεγχόμενης δυναμικής μοναδότητας.

Πίνακας 3: Κύρια κλινικά καταληκτικά σημεία και καταληκτικά σημεία MRI στους ασθενείς με ΥΠΣ από τη μελέτη 1 - SUNBEAM και τη μελέτη 2 - RADIANCE

Καταληκτικά σημεία	SUNBEAM (\geq 1 έτος) ^a		RADIANCE (2 έτη)	
	Οσάνουδη 0,92 mg (n=447)	IFN β -1a-EM 30 mcg (n=448)	Οσάνουδη 0,92 mg (n=433)	IFN β -1a-EM 30 mcg (n=441)
Κλινικά καταληκτικά σημεία				
Επισημοποιημένο ποσοστό υποστηρίξεων (Κύριο καταληκτικό σημείο)	0,181	0,350	0,172	0,276
Σχετική μείωση	48% (p<0,0001)		38% (p<0,0001)	
Ποσοστό ασθενών ελεύθερων υποστηρίξεων**	78% (p=0,0002)	66%	76% (p=0,0012)	64%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας στους 3 μήνες (CDP) [†]	7,6% οσάνουδη έναντι 7,8% IFN β -1a-EM		0,95 (0,679, 1,330)	
Ανάλυση κενότυπου (95% CI)				
Ποσοστό με CDP στους 6 μήνες [‡]	5,8% οσάνουδη έναντι 4,0% IFN β -1a-EM			
Ανάλυση κενότυπου (95% CI)			1,413 (0,922, 2,165)	
Καταληκτικά σημεία MRI				
Μέσος αριθμός νέων ή διεκρινόμενων υπέρμικτων βλαβών στην T2 ακολουθία της MRI [§]	1,465	2,836	1,835	3,183
Σχετική μείωση	48% (p<0,0001)		42% (p<0,0001)	
Μέσος αριθμός Gd προαξιωματικών βλαβών στην T1 ακολουθία [¶]	0,160	0,433	0,176	0,373
Σχετική μείωση	63% (p<0,0001)		53% (p<0,0006)	

^a Η μέση διάρκεια ήταν 13,6 μήνες.
^b Ονομαστική τιμή p για τα καταληκτικά σημεία που δεν συμπεριλάμβαναν στον ιεραρχικό έλεγχο υποθέσης και δεν προσαρμόστηκαν για πολλαπλότητα.
^c Η εξέλιξη της αναπηρίας ορίστηκε ως αύξηση κατά 1 βαθμό στη βαθμολογία EDSS, επιβεβαιωμένη 3 μήνες ή 6 μήνες αργότερα.
^d Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση της CDP 6 μηνών που περιλάμβανε δεδομένα από την επέκταση ανοκτικής επίσημωσης (μελέτη 3), βρέθηκε ότι η HR (95% CI) ήταν 1,040 (0,730, 1,482).
^e Test Log-rank.
^f Προοπτικό σχεδιασμένο συγκριτικό ανάλυση των μελετών 1 και 2.

^g Σε διάστημα 12 μηνών για τη μελέτη 1 και σε διάστημα 24 μηνών για τη μελέτη 2.
^h Στους 12 μήνες για τη μελέτη 1 και στους 24 μήνες για τη μελέτη 2.

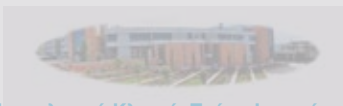
Στις μελέτες SUNBEAM και RADIANCE, η θεραπεία με οσάνουδη 0,92 mg οδήγησε τη μέγιστη ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη στον κανονικοποιημένο όμο του ενεργού οσάνουδης με την IFN β -1a-EM (0,41% έναντι -0,61%, και 0,71% έναντι -0,94%, αντίστοιχα, ονομαστική τιμή p <0,0001 για αμφότερες τις μελέτες). Στις μελέτες χορηγούμενα πρωτοβουθεπειόμενοι και μη πρωτοβουθεπειόμενοι με DMF ασθενείς ενεργά νόσου, όπως ορίστηκε από κλινικά ή απεικονιστικά καταληκτικά σημεία ήταν ανώτερη με τον ανάλυση πληθυσμού. **Μακροβιοτικά δεδομένα:** Ασθενείς που ολοκλήρωσαν τις φάσεις 3 μελέτες SUNBEAM και RADIANCE μπορούσαν να εισέλθουν σε μια μελέτη επέκταση ανοκτικής επίσημωσης (Μελέτη 3 - DAYBREAK). Στους 751 ασθενείς που τυποποιήθηκαν αρχικά στη λήψη οσάνουδης 0,92 mg και υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ένα και 3 χρόνια, το (προσμοίμοιο) ARR ήταν το 0,24 μετά το 2^ο έτος. **Θεραπείες: Εξέλιξη ασφάλειας:** Η αποτελεσματικότητα και η ασφαλεία της οσάνουδης αξιολογήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές τυποποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (TRUE-NORTH+ (περίοδο επαγωγής) και TRUE-NORTH-M (περίοδο συντήρησης)) σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών, με μέτρια έως βαριάς μορφής ενεργό ελκυστική νόσο. Η μελέτη TRUE-NORTH+ περιλάμβανε ασθενείς που τυποποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη οσάνουδης 0,92 mg ή εικονικού φαρμάκου. Η περίοδος επαγωγής διάρκειας 10 εβδομάδων (TRUE-NORTH+) ακολουθούμενη από μια τυποποιημένη περίοδο απόσυρσης συντήρησης διάρκειας 42 εβδομάδων (TRUE-NORTH-M) για συνολικά 52 εβδομάδες. **Θεραπείες:** Η οσάνουδη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (βλεφαλική χρήση ταυτόχρονη χρήση βιολογικών παραγόντων) ή ως κομποθεραπευτική ανοσοκατασταλτικών θεραπειών για την ΕΚ. Η οσάνουδη περιλάμβανε ασθενείς με μέτριας έως βαριάς μορφής ενεργό ελκυστική νόσο που ορίστηκε κατά την έναρξη (εβδομάδα 0) ως βαθμολογία Mayo της τάξης του 6 έως 12, συμπεριλαμβανομένη υποβαθμίσιμη Mayo \geq 2 για την ενδοσκοπική. **TRUE-NORTH+ (μελέτη επαγωγής):** Στη μελέτη TRUE-NORTH+, οι ασθενείς τυποποιήθηκαν είτε στην οσάνουδη 0,92 mg χορηγούμενη από το στάσιμα, άνω μελέτη (n=429) είτε στο εικονικό φάρμακο (n=216) ξεκινώντας με τριπλοήθηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς ελάμβαναν ανοσορρυθμιστικά αμμοιοσουλφίδια (π.χ. μεσολαζίνη 71%, σουφασαζόλη 13%) ή/και από το στάσιμα κορτικοστεροειδή (33%) σε σταθερή δόση πριν από και κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Το 30% των ασθενών είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση, σπυλίου ανταπόκρισης ή δυσανεξία στους αποκλειστές INF. Εκτός από των ασθενών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, το 63% έλαβαν τουλάχιστον δύο ή περισσότερους βιολογικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών TNF, το 36% δεν ανταποκρίθηκαν ποτέ σε τουλάχιστον έναν αποκλειστή TNF, το 65% παρουσίασαν απώλεια της ανταπόκρισης σε έναν αποκλειστή TNF και το 47% έλαβαν έναν αποκλειστή των υποδοχών ιντερφερόνης (π.χ. πελντοσιμυμάνη). Το 41% των ασθενών δεν ανταποκρίθηκαν ή/και είχαν δυσανεξία σε ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες. Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν διάμεση βαθμολογία Mayo 9, το 65% των ασθενών είχαν βαθμολογία μικρότερη ή ίση του 5, 35% είχαν βαθμολογία μεγαλύτερη του 9. Το πρώτο καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση την εβδομάδα 10 και τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 10 ήταν η κλινική ανταπόκριση, η ενδοσκοπική βελτίωση και η επίλυση του βλενογονίου. Σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οσάνουδη πέτυχαν κλινική ύφεση, κλινική ανταπόκριση, ενδοσκοπική βελτίωση και επίλυση του βλενογονίου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 10 όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αναλογία ασθενών που πληρώσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στην περίοδο επαγωγής από τη μελέτη TRUE-NORTH+ (την εβδομάδα 10)

	Οσάνουδη 0,92 mg (N=429)		Εικονικό φάρμακο (N=216)		% Διαφορές Θεραπείας ^c (95% CI)
	n	%	n	%	
Κλινική ύφεση^a	79	18%	13	6%	12% (7,5, 17)[†]
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	66/29	22%	10/15	7%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	13/130	10%	3/65	5%	
Κλινική ανταπόκριση^b	205	48%	56	26%	22% (14,4, 29,3)[†]
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	157/299	53%	44/151	29%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	48/130	37%	12/65	19%	
Ενδοσκοπική βελτίωση^d	117	27%	15	12%	16% (9,7, 21,7)[†]
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	97/299	32%	28/151	18%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	20/130	15%	7/65	11%	
Επίλυση βλενογονίου^e	54	13%	8	4%	9% (4,9, 12,9)[†]
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	47/299	16%	6/151	4%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	7/130	5%	2/65	3%	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, TNF = παράγοντας νέκρωσης γάμμα.
^a Διαφορές θεραπείας (προσμοίμοιο) ως προς τους παράγοντες στρατηγικότητας της προηγούμενης έκθεσης σε αποκλειστή TNF και της χρήσης κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη.
^b Η κλινική ύφεση ορίστηκε ως υποβαθμίσιμη αμμοιοσουλφίδια του ορού (RBS) = 0, υποβαθμίσιμη συχνότητας κενότυπων (SFS) \leq 1 (και μείωση κατά \geq 1 βαθμό από την αρχική τιμή SFS) και υποβαθμίσιμη ενδοσκοπική \leq 1 βαθμό χωρίς ευφρωτιστήρα.
^c Η κλινική ανταπόκριση ορίστηκε ως μείωση από την έναρξη στη βαθμολογία Mayo 9 σημείων κατά \geq 2 βαθμούς και \geq 35%, καθώς και μείωση από την έναρξη στην τιμή RBS κατά \geq 1 βαθμό ή απόλυτη τιμή RBS \leq 1 βαθμό.
^d Η ενδοσκοπική βελτίωση ορίστηκε ως βαθμολογία Mayo για την ενδοσκοπική της τάξης του \leq 1 χωρίς ευφρωτιστήρα.
^e Η επίλυση του βλενογονίου ορίστηκε τόσο ως βαθμολογία Mayo για την ενδοσκοπική της τάξης του \leq 1 βαθμό χωρίς ευφρωτιστήρα, όσο και ως απόλυτη ύφεση (βαθμολογία δείκτη Geboes < 2,0) η οποία υποδηλώνει απουσία οφθαλμικών σημείων επιθηλιακής κρούσης ή την υποβλενογονίου σπυλίου, απουσία αύξησης των ρινοφύλων και απουσία καταπορητικής κρούσης, διαβρώσεων, εξέλκωσεων ή κοκκώδους αιτούς).
[†] p < 0,0001.
[‡] p < 0,001.

Υποβαθμισμένες αμμοιοσουλφίδια του ορού (RBS) και συχνότητας κενότυπων (SFS): Μείωση στις υποβαθμισμένες αμμοιοσουλφίδια του ορού και συχνότητας κενότυπων παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 2 (βλ. 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της αποσυμπίεσης 7ήμερης τριπλοήθησης της δόσης) στα ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οσάνουδη. Μια ονομαστική σημαντική μείωση αναλογία στόχων πέτυχε ύφεση των συμπτωμάτων, που ορίστηκε ως RBS=0 και SFS \leq 1 με μείωση \geq 1 από την αρχική τιμή, με την οσάνουδη 0,92 mg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 5 (27% έναντι 15%) και την εβδομάδα 10 της περιόδου επαγωγής (37,5% έναντι 18,5%). Οι ασθενείς που είχαν μείωση από την αρχική τιμή στην SFS ή/και στην τιμή RBS κατά τουλάχιστον 1 μονάδα, αλλά δεν ήταν κλινικά ανταποκρίσιμοι την εβδομάδα 10 της μελέτης TRUE-NORTH+, είχαν ένα αυξημένο ποσοστό ύφεσης των συμπτωμάτων μετά από 5 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με οσάνουδη 0,92 mg (26/126). Το ποσοστό ύφεσης των συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς ανέβηκε να ανώτερες κατά τη διάρκεια 46 επιπλέον εβδομάδων θεραπείας, 50% (41/82). Η οσάνουδη 0,92 mg (μελέτη συντήρησης): Προκειμένου να τυποποιηθούν στη θεραπεία στη μελέτη συντήρησης (TRUE-NORTH-M), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει οσάνουδη 0,92 mg και να έχουν επίδειξη κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 10 της περιόδου επαγωγής. Οι ασθενείς μπορούσαν να προχωρήσουν είτε από τη μελέτη TRUE-NORTH+ είτε από μια ομάδα που ελάμβανε οσάνουδη 0,92 mg ανοκτικής επίσημωσης. Οι ασθενείς τυποποιήθηκαν (εκ νέου) με διπλά τυφλά τριπλά (αναλογία 1:1) σε λήψη οσάνουδης 0,92 mg ή εικονικού φαρμάκου (n=227) για 42 εβδομάδες. Η συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν 52 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένων αμφότερων της περιόδου επαγωγής και της περιόδου συντήρησης. Οι αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας διενεργούνταν την εβδομάδα 52. Απαιτούνταν ταυτόχρονη χορήγηση αμμοιοσουλφίδια για τη διατήρηση της σταθερότητας έως την εβδομάδα 52. Οι ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή έπρεπε να μειώσουν σταδιακά τη δόση τους μετά την είσοδο τους στην περίοδο συντήρησης. Κατά την είσοδο στη μελέτη, το 35% των ασθενών βρισκόταν σε κλινική ύφεση, το 29% των ασθενών ελάμβαναν κορτικοστεροειδή και το 31% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγούμενες σε θεραπεία με αποκλειστές του TNF. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, το πρώτο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που βρισκόταν σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της εβδομάδα 52 ήταν η αναλογία των ασθενών με κλινική ανταπόκριση, η ενδοσκοπική βελτίωση, η διατήρηση της κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 στο υποποπείο των



Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

12⁰

Πανελλήνιο
Συνέδριο

Ημέρες Νευρολογίας 2022

3-6

Νοεμβρίου 2022

Divani Meteora
Καλαμπάκα

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group
Organizing your success



**Ευρετήριο
Προέδρων -
Ομιλητών**

R

Rudolf Jobst

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου»

A

Αβραμίδης Θεόδωρος

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

Αγγελιδάκης Παναγιώτης

Νευρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ Νευρολογικής Κλινικής, Υπεύθυνος Ιατρείου Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Αγκαστινιώτη Ελένη

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. Λευκωσίας, Πανεπιστήμιο Κύπρου

Ακουαβίβα Τερέζα

Νευρολόγος, Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Ελευσίνας «Θριάσιο»

Αλεξίου Μαριαλένα

Νευρολόγος, Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Διοικητικά και Επιστημονικά Υπεύθυνη, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Ανδριώτη - Βαβουλά Γεωργία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

Αρβανίτη Μαρία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

Αστέρα Κυριακή

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Αφράντου Θεοδώρα

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Β' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

Αχιλλέως Λουίζα

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. Λευκωσίας, Πανεπιστήμιο Κύπρου

B

Βαβουρανάκη Μαρία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, ΠΑ.Γ.Ν.Η.

Βαδικόλιας Κωνσταντίνος

Νευρολόγος, Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.

Γ

Γιαννούδης Μάρκος

Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, ΠΑ.Γ.Ν.Η.

Γκέκας Γεώργιος

Νευρολόγος, Τέως Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Γρηγοριάδης Νικόλαος

Νευρολόγος, Καθηγητής Νευρολογίας, Β' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ.

Δ

Δαρδιώτης Ευθύμιος

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Δεληγιάννη Βασιλική

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Δερετζή Γεωργία

Νευρολόγος, MD, PhD, Διευθύντρια Νευρολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου»

**Διονυσιώτης Ελευθέριος - Ιωάννης**

Επίκουρος Καθηγητής Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης Πανεπιστημίου Πατρών, Κλινική Κακώσεων Νωτιαίου Μυελού, Π.Γ.Ν. Πατρών

Ε**Ελλούλ Ιωάννης**

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Ζ**Ζάγκλη Ιωάννα - Ηώ**

Ειδικεύομενη Νευρολογίας, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

Ζούκας Γεράσιμος

Ειδικεύομενος Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας «Θριάσιο»

Ζούπα Έλλη

Νευροψυχολόγος, Υποψήφια Διδάκτορας Νευροψυχολογίας Α.Π.Θ., Κέντρο Ημέρας Άνοιας Λάρισας - ΕΠΑΨΥ

Η**Ηλιόπουλος Ιωάννης**

Νευρολόγος, Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.

Θ**Θεοδώρου Κατερίνα**

Νευρολόγος, Β΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Κ**Κάζης Δημήτριος**

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

Καλαά Φανή

Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρικής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

Καλαμποκίνη Στεφανία

Νευρολόγος, Γ.Ν. Λευκωσίας, Επισκέπτρια Λέκτορας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου

Καλλίβουλος Στυλιανός

Νευρολόγος, Β΄ Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

Κανέλλης Θεόδωρος

Ειδικεύομενος Παθολογίας, Β΄ Παθολογική Κλινική, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας

Καπρέλη Ελένη

Καθηγήτρια Φυσικοθεραπείας, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Καραγεωργίου Ελισσαίος

Νευρολόγος, Διευθύνων του Κέντρου Ύπνου και Μνήμης, Νευρολογικό Ινστιτούτο Αθηνών

Καραλής Φίλιππος

Επιμελητής Β΄, Νευρολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου»

Καραφυλές Γεώργιος

Επιμελητής Β΄, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου»

Κατσαβός Σεραφεΐμ

Νευρολόγος, Επιμελητής Νευρολογικής Κλινικής, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας

Κατσουλάκου Σμαράγδα

Νευρολόγος, Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

Καφαλάκη Ευτυχία

Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Κεφαλοπούλου Ζηνοβία - Μαρία

Νευρολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας και Κινητικών Διαταραχών, Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών, Υπεύθυνη Ιατρείου Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών

Κιαμίλη Αργυρώ

Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

Κιμισκίδης Βασίλειος

Καθηγητής Νευρολογίας - Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ., Διευθυντής Α΄ Νευρολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

Κινηός Ευγένιος

Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Κιτμερίδου Σοφία

Ειδικός Νευρολόγος, Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Κόβας Κωνσταντίνος

Νευρολόγος, Επιμελητής Β΄, Α΄ Νευρολογική Κλινική, Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center

Κοντολάτη Ιωάννα

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

Κορώνα Ευθυμία

Νευρολόγος, Επικουρικός Ιατρός Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνιο»

Κουρεμένος Ευάγγελος

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας

Κούτλας Ευάγγελος

Νευρολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο Θεσσαλονίκης

Κωσταδήμα Βασιλική

Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Λ

Λαμπροπούλου Ηλέκτρα

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Λαφωινιάτη Αιμιλία

Νευρολόγος, Στρατιωτικός Ιατρός, Νευρολογική Κλινική, 404 Γ.Σ.Ν. Λάρισας

Λέντζα - Μαλαματή Ελένη

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Λιάτση Ειρήνη

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Β΄, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου»

Λιμπιτάκη Γεωργία

Νευρολόγος, Διευθύντρια Νευρολογικού Τμήματος, Νοσοκομείο «Η Παμμακάριστος»

Λυπηρίδου Μαρία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, 417 ΝΙΜΤΣ

Μ

Μαργώνη Άννα

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική, 417 ΝΙΜΤΣ

Μαρκάκης Ιωάννης

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Μάρκου Κατερίνα

Νευρολόγος, Επιμελήτρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Μαρκουζός Ιωάννης

Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Πατρών

Μαστοροδήμος Χ. Βασίλειος

Νευρολόγος, MD, PhD, Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική, Π.Α.Γ.Ν.Η.

**Μαυρίκη Ανδριάνα**

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας «Θριάσιο»

Μελιτά Σοφία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Μεσσίνη - Ντόσκου Αικατερίνη

Λογοθεραπεύτρια - Λογοπαθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Κλινικής Αποκατάστασης Κακώσεων Νωτιαίου Μυελού, Π.Γ.Ν. Πατρών

Μεσσίνης Λάμπρος

Κλινικός Νευροψυχολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροψυχολογίας, Εργαστήριο Γνωστικής Νευροεπιστήμης, Τμήματος Ψυχολογίας, Α.Π.Θ.

Μεταξάς Νικόλαος

Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Μήτσιας Παναγιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, ΠΑ.Γ.Ν.Η

Μπτικώστας Δήμος - Δημήτριος

Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο

Μουσταφέλλου Άννα

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας

Μπατζικώστα Παρασκευή

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Πατρών

Μπεχράκης Παναγιώτης

MD, PhD (McGill), FCCP, Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Harvard, Πρόεδρος της Εθνικής Επιτροπής για τον Έλεγχο του Καπνίσματος

Μπίλικα Παρασκευή

Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Μπίσσας Κωνσταντίνος

Νευρολόγος

Μπόγδανος Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Κλινικής Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Π.Γ.Ν. Λάρισας, Διευθυντής Τομέα Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Αν. Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Μπουντζιούκα Χρυσάνθη

Νευρολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια Β', Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

N**Νάσιος Γρηγόριος**

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Λογοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Νούσια Αναστασία

Λογοθεραπεύτρια, εκλ. Επίκουρη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Νταής Ευάγγελος

Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Ντεϊμεντές Κωνσταντίνος

Φοιτητής Τμήματος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ντόσκας Τριαντάφυλλος

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Ν.Ν. Αθηνών

Ντυμένου Σοφία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Ξ

Ξηρομερήσιου Γεωργία

Νευρολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ξιφαράς Νικόλαος - Χρήστος

Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Π

Παλιούρας Αχιλλέας

Ακαδημαϊκός υπότροφος, Υποψήφιος Διδάκτωρ,
Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Πανουργιά Μαρία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική
Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Πανταζή Ευαγγελία

Νευρολόγος, Κέντρο Ημέρας Άνοιξης Λάρισας -
ΕΠΑΨΥ

Παπαγεωργίου Έλενα

Διδάκτωρ Νευροοφθαλμολογίας Πανεπιστημίου
Tübingen, Επιμελήτρια Α΄ Οφθαλμολογίας,
Οφθαλμολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Παπαγεωργίου Σωκράτης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας -
Νευροψυχολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Παπαδημητρίου Αλέξανδρος

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πρόεδρος
Ινστιτούτου, Πρόληψης, Εκπαίδευσης
& Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων

Παπαδημητρίου Δήμητρα

Νευρολόγος, Νευρολογική Κλινική,
Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center

Παπαγυριού Πέτρος

Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Νευρολογική
Κλινική, Γ.Ν. Νίκαιας - Πειραιά
«Άγιος Παντελεήμων»

Παπασάικα Μαρία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική
Κλινική, 417 ΝΙΜΤΣ

Παπά Αλεξάνδρα

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Β΄ Ε.Σ.Υ.,
Π.Γ.Ν. Λάρισας

Πατρικέλης Παναγιώτης

Επίκουρος Καθηγητής Νευροψυχολογίας,
Τμήμα Ψυχολογίας, Α.Π.Θ.

Πατρικίου Άρτεμις

Νευρολόγος, Διευθύντρια Α΄ Νευρολογικής
Κλινικής, Metropolitan Hospital

Πετρίκκος Παναγιώτης

MD, PhD, Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος,
Διευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής,
251 Γ.Ν. Αεροπορίας

Πέτρου Εμμανουήλ

Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Νευρολογική
Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Προβατάς Αντώνιος

Νευρολόγος, Επιμελήτης Β΄ Νευρολογίας,
Νευρολογική Κλινικής, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Ρ

Ράλλη Στυλιανή - Αποστολία

Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Ράλλης Τζιμ

Νευρολόγος, Επιμελήτης Α΄ Νευρολογικής
Κλινικής, Γ.Ν. Πειραιώς «Τζάνειο»

Ρίκος Δημήτριος

Νευρολόγος, Στρατιωτικός Ιατρός, ΑΤΑ,
Νευρολογική Κλινική, 404 ΓΣΝ Λάρισας,
Επιστημονικός Συνεργάτης Νευρολογικής
Κλινικής, Π.Γ.Ν. Λάρισας



Σ

Σαββίδου Ευγενία

Κλινική Νευροψυχολόγος, Υποψήφια
Διδάκτορας Τμήματος Ψυχολογίας,
Εργαστήριο Γνωστικής Νευροεπιστήμης, Α.Π.Θ.

Σακαλάκης Ευάγγελος

Νευρολόγος, Επιμελητής Β΄,
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Σακκάς Γεώργιος

Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής
Εργοφυσιολογίας ΤΕΦΑΑ, Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Επισκέπτης Καθηγητής Ιατρικής
του Τρόπου Ζωής Πανεπιστημίου Cardiff
Metropolitan, Ηνωμένο Βασίλειο

Σαμαρά Ευθυμία

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Β΄ Νευρολογικού
Τμήματος, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου»

Σαμαράς Βάιος

Ειδικευόμενος Νευρολογίας,
Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

Σαμαρίνας Μιχάλης

Ουρολόγος, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ,
Υπεύθυνος Ιατρείου Νευροουρολογίας,
Γ.Ν. Λάρισας «Κουτιλιμπάνειο - Τριανταφύλλειο»

Σγάντζος Μάρκος

Ιατρός Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης,
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Σιμπούλου Ελίνα

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική
Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Σιώκας Βασίλειος

Διδάκτωρ Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σοφούλη Φλώρα

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική
Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας «Θριάσιο»

Σπηλιώτη Μάρθα

Νευρολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Α.Π.Θ.,
Α΄ Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

Σταμάτη Πολυξένη

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Β΄,
Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας «Θριάσιο»

Σταμπουλής Ελευθέριος

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Σωτήρχος Ηλίας

MD, Assistant Professor of Neurology,
Hopkins School of Medicine

Τ

Τερεντίου Ασπασία

Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, 417 ΝΙΜΤΣ

Τσαγκαρόπουλος Αντώνιος

Νευρολόγος, Επιμελητής Νευρολογικής
Κλινικής και Υπεύθυνος Ιατρείου
Απομυελινωτικής Νόσου, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας

Τσανούλα Σοφία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική
Κλινική, 401 Γ.Σ.Ν. Αθηνών

Τσακίνη Κυράνα

PhD, Associate Professor of Neurology,
Johns Hopkins School of Medicine

Τσιαμάκη Ειρήνη

Επικουρική Νευρολόγος, Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Πατρών

Τσιαντή Αλίνα

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική
Κλινική, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

Τσιβγούλης Γεώργιος

Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Τσιβγούλης Αθανάσιος

Φυσιάτρος, Πανεπιστημιακός Υπότροφος,
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας,
Επιστημονικός Διευθυντής ΚΑΑ Animus

Τσίκα Αντωνία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας,
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Τσιμούλης Δημήτριος

Νευρολόγος, Επιμελητής Α΄ Νευρολογίας,
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Τσιμούρου Βαΐα

Νευρολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ Νευρολογίας,
Π.Γ.Ν. Λάρισας

Τσιρώνη Ευαγγελία

Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας -
Νευροοφθαλμολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τσούρης Ζήσης

Ειδικευόμενος Νευρολογίας,
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Τυλλιανάκης Μίνως

Καθηγητής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας,
Διευθυντής Κλινικής Αποκατάστασης
Κακώσεων Νωτιαίου Μυελού, Π.Γ.Ν. Πατρών

Φ

Φάκας Νικόλαος

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής,
401 Γ.Σ.Ν. Αθηνών

Φουντάς Κωνσταντίνος

Καθηγητής Νευροχειρουργικής,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Χ

Χάμκο Γκυράι

Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Νευρολογική
Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Χατζηγεωργίου Γεώργιος

Καθηγητής Νευρολογίας, Κοσμήτορας Ιατρικής
Πανεπιστημίου Κύπρου

Χατζηκωνσταντίνου Συμέλα

Νευρολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος
Γ΄ Νευρολογικής Κλινικής, Α.Π.Θ.,
Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»

Χατζηχριστοδούλου Χρήστος

Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας,
Διευθυντής Εργαστηρίου Υγιεινής και
Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Χριστοδούλου Νικόλαος

Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Χρόνη Ελισάβετ

Νευρολόγος, Καθηγήτρια Νευρολογικής
Κλινικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Ω

Ωρολογάς Αναστάσιος

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.,
Επιστημονικός Υπεύθυνος Κέντρου Πολλαπλής
Σκλήρυνσης, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Λουκάς»

Γιατί να αρκείστε
σε λιγότερα...

όταν η ζωή
προσφέρει περισσότερα

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος TECFIDERA: Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 13 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΥΔΠΣ).

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecfidera 120 mg γαστροεντερικά ακλήρη καψάκια
Tecfidera 240 mg γαστροεντερικά ακλήρη καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tecfidera 120 mg γαστροεντερικά ακλήρη καψάκια
Κάθε γαστροεντερικό ακλήρη καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικό διμεθυλοεστέρα (dimethyl fumarate)
Tecfidera 240 mg γαστροεντερικά ακλήρη καψάκια
Κάθε γαστροεντερικό ακλήρη καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικό διμεθυλοεστέρα (dimethyl fumarate)

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροεντερικό ακλήρη καψάκιο

Tecfidera 120 mg γαστροεντερικά ακλήρη καψάκια
Πρόσινα και άσπρα γαστροεντερικά ακλήρη καψάκια, μεγθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «B-12 120 mg», που περιέχουν μικροκίονα.

Tecfidera 240 mg γαστροεντερικά ακλήρη καψάκια
Πρόσινα γαστροεντερικά ακλήρη καψάκια, μεγθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «B-12 240 mg», που περιέχουν μικροκίονα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 13 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα διάλειψουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΥΔΠΣ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Δοσολογία

Όσοι έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση. Ο ασθενής μπορεί να πάρει τη δόση που παρέλειψε μόνο εάν αφήσει μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ των δόσεων. Διαφορετικά ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την επίδοση ερυθρίσας ή γαστρεντερικής ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα.

Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίσση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Ειδικά περιλαμβανοί

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβάνονταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία είναι η ίδια σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 13 ετών και άνω.

Τα πρώτα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2 της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από του στόματος.

Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαρτείται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικάλυψη των μικροκίονων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Υποψία προέλευσης ποσειστασίας λευκοεμφαλοπάθειας (PML) ή επιβεβαιωμένη PML.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις

Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλοεστέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. νεκρική, άζωτος ουρίας αίματος και ανάληψη ουρίας) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπου ενδείκνυται κλινικά.

Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων [≥ 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)] και των επιπέδων ολικής χοληρυθρίνης (≥ 2 ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλοεστέρα. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι άμεσος, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμινοτρανσφερασών στον ορό (π.χ., αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)) και των επιπέδων ολικής χοληρυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, όπου ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν λευμοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων.

Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Ο φουμαρικό διμεθυλοεστέρας δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προεπιλεγμένη χαμηλούς αριθμούς λευκοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Το Tecfidera δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με σοβαρή λευμοπενία (αριθμός λευκοκυττάρων $0.5 \times 10^9/l$).

Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων, κάθε 3 μήνες.

Στους ασθενείς με λευμοπενία συνιστάται, λόγω αυξημένου κινδύνου για προέλευση ποσειστατική λευκοεμφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML), αυξημένη επαγρύπνηση ως εξής:

- Το Tecfidera θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με παρατεταμένη αμφοί λευμοπενία (αριθμός λευκοκυττάρων <math><0.5 \times 10^9/l</math>) που επιμένει για περισσότερους από 6 μήνες.
- Σε ασθενείς με μέτριες μειώσεις του απόλυτου αριθμού λευκοκυττάρων $\geq 0.5 \times 10^9/l$ έως <math><0.8 \times 10^9/l</math> που παραμένουν για περισσότερους από 6 μήνες, η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας με Tecfidera θα πρέπει να επανεξιολογηθεί.
- Σε ασθενείς με αριθμό λευκοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN), όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου, συνιστάται άμεση παρακολούθηση των απόλυτων αριθμών λευκοκυττάρων. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πρόσθετοι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν περαιτέρω τον μεμονωμένο κίνδυνο για PML (βλ. υποπαραγράφο σχετικά με την PML παρακάτω).

Οι αριθμοί των λευκοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και αποσιμια αναλκτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση.

Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική

τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) (βλ. αναφορά). Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συνστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περιπτώσεις κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσος μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς.

Προέλευση ποσειστασίας λευκοεμφαλοπάθειας (PML)

Έχει αναφερθεί PML σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML είναι μια ευκαριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδοθεί ανατρίβη ή να προκληθεί σοβαρή από αυτήν.

Έχουν παρουσιαστεί περιστατικά PML με τον φουμαρικό διμεθυλοεστέρα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος επί εδάφους λεμφοκυττάρων (αριθμός λεμφοκυττάρων μικρότερος από το LLN). Η παρατεταμένη μέτρια έως σοβαρή λευμοπενία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο PML με το Tecfidera, ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς με ήπια λευμοπενία.

Ο πρόσθετος παράγοντας που ενδέχεται να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο PML επί εδάφους λεμφοπενίας είναι:

- η διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Περιστατικά PML εμφανίστηκαν μετά από περίπου 1 έως 5 έτη θεραπείας, ωστόσο η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι γνωστή.
- οι σημαντικές μειώσεις του αριθμού των CD4+ και ειδικά των CD8+ T λεμφοκυττάρων, τα οποία είναι σημαντικά για την ανοσολογική άμυνα (βλ. παράγραφο 4.8) και
- η προηγούμενη ανοσοκατασταλτική ή ανοσοτροποποιητική θεραπεία (βλ. παρακάτω).

Ο ιατρός θα πρέπει να αξιολογεί τους ασθενείς τους για να προσδιοριστούν εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει αυτό, εάν τα συγκεκριμένα συμπτώματα είναι τυπικά ΓΣ ή πιθανώς υποδηλώνουν PML.

Κατά το πρώτο σημείο ή συμπτώματα υποδηλωτικά της PML, η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να αναστέλλεται και χρειάζεται να πραγματοποιούνται κατάλληλα διαγνωστικές αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού DNA του JCV στο εγκυφαλοεπίθλιο υγρό (ENY) μέσω της μεθοδολογίας της ποσειστικής αλυσιθραύσης αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι πονοκέφαλοι, εξελισσόμενη κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβανόμενου προοδευτικού αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδείσθησία των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε ιδιαίτερη εγρήγηση ως προς τα συμπτώματα που υποδηλώνουν PML τα οποία μπορεί να περάσουν απαρατήρητα από τον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να συμβουλευτούν να ενημερωθούν τον σύντροφο ή τους φρονιτιστές τους σχετικά με τη θεραπεία τους, καθώς εκείνοι ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα που ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται.

Η PML μπορεί να παρουσιάζεται μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JC. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λευμοπενίας στην ακριβεία της εξέτασης αντισωμάτων κατά του JCV στον ορό δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλοεστέρα. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JC.

Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει PML, το Tecfidera πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιητικές της νόσου σε Tecfidera. Η συμβολή προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλοεστέρα είναι πιθανή.

Περιστατικά PML έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες με νευρολογικά, για την οποία η PML αποτέλεσε τεκμηριωμένο κίνδυνο. Ο ιατρός θα πρέπει να έχουν υπόψη ότι περιστατικά PML που εμφανίζονται μετά από πρόσφατη διακοπή της νευρολογίας ενδέχεται να μην συνδυάζονται από λεμφοπενία.

Επιπλέον, η πλειονότητα των επιβεβαιωμένων περιστατικών PML με το Tecfidera εμφανίστηκε σε ασθενείς με προηγούμενη ανοσοτροποποιητική θεραπεία.

Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η πρόσθετη ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω).

Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Ευθιμία

Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ευθιμία. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ευθιμία, αυτή ήταν ήπιος ή μέτρια σοβαρότητας. Δεδομένου από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύονται ότι η σχετιζόμενη με τον φουμαρικό διμεθυλοεστέρα ευθιμία είναι πιθανό να μεσοαρθρεί από προεπιλεγμένους. Ένας βραχυκύκλος θεραπείας με 75 mg ακτυλοκυκλοεστέρας οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι επωφελής σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτή ευθιμία (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, μειώθηκε η εμφάνιση και η σοβαρότητα της ευθιμίας για το διάστημα της περιόδου χορήγησης δόσης.

Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλοεστέρα παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ευθιμίας, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαίσθησης ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι αντανακλαστικές αντιδράσεις και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγηση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ευθιμίας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλαξίας/αναφυλακτικού αντιδράσεων κατά τη χορήγηση του Tecfidera μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, οπθία, υπόταση, αγγειοίδημα, εξάνθημα ή κνίδωση. Ο μηχανισμός επαγωγής της αναφυλαξίας από τον φουμαρικό διμεθυλοεστέρα δεν είναι γνωστός. Αντιδράσεις γενικά εμφανίζονται 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 παρουσιαστούν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιμοείξις

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. Ωστόσο, λόγω των ανισορροπιωτικών ιδιοτήτων του Tecfidera, εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει λοίμωξη ή κνίδωση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επανεξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθορίζονται να αναφέρονται τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον ιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων).

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λευκοκυττάρων <math><0.8 \times 10^9/l</math> ή <math><0.5 \times 10^9/l</math> (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παραπάνω μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λευμοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της PML (βλ. παράγραφο 4.4 υποπαραγράφο PML).

Λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα

Έχουν προκύψει περιστατικά έρπητα ζωστήρα με το Tecfidera. Στην πλειονότητα τους, τα περιστατικά αυτά ήταν μη σοβαρά, ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά, στα οποία συμπεριλαμβάνονται ο

διόχως έρπης (ζωστήρα), ο σφάλλιος έρπης (ζωστήρα), ο ωϊτικός έρπης (ζωστήρα), ο έρπης (ζωστήρα) με βολιόσιες από το νευρικό σύστημα, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από έρπητα (ζωστήρα και η μηνιγγομυελίτιδα από έρπητα (ζωστήρα). Τα συμβάντα αυτά μπορεί να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρακολουθείτε τους ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera για σημεία και συμπτώματα έρπητα (ζωστήρα, ειδικά στην περίπτωση που αναφέρεται συνυπόχρωμα λεμφοσένια. Σε περίπτωση εκδήλωσης έρπητα (ζωστήρα, θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία για τον έρπητα (ζωστήρα. Εξετάστε το ενδεχόμενο προωρίθνης διακοπής της θεραπείας με Tecfidera σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις μέχρι την υποχώρηση της λοιμώξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Έναρξη της Θεραπείας

Η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να ξεκινά σταδιακά προκειμένου να μειωθεί η εμφάνιση ερυθρίσας και γαστροεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο Fanconi

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου Fanconi με τη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε συνδυασμό με άλλους εστέρες του φουμαρικού οξέος. Η πρώτη διάγνωση του συνδρόμου Fanconi και η διακοπή της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα είναι σημαντικές για την πρόληψη της εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας και οστεομυελικής, καθώς το σύνδρομο είναι ανιχνεύσιμο αντανακλαστικά. Τα πιο σημαντικά σημεία είναι πρωτεϊνουρία, γλυκοζουρία (με φυσιολογική επίπτωση σακχάρου στο αίμα), υπεραιμοζουρία και φθοροφαρία (πιθανώς συνυπόχρωμα με υποφωσφαταμία). Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα όπως η πολυουρία, η πολιδύσπεια και η εγγύς μυϊκή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις υποφωσφατασιακής οστεομυελικής με μη εντοπιζόμενο οστικό πόννο, μπορεί να προκύψουν αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και κατάγματα από υπερβολική επιβάρυνση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το σύνδρομο Fanconi μπορεί να εκδηλωθεί χωρίς αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ή χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σε περίπτωση σαφών συμπτωμάτων, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνδρόμου Fanconi και να διενεργηθούν οι κατάλληλες εξετάσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ ασφάλειας είναι ποιοτικά παρόμοιο με τον ενήλικα και κατά συνέπεια οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν και για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Για ποσοτικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας, βλ. παράγραφο 4.8.

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 πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετικά αύξηση των λοιμωδών.

Η συγχρόνηση μη ζώντων εμβολίων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών θα πρέπει να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, οι ασθενείς υπό αγωγή με Tecfidera 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n=38) ή με μη πεγκυλωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n=33), ανέπτυξαν μια συγκρισιμή ανοσολογική απόκριση (που ορίζεται ως αύξηση ≥ 2 φορές από τον τίτλο πριν και μετά τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετανού (αναμνηστικός εμβολιασμός) και σε ένα αυθεντικό πολυακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγοδιόκοκκου ορομιάδας C (νεοαντιγόνο). Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη αυθεντικού 23-διόκκου πολυακχαριδικού εμβολίου πνευμονιόκοκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο που το T-κύτταρο) ποίκιλε σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Βεβτική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση ≥ 4 φορές στον τίτλο αντιωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερα σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμητικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετανού και τον πνευμονιόκοκκικό πολυακχαριδικό ορότυπο 3 υπέρ της ομάδας της μη πεγκυλωμένης ιντερφερόνης.

Δεν διαθέτουμε κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ζώντων ερασημικών εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενδύουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοιμώξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο κίνδυνος θεωρείται ότι ανισοβαρίζεται 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 παραγόντων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών).

Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δόσεως της φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεύσεις.

Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλαταμερίνη, 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 ερυθρίσας είναι πιθανό να μεσοβαρίζεται από πρωσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελόντων, η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμο) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς ενεργή επίπληψη, 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 χορήγηση με Tecfidera σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια (> 4 εβδομάδων) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή λιθία) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.5) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.4 Εξετάσεις πύκνωσης/εργαστηριακές εξετάσεις).

Η καταπόνηση μέτρων ποσότητας υποστηρίζεται δεν μετέβαλε την έκθεση των φουμαρικού διμεθυλεστέρα και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η καταπόνηση μεγάλων ποσοτήτων ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% καλ/όγκο) θα πρέπει να αποφεύγεται για μια ώρα από τη λήψη του Tecfidera, καθώς το σπινθηρισμό ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα γαστροεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

In vitro μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντιαιμοληπτικών από το στόματός. Σε μια *in vivo* μελέτη, η χορήγηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντιαιμοληπτικό από το στόματός (νορμεστατίνη και αιθιλοσιπροτραδόλη) δεν προκάλεσε οποιοδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντιαιμοληπτικά από το στόματός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντιαιμοληπτικά από το στόματός που περιέχουν άλλα προσαγορεύματα, 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 διαθέτουμε ή/και περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται ασφώς 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 νεογνά/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 επιδόσεις του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας.

4.7 Επιδόσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tecfidera δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του Tecfidera στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, αλλά καμία επίδραση που δυνητικά επηρεάζει αυτή την ικανότητα δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε κλινικές μελέτες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνολο του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 10\%$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν η ερυθρίσας και τα γαστροεντερικά συμπτώματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άγχος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίσας και τα γαστροεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίσας και γαστροεντερικά συμπτώματα, ενδέχεται αυτά να συνεχιστούν να εμφανίζονται, αλλά διαστήματα, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση $> 1\%$) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίσας (3%) και τα γαστροεντερικά συμπτώματα (4%).

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.513 ασθενείς για χρονικές περιόδους έως και 12 έτη, με συνολική έκθεση για τουλάχιστον 5 έτη με 11.318 ανθρώπινα-έτη. Συνολικά 1.169 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για τουλάχιστον 5 έτη και 426 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για τουλάχιστον 10 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνα με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών με μορφή πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από κλινικές μελέτες, με συγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες:

- Πολύ συχνές ($\geq 10\%$)

- 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 παρασιτώσεις	Γαστροεντερίτιδα Πρώιμοι πολυεπιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) Έρπης (ζωστήρα)	Συχνές Μη γνωστές Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία Λευκοπενία Θρομβοπενία	Συχνές Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπεραιμοσφαιρία Αναφυλαξία Δύσπνοια Υπόταση Υπόταση Αγγειοοίδημα	Όχι συχνές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές
Διαταραχές του νεφρικού συστήματος	Αιθίση καύσου	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίσας Εξέψεις	Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Ρινόρροια	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστροεντερικού	Διάρροια Ναυτία Άγχος άνω κοιλιακής χώρας Κοιλιακό άλγος Έμετος Δυσπεψία Γαστρίτιδα	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή του γαστροεντερικού Ασταρτική αιμορραγική αυξημένη Αιμορραγική της αλάνης αυξημένη Φαρμακογενής ηπατική βλάβη	Συχνές Συχνές Συχνές Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνιμάδες Εξάνθημα Ερυθρίσας Αλωπεκία	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αιθίση θερμού	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μείτρηση κετονών στα ούρα Λευκοκυττάρων ούρων θετικά Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ερυθρίσας

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίσας (34% έναντι 4%) και των εξέψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίσας συχνά περιγράφεται ως ερυθρίσας ή εξέψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό ή αιθίση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίσας τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίσας, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχιστούν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίσας, η πλειονότητα παρουσιάζει συμπτώματα ερυθρίσας που ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχονταν λόγω ερυθρίσας. Σοβαρή ερυθρίσας, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερυθρήμα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Γαστροεντερικές

Η επίπτωση των γαστροεντερικών συμπτωμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άγχος 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 γαστροεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστροεντερικά συμπτώματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχιστούν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι

παραίσιμα γαστρεντερικά συμβλήματα, αυτά ήταν ήπιος ή μέτρια σοβαρότητα. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διέκριναν λόγω των γαστρεντερικών συμβμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπιακή λειτουργία

Βάσει δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα ηπιακών τρανσαμινασών εμφάνισε τιμές < 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπιακών 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 ηπιακών 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 το ULN με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χοληρυθρίνης κατά > 2 φορές το ULN. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αύξηση των ηπιακών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπιακής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά > 3 φορές το ULN με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χοληρυθρίνης κατά > 2 φορές το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας.

Λεμφαίτια

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 έναρξης. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων < 0,5 x 10⁹/l σε < 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 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.

Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 41% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera είχαν λεμφοπενία (οριζόμενη στις συγκεκριμένες μελέτες ως < 0,91 x 10⁹/l). Ηπια λεμφοπενία (αριθμοί $\geq 0,8 \times 10^9/l$ έως < 0,91 x 10⁹/l) παρατηρήθηκε στο 28% των ασθενών, μέτρια λεμφοπενία (αριθμοί $\geq 0,5 \times 10^9/l$ έως < 0,8 x 10⁹/l) που επέμεινε για τουλάχιστον έξι μήνες παρατηρήθηκε στο 11% των ασθενών, σοβαρή λεμφοπενία (αριθμοί < 0,5 x 10⁹/l) που επέμεινε για τουλάχιστον έξι μήνες παρατηρήθηκε στο 2% των ασθενών. Στην ομάδα με τη σοβαρή λεμφοπενία, ο αριθμός λεμφοκυττάρων στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρέμεινε < 0,5 x 10⁹/l με τη συνέχιση της θεραπείας. Επιπλέον, σε μια μη ελεγχόμενη, προοπτική μελέτη μετά την κυκλοφορία στην αγορά, κατά την εβδομάδα 48 της θεραπείας με Tecfidera (n=185), παρουσιάστηκε μέτρια (αριθμοί $\geq 0,2 \times 10^9/l$ έως < 0,4 x 10⁹/l) ή σοβαρή (< 0,2 x 10⁹/l) μείωση των CD4+ T λεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως 37% ή 6% των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ παρουσιάστηκε πιο αργή μείωση των CD8+ T λεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως 59% των ασθενών με τιμές < 0,2 x 10⁹/l και στο 25% των ασθενών με αριθμό < 0,1 x 10⁹/l. Σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που διέκριναν τη θεραπεία με Tecfidera με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN) παρακολούθησαν ως προς την ανάκαμψη του αριθμού λεμφοκυττάρων στο LLN.

Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της PML και των ευκαριακίων λοιμώξεων

Έχουν αναφερθεί με το Tecfidera περιστατικά λοιμώξεων από τον Dr. John Cunningham (JCV) που προκαλούν προέκταση πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) (βλ. παράγραφο 4.4). Η PML μπορεί να είναι θανατηφόρα ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Σε μία από τις κλινικές δοκιμές, ένας ασθενής που λάμβανε Tecfidera εκδήλωσε PML επί εδάφους παρατεταμένης σοβαρής λεμφοπενίας (αριθμός λεμφοκυττάρων κυρίως < 0,5 x 10⁹/l για 3,5 έτη), με θανατηφόρα έκβαση. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, η PML εκδηλώθηκε επίσης παρουσία μέτριας και ήπιες λεμφοπενίας (> 0,5 x 10⁹/l έως < LLN, όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου). Σε αρκετές περιπτώσεις PML με καθορισμένες υποομάδες T λεμφοκυττάρων κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της PML, ο αριθμός των CD8+ T λεμφοκυττάρων διαπιστώθηκε ότι ήταν μειωμένος έως < 0,1 x 10⁹/l, ενώ οι μειώσεις του αριθμού CD4+ T λεμφοκυττάρων διέφεραν (κυμαινόνταν από < 0,05 έως 0,5 x 10⁹/l) και συσχετιζόνταν σε μεγαλύτερο βαθμό με τη συνολική βαρύτητα της λεμφοπενίας (< 0,5 x 10⁹/l έως < LLN). Συνεπώς, η αναλογία CD4+/CD8+ αυξήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς. Η παρατεταμένη μέτρια έως σοβαρή λεμφοπενία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο PML με το Tecfidera, ωστόσο, έχει εμφανιστεί PML και σε ασθενείς με ήπια λεμφοπενία. Επιπλέον, η πλειονότητα των περιστατικών PML μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς ηλικίας > 50 ετών.

Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα με τη χρήση του Tecfidera. Σε μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης που βρίσκεται σε εξέλιξη, στην οποία 1.736 ασθενείς με πολλαπλό σκλήρυνση ληβάνουν Tecfidera, περίπου το 5% των ασθενών εκδήλωσαν ένα ή περισσότερα συμβλήματα έρπητα ζωστήρα, τα οποία ήταν στην πλειονότητά τους ήπιες έως μέτριες βαρύτητας. Τα περισσότερα άτομα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εκδήλωσαν σοβαρή λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων υψηλότερους από το κατώτερο φυσιολογικό όριο. Σε μια πλειονότητα ατόμων τα οποία είχαν ταυτόχρονα αριθμούς λεμφοκυττάρων μικρότερους από το LLN, η λεμφοπενία αξιολογήθηκε ως μέτρια ή σοβαρή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, τα περισσότερα περιστατικά λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα ήταν μη σοβαρά και υποχώρησαν με τη χορήγηση θεραπείας. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, διαπίστανε περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) σε ασθενείς με λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα. Ωστόσο, στις περιπτώσεις όπου αναφέρθηκε, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν μέτρια ($\approx 0,5 \times 10^9/l$ έως < 0,8 x 10⁹/l) ή σοβαρή (< 0,5 x 10⁹/l έως 0,2 x 10⁹/l) λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κεντονών 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 (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μεσοί τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων.

Παρατηρήθηκε παρόμοια αύξηση της μέσης τιμής των ημοσφαιρίων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια αναγής επίσημησης, ταχιστοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή 96 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΥΔΠΣ ηλικίας 10 έως κάτω των 18 ετών (120 μηδ όρους την ημέρα για 7 ημέρες ακολουθούμενα από 240 μηδ όρους την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμιακή μελέτη n = 78), το προφίλ ασφαλείας στους παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε παρόμοιο με εκείνο που είχε ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς.

Ο σχεδιασμός της παιδιατρικής κλινικής δοκιμής ήταν διαφορετικός από εκείνον των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών για ενήλικες. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συμβολή του σχεδιασμού της κλινικής δοκιμής στις αριθμητικές διαφορές των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ του παιδιατρικού και του ενήλικου πληθυσμού.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά ($\geq 10\%$) στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό:

- Κεφαλαλγία αναφέρθηκε στο 28% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera έναντι 36% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α.
- Διαταραχές του γαστρεντερικού αναφέρθηκαν στο 74% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera έναντι 31% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Μετά από αυτούς των διαταραχών, πιο συχνά αναφέρθηκε με το Tecfidera κοιλιακό άλγος και έμετος.
- Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου αναφέρθηκαν στο 32% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera έναντι 11% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Μετά από αυτούς των διαταραχών, πιο συχνά αναφέρθηκε με το Tecfidera στοματοφαρυγγία και βήχας.
- Δυσμηνόρροια αναφέρθηκε στο 17% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera έναντι 7% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α.

Σε μια μικρή, αναγής επίσημησης, μη ελεγχόμενη μελέτη 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΥΔΠΣ ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 μηδ όρους την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 240 μηδ όρους την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμιακή ασφάλεια n = 22), που ακολουθήθηκε από μια μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων (240 μηδ όρους την ημέρα, πληθυσμιακή ασφάλεια n = 20), το προφίλ ασφαλείας φάνηκε παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς. Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Υπάρχει η ανάγκη παρακολούθησης της σχέσης φέρον-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα	Κύπρος
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χαλάνδρι, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστοτόπος: http://www.eof.gr	Κύπρος Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείο Υγείας CY-1475 Λευκωσία Τηλ: +357 22608607 Φαξ: +357 22608669 Ιστοτόπος: http://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 ενεργειών του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

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
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΜΕΝΟΥ

05/2022
Λειτουργικές πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>
Τρόπος Διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής



Λεωφόρος Κηφισίας 274, 152 32, Χαλάνδρι
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6896619
E-mail: info@genesishpharma.com
www.genesishpharma.com

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

ΤΥΣΑΒΡΙ Υποδορίως¹
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ & ευκολία^{1,2}

ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗ και ευελιξία¹⁻²

1. ΤΥΣΑΒΡΙ ΠΧΠ 2. Trojano M, et. al. Mult Scler J 2021.DOI: 10.1177/13524585211003020

Ενδεικτική Τιμή (Ν.Τ.): ΤΥΣΑΒΡΙ ΙΝ.ΣΟΛ 150ΜΓ/ΜΛ ΒΤ Χ 2 ΠΦΣ: 1.102,77 €
Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στις σελίδες
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

 GENESIS
pharma

 Biogen.

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

 TYSABRI[®]
(natalizumab)
SUBCUTANEOUS USE | 300mg¹

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

ΠΕΡΙΛΗΦΝΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε ml περιέχει 150 mg natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εθασθροποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγκρίνη που παράγεται σε μια κultureτική σειρά μόνιμης ύλης τεχνολογίας αναδιπλασμού DNA. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** ενέσιμο διάλυμα (ένωση) Άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, ελαφρώς ιξώδες έως ιξώδες διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΘΩΡΟΪΑ 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tysabri ενδείκνυται σε μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλή δραστηριότητα υποτροπιάζουσα διαλειπούσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών: - Ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα νόσου παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (Disease Modifying Therapy, DMT) για εξαιρετικές και πληθωρικές σχετικές με τις περιόδους έκπλησης βλ. παράγραφο 4.4), ή - Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος και με 1 ή περισσότερες Gd προελαμινώσους βλάβες στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εκφώνησης ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη ή η συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, με έγκαιρη πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Δε συνιστάται η θεραπεία κατ' οίκον. Η χορήγηση πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πρώιμα σημεία και συμπτώματα Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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, ιδιαίτερως για τον αυξημένο κίνδυνο της PML και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς επίσης και σε αυτούς που τους φροντίζουν, ως προς τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντίδρασης υπερευαισθησίας και πρόβαση σε μαγνητική τομογραφία. Τα δεδομένα για την υποδορία πριν από πρωτοθεραπευόμενο με Tysabri πληθωρισμό είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.4). Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να έχουν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μορφονίνη, κυκλοφωσφάμιδο, αζαθειοπρίνη). Αυτό τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης δόσεων. Επιπρόσως, πριν ξεκινήσει η θεραπεία, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι (βλ. παράγραφο 4.4). **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση για την υποδορία χορήγηση είναι 300 mg κάθε 4 εβδομάδες. Καθώς κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 150 mg natalizumab, πρέπει να χορηγηθούν στον ασθενή δύο προγεμισμένες σύριγγες. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται προσακτικά σε ασθενείς που δε δείχνουν σημεία θεραπευτικού οφέλους πέραν των 6 μηνών. Δεδομένα για την ασφαλέα και την αποτελεσματικότητα του natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση) στα 2 έτη προκύπτουν 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 φαρμακευτικού προϊόντος και η παρουσία αντισωμάτων έναντι του *John Cunningham (JCV)* (βλ. παράγραφο 4.4). **Επανεξιολόγηση** Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επανοχρήσης της στην ασφαλέα, βλ. παράγραφο 4.4). Οποιαδήποτε αλλαγή στην οδό χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να πραγματοποιείται 4 εβδομάδες μετά την προηγούμενη δόση. **Ειδική πληθωριστική Ηλικιωμένοι** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων υπό αυτήν την ομάδα πληθωσίου. **Νεοαρκά και παπική δυσλειτουργία** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νευρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκινητική του πληθωσίου υποδεικνύουν ότι η ρυθμική δυσλειτουργία δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νευρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικά πληθωσίου** Η ασφαλέα και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα πρώιμα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8. **Τρόπος χορήγησης** Για υποδορία ένεση από επαγγελματία υγείας. Θα πρέπει να χορηγούνται δύο προγεμισμένες σύριγγες (συνολική δόση 300 mg), η μία μετά την άλλη χωρίς σημαντική καθυστέρηση. Η δεύτερη ένεση θα πρέπει να χορηγείται το αργότερο 30 λεπτά μετά την πρώτη ένεση. Τα κατάλληλα σημεία για την εκτέλεση της υποδόριας ένεσης είναι ο μηρός, η κοιλιά ή η οπίσθια πλευρά του άνω βραχίονα. Η ένεση δεν θα πρέπει να γίνεται σε περιοχή του σώματος όπου το δέρμα είναι ερεθισμένο, ερυθρό, μωλωπισμένο, μολυσμένο ή έχει ουλές. Κατά την αφαίρεση της σύριγγας από το σημείο της ένεσης, θα πρέπει να αφηστέ το έμβολο ενώ τραβιέτε τη βελόνα έξω. Αφηνώντας το έμβολο, ο μηχανισμός κάλυψης της βελόνας θα καλύψει τη βελόνα. Η δεύτερη ένεση θα πρέπει να απέχει περισσότερο από 3 εκστάσια από την πρώτη θέση ένεσης (βλ. οδηγίες χορήγησης στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των υποδόριων ενέσεων και για 1 ώρα μετά, για σημεία και συμπτώματα αντίδρασης στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας. Οι πρωτοθεραπευόμενοι με το natalizumab ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της ένεσης και για 1 ώρα μετά, για σημεία και συμπτώματα αντίδρασης στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας, για τις πρώτες 6 δόσεις του natalizumab. Για ασθενείς που τη δευτερογενή στήλη λαμβάνουν natalizumab και έχουν ήδη λάβει τουλάχιστον 6 δόσεις, ανεξαρτήτως αν από τη χορήγηση του natalizumab που χρησιμοποιήθηκε για τις πρώτες 6 δόσεις, ο χρόνος παρακολούθησης για 1 ώρα μετά την ένεση για τις επόμενες υποδόριες ενέσεις μπορεί να μειωθεί ή να απαλειφθεί με βάση την κλινική εκτίμηση, εάν οι ασθενείς δεν έχουν παρουσιάσει αντίδραση από την ένεση. Το Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα δεν προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω υποδόριας ένεσης. **4.3. Αντενδείξεις** Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαριακών Λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες) τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκατασταλή λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMTs. Γνωστές ενεργές κοκκιηφές, πλην των ασθενών με βερματικό βασιλοκυτταρικό κερκίωμα. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση [ντοξικολογία]** Προκειμένου να βελτιωθεί η γενική κατάσταση των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο PML με ευκαριακές λοίμωξης που οφείλεται στον *JC*, η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο *JC* προκαλεί επίσης JCV νευρομυελίτιδα των κοκκιωδών κυττάρων (*granule cell neurophagia*, GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι αβρομία με τα συμπτώματα της PML (βλ.δηλαδή παρεγκεφαλικό σύνδρομο). Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML: - Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του *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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. - Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Ασθενείς βετικοί για αντιώματα έναντι του *JC* διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντιώματα έναντι του *JC*. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλ. είναι βετικοί για αντιώματα έναντι του *JC* και έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερα από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με natalizumab και είναι βετικοί σε αντιώματα έναντι του *JC* και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές, το επίπεδο της αντιωμιακής ανταπόκρισης έναντι του *JC* (δείκτη) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που είναι βετικοί σε αντιώματα έναντι του *JC*, η χορήγηση δόσεων natalizumab με εκτεταμένο μεσοδιάστημα (μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης δόσεων περίπου 6 εβδομάδων) δεικνύει ότι σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML σε σύγκριση με την εκκεκμημένη χορήγηση δόσεων. Εάν χορηγηθεί έγκαιρη χορήγηση δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα, απαιτείται προσοχή γιατί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα δεν έχει τεκμηριωθεί ή και αντίστροφα σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι επί του παρόντος γνωστή. Η μείωση του κινδύνου εμφάνισης PML βασίζεται σε δεδομένα από την ενδοφλέβια οδό χορήγησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα ούτε για την ασφαλέα ούτε για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα μέσω υποδόριας οδού χορήγησης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. Ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να συνεχίσουν αυτή τη θεραπεία μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Εξέταση για αντιώματα έναντι του *JC*** Εξετάσεις για αντιώματα έναντι του *JC* παρέχουν υποστηρικτικές πληροφορίες για τη στρωματοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Συνιστάται εξέταση αντιωμιατών έναντι του *JC* στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας ή σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν με άγνωστη κατάσταση αντιωμιατών. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντιώματα έναντι του *JC* ενδέχεται να διατρέχουν άρρα κίνδυνο εμφάνισης PML για λόγους όπως η νέα λείμψη από τον *JC*, κατανομήνη κατάσταση αντιωμιατών ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μηνών των ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντιώματα έναντι του *JC*. Συνιστάται κάθε 6 μηνών η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό κέριο που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αφού φθάσουν στο σημείο θεραπείας των 2 ετών. Η δοκιμασία αντιωμιατών έναντι του *JC* (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης/ανταλλαγής πλάσματος (PLEX) ή ενδοφλέβιας ανοσοαφαίρεσης (IVIg) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία της εξέτασης για αντιώματα έναντι του *JC* στον ορό. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελεγχονται για αντιώματα έναντι του *JC* σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της αφαίρεσης των αντιωμιατών από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIg (καθώς 6 μηνών = 5 χρόνο μείωσης ζωής για ανοσοαφαίρεση). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντιώματα έναντι του *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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 συσχέτιση παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύστημα πρωτόκολλο, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής: - Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλαδή είναι βετικοί σε αντιώματα έναντι του *JC* και έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερα από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία), ή - Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντιωμιατών έναντι του *JC* που έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερα 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερα 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 ασφαλέας αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες στη συγκεκριμένη θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν). Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιοδήποτε ασθενούς με ΠΣ που λαμβάνει natalizumab ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυθόματης PML με βάση τη μαγνητική τομογραφία και βετικό DNA του *JC* στο εγκεφαλοσπινθηιαίο 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 natalizumab. **Αν υπάρχουν υπόνοιες για PML ή JCV GCN, η περαιτέρω χορήγηση δόσεων πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποκλειστεί η PML.** Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή για να καθορίσει αν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει κάτι τέτοιο, αν τα συμπτώματα αυτά είναι τυπικά της ΠΣ ή πιθανών υποδηλωτικά της PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει μαγνητική τομογραφία κατά πρότυπη με ακιραφική (συγκριτική με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς πριν της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλοσπινθηιαίου υγρού (ENY) για DNA *JC* και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. Εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει PML και/ή την JCV GCN (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων απεικόνισης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων εάν παραμένουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων μπορεί να ξαναρχιστεί. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδηλωτικών της PML ή της JCV GCN, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γαστρίτιδα, ψυχιατρικά συμπτώματα ή παρεγκεφαλικό 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 παρατηρούν συμπτώματα τα οποία δεν έχει αντιληφθεί ο ασθενής. Έχουν αναφερθεί περιστατικά PML κατόπιν διακοπής αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 natalizumab. Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. Βάσει μιας αναδρομικής ανάλυσης ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη διηθητική επίβληση μετά τη διάγνωση PML, μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PLEX και εκείνων που δεν υποβλήθηκαν. Για άλλα ζητήματα σχετικά με τη διαχείριση της PML, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **PML και IRIS (Πολυεστιακές Σύνδρομο Ανοσοαλλεργικές Αποκατάστασης)** Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης του ανοσοποιητικού λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Πρέπει να γίνεται παρακολούθηση για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης φλεγμονής πριν την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). **Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαριακών Λοιμώξεων** Άλλες ευκαριακές Λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατασταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική ανοσοανεπάρκεια. Ορισμένοι, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαριακών Λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρότητες δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαριακές Λοιμώξεις ανιχνεύονται επίσης σε ασθενείς με ΠΣ που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτή η θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλίτιδας και μηνιγγίτιδας που προκαλούνται από τον *JC* του απόλυτου έρπητα και τον *JC* 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 πολλαπλή σκλήρυνση που λάμβαναν αυτή τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκαυλαίβια ή μηνιγγίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκαυλαίβια ή μηνιγγίτιδα. Η οξεία αμφιβληροειδική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβληροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ηερπιτοϊών (π.χ. ιός ανιμοβλάστης ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική όψιση, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβληροειδούς για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συσταγοφάρμακοι πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας τις οποίες θα πρέπει να συμπεριληφθούν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Tysabri. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαίδευση καθοδήγηση** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφήσουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 natalizumab και να τους εφοδιάζουν με μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερωθούν το γράφο τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλεύονται τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερευαισθησία). **Υπερευαισθησία** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν συσχετιστεί με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, συμπεριλαμβανομένων, για την ενδοφλέβια έγχυση, των σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Ο κίνδυνος υπερευαισθησίας ήταν μεγαλύτερος κατά τις αρχικές ενέσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (ή και δύο ενέσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανέκτηθηκαν σε θεραπεία. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορήγηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των υποδόριων ενέσεων και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή τους, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινάει η κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερευαισθησίας. Σε ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση υπερευαισθησίας θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία με natalizumab. Τα δεδομένα για την υποδόρια μορφή στον πρωτοεπεξευρισμένο με Tysabri πληθυσμό είναι περιορισμένα. **Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμωδών, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές φάση 3 για την ΠΓ με ενδοφλέβια έγχυση natalizumab, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιες χορηγίες κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτό οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (βλ., παράφωρα) με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 επαναρφορά στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίσουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκατασταλής πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMO σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί μια πρόθεση ανοσοοληπτική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανεργαστηρίου της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσοοληπτικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (βλ., καταρτηπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλάζουν κατευθύνει από βήτα-2-εργαστηρίου ή οξική γλαυκωμάτωση σε natalizumab αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμφοπενία. Κατά την αλλαγή από φομαρικό διαβηδωλέστερα, η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Μετά τη διακοπή της φυσιολογικής, 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. Η περιφύλιση/έκπλυση αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της περιφύλισης/έκπλυσης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της περιφύλισης/έκπλυσης, ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσοοληπτική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από περιφύλιση σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η αλμειτούζωμη/έκπλυση έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μετά την αλμειτούζωμη/έκπλυση, εκτός αν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσοανεπάρκεια** Παρούντας της νόσου η ομόβαντα που σχετίζονται με την ένεση ενδέχεται να υποβληθούν στην ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, καθώς η επίμονα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και με αυξημένη υποχρόνια αντίδραση υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκεια έκθεσης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερευαισθησίας κατά την επαγωγή/ένεση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με natalizumab. **Ηπατικά παρατηρητικά** Σοβαρές ανώμαλες ανιχνεύσιμες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επίδειξη της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία. 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διακοπεί. **Θρομβοπενία** Με τη χρήση του natalizumab, μπορεί να έχει αναφερθεί θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένης της αυτόνοστης θρομβοπενικής πορφύρας (*Immune thrombocytopenic purpura*, ITP). Η καθυστέρηση στη διάγνωση και τη θεραπεία της θρομβοπενίας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή επεισόδια. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να αναφέρουν στον γιατρό τους αιμάτωμα, εάν παρουσιάσουν, οποιαδήποτε σημεία αναιμίας ή παρατεταμένη αιμορραγία, πετεχίες ή αυτόματα μωλωπισμένα. Εάν διαπιστωθεί θρομβοπενία, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του natalizumab. **Διακοπή της θεραπείας** Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η υπερτερόνη και η οξική γλαυκωμάτωση, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους και ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΠΣ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιστροφή ανοσοκατασταλτική δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλυσης του natalizumab. Βραχυχρόνιες χορηγίες στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. **Περικτικότητα σε αίμα** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση (300 mg natalizumab), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Το natalizumab αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοπενία** Σε μια τυχαίοποιημένη, ανοχική μελέτη 60 ασθενών με υποτροπάζουσα ΠΣ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χημική ανοσολογική ανταπόκριση σε αναμνηστικό εμβολιασμό (τοξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μειωμένη χημική ανοσολογική ανταπόκριση στο νεοαντιγόνο KLN (keyhole limpet haemocyanin-1) την αμοκινονία από πεταλίδια (*Megathala crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γνωμότητα, κύηση και γαλουχία Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία** Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Κατά την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση της ασθενούς και η πιθανή επιστροφή της ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. **Κίνδυνος** Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μητρώο κύησης, από περιστατικά κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρώο κύησης για το Tysabri περιλαμβάνονται 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι εκβάσεις ήταν διαθέσιμες Υπήρξαν 316 γεννήσιες ζώντων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μειζόνες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μητρώα κύησης στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΠΣ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες της θεραπείας με natalizumab σε έγκυες γυναίκες. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και αναιμία σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και της αιμοφαιρίνης σε νεογνά γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει natalizumab, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του natalizumab. **Οθλασμός** Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνίνα/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με natalizumab. **Γνωμότητα** Μείωση της γνωμότητας των θηλών ενδύκων χοιριδίων παρατηρήθηκε με μια μελέτη με άδωστο που υπερβαίνει τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν εμπέδωσε τη γνωμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον απίθανο ότι το natalizumab θα επηρεάσει τις εκποδές της γνωμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μείωση συνιστώμενης δόση. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Tysabri έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη μετά τη χορήγηση natalizumab (βλ. παράγραφο 4.8). **4.8 Αντενθίμτες ενέργειες** **Σύννοψη του προφίλ ασφαλείας** Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε για το natalizumab που χορηγήθηκε υποδορικός ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του natalizumab που χορηγήθηκε ενδοφλέβιως, με εξαιρέσεις με ελάτωση το άλγος της θέσης ένεσης. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης του άλγος της θέσης ένεσης ήταν συχνή 4% (3/71) για τα άτομα που λάμβαναν natalizumab 300 mg, κάθε 4 εβδομάδες, με υποδόρια χορήγηση. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΠΣ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση) για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανιχνεύσιμες 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 διατοπής περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανιχνεύσιμες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%). Σε κλινικές δοκιμές σε 6.786 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση και υποδόρια ένεση), οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανιχνεύσιμες ενέργειες ήταν κεφαλαγία (32%), ρορανοφυγία (27%), κόπωση (23%), ουρολοιμώξη (16%), ναυτία (15%), αραβηλία (14%) και ζάλη (11%) σχετιζόμενες με τη χορήγηση natalizumab. **Κατάλογος ανιχνεύσιμων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Οι ανιχνεύσιμες ενέργειες που προέκυψαν από κλινικές μελέτες, μετεκριντικές μελέτες ασφαλείας και ανώμαλες αναφορές παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Στην κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, αναφέρονται με τις ακόλουθες επικεφαλίδες: Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Οι συχνές (≥ 1/10.000 έως < 1/1000), Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανιχνεύσιμες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανιχνεύσιμες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα ανιχνεύσιμων ενεργειών					
	Πολύ συχνές	Συχνές	Οχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα Ουρολοιμώξη	Ερπητική λοίμωξη	Προϊόδια πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια	Επίσης οφθαλμικός		Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ερπητική JCV νευρομυοπάθεια των κοκκιδίων κυττάρων Νεκρωτική ερπητική αμφιβληροειδοπάθεια

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Οχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	Αναφυλακτική αντίδραση Φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναμία	Θρομβοπενία, Αυταόνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP), Ηωσινοφιλία	Αιμολυτική αναμία Εμπύρηνια ερυθροκύτταρα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Υπερχολερυθριναιμία	Ηπατική βλάβη
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση ηπατικών ενζύμων Ειδικό αντισωμα κατά φαρμάκου θετικό			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Εμετός			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία Ρίγη Αντίδραση της θέσης έγχυσης Αντίδραση της θέσης ένευσης	Οίδημα προσώπου		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση		Αγγειοοίδημα	
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία				

Περιγραφή επιβεβαιωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Αντιδράσεις υπερευαισθησίας Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας συνήθως εμφανίζονται εντός μίας ώρας μετά την ολοκλήρωση των υποδόριων ενέσεων. Ο αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν στις μελέτες DELIVER και REFINE ήταν μικρός. Σε διετίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ που λάμβαναν natalizumab ενδοφλέβιως, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες σημειώθηκαν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπέρταση, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, επιπλέον πιο συνηθισμένων συμπτωμάτων όπως εξάνθημα και κνίδωση. **Ανοσογονικότητα** Σε ποσοστό 10% των ασθενών αναπτύχθηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΠΣ που λάμβαναν natalizumab ενδοφλέβιως. Επιδέχονται αντι-natalizumab αντισώματα (μία θετική εξέταση που αναπαράγεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα αναπτύχθηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του natalizumab και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονται ρίγη, ναυτία, έμετος και έξαψη (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη DELIVER διάρκειας 32 εβδομάδων σε ασθενείς με ΠΣ χωρίς προηγούμενη έκθεση σε natalizumab, επιμένοντα αντι-natalizumab αντισώματα αναπτύχθηκαν σε 1 άτομο (4%) από τα 26 άτομα που έλαβαν natalizumab υποδορίως. Τα αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο μία φορά σε άλλα 5 άτομα (19%). Στη μελέτη REFINE διάρκειας 60 εβδομάδων σε ασθενείς με ΠΣ, κανένα άτομο (136 άτομα) που άλλαξε από ενδοφλέβια χορήγηση natalizumab σε υποδόρια χορήγηση δεν είχε ανιχνεύσιμα αντισώματα φαρμάκου κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει οποιαδήποτε επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω εμφάνισης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμβάντων σχετικών με την έγχυση, αυτά μπορούν να ανιχνευθούν ή να επιβεβαιωθούν με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητά ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμένουσα αντισώματα, 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 (ενδοφλέβια μορφή), λοιμώξεις από έρπη (ιδίως ανιμοβλόμβιο-ζυστήρη, ιδίως του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν το natalizumab απ' ό,τι σε ασθενείς που λάμβαναν 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 γκεφαλιτίδας και μηνιγγιτίδας που είχαν προκληθεί από τον ίδιο του απλού έρπητα ή τον ίδιο ανιμοβλόμβιο-ζυστήρη, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που λάμβαναν natalizumab. Η διάρκεια της θεραπείας με natalizumab πριν από την εκδήλωση κμιναιόταν από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λάμβανουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και γκεφαλιτίδα). Σοβαρά 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML. **Ηπατικά περιστατικά** Αυθόρμητα περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερχοληρυθριναιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναμία και αιμολυτική αναμία** Σοβαρά περιστατικά αναμίας και αιμολυτικής αναμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Κακοήθειες** Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επιπτώσεων ή στη φύση των κακοηθειών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. (βλ. παράγραφο 4.3). **Επίδρασεις σε εργαζομένους εξετάσεις** Σε διετίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ, η θεραπεία με το natalizumab συσχετίστηκε με αύξηση στα κλινικά αποτελέσματα λειτουργικότητας, μονοκύτταρα, μονοκύτταρα, ημωσφιλοφιλία και εμπύρηνια ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ημωσφιλοφιλία και βασεόφιλα κμιναιόταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων με ενδοφλέβια χορήγηση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 επέρστειναν στα 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 ημωσφιλοφιλίας (αριθμός ημωσφιλοφιλίας > 150/mm³) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα ημωσφιλοφιλίας υποχώρησαν. **Θρομβοκυττάρωση** Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και αυτόνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP) με ένδειξη συσχέτισης «όχι συχνές». Παιδιατρικός πληθυσμός Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αδιοληθιζόμενες σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ που συμπεριλαμβάνονται σε μια μετα-ανάλυση. Εντός των περιορισμών αυτήν των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σήματα ασφαλείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1 περιστατικό ερπητικής μηνιγγιτίδας αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό PML στη μετα-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

Ελλάδα Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: http://www.eof.gr	Κύπρος Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας CY-1475 Λευκωσία Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs
---	--

4.9 Υπερδοσολογία Η ασφάλεια των δόσεων που υπερβαίνουν τα 300 mg δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς. Δεν έχει καθοριστεί η μέγιστη ποσότητα natalizumab που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερβολική δόση natalizumab. Η θεραπεία συνίσταται στη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου και στην υποστηρικτική θεραπεία, κατά περίπτωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/06/346/002 9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016 10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 05/2022 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος διάθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η Διάγνωση και/ή έναρξη της Θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου σε ιατρεία, από ιατρούς με κατάλληλη εξειδίκευση και εμπειρία. **ΤΙΜΗ:** Ενδεικτική Τιμή (N.T.): TYSABRI INJ.SOL 150MG/ML BT X 2 PFS: 1.102,77€

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

OCREVUS®: ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Έως τον Μάρτιο 2022
ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ

250.000
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΣ

έχουν λάβει OCREVUS
παγκοσμίως*

*Roche data on file έως 31 Μαρτίου 2022.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Οι σημαντικότερες και πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και οι λοιμώξεις¹. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από ιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.
Ελλάδα Α.Τ.: €5317,9 Ν.Τ.: €4.422,3 - Κύπρος Μ.Α.Τ.: €6.225,98

Βιβλιογραφία: 1. OCREVUS® (ocrelizumab) ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

ROCHE (Hellas) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική

Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159

email: hellas.medinfo@roche.com

Ελλάδα 800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

OCREVUS®
ocrelizumab



Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον, και άχρωμο προς ανοικτό καφέ διάλυμα. **2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg οκρελιζουμάμπης σε 10 ml σε συγκέντρωση 30 mg/ml. Η τελική συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από την αραίωση είναι περίπου 1,2 mg/mL. Η οκρελιζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα οωθηκών κινέζικου κριτικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4.3 Αντενδείξεις:**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υφιστάμενη ενεργό λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Γνωστές ενεργές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ικνλησσοδημία: Για τη βελτίωση της ικνλησσοδημίας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται ιασφαώς η νομοσσία και ο αριθμός περιπτώσεων που χορηγούνται προϊόντων. **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs):** Η οκρελιζουμάμπη σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση καταρικών και/-ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης οκρελιζουμάμπης, αλλά έχουν αναφερθεί συχνότερα κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) μπορούν να εμφανιστούν σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρή, ερεθισμός του φάρυγγα, στοματοφαρυγγικό πόνο, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, έξαψη, υπόταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, ταχυκαρδία και αναφυλαξία. **Πριν από την έγχυση:**

Αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων: Θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλη υποδομή για την αντιμετώπιση των σοβαρών αντιδράσεων όπως είναι οι σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR), οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και/ή οι αντιδράσεις αναφυλαξίας. **Υπόταση:** Κατά τη διάρκεια των έγχυσεων μπορεί να εμφανιστεί υπόταση, ως σύμπτωμα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR). Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής των αντιυπερτασικών θεραπειών για 12 ώρες πριν από και κατά τη διάρκεια της κάθε έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (τάξη III & IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) δεν έχουν μελετηθεί. **Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή:** Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.2). Κατά τη διάρκεια της έγχυσης: Θα πρέπει να λαμβάνονται τα ακόλουθα μέτρα για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρά αναπνευστικά συμπτώματα, όπως είναι ο βρογχόσπασμος ή παροξυσμικό άσθμα:-- απαιτείται άμεση και οριστική διακοπή της έγχυσης τους-- απαιτείται χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας-- ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται μέχρι την υποχώρηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων θα μπορούσε να συνοδεύεται κατόπιν επιδείνωσης. Η διάκριση ανάμεσα στην υπερευαισθησία και τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ενδέχεται να είναι δύσκολη σε επίπεδο συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί άμεσα και οριστικά (βλέπε «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας» στη συνέχεια). **Μετά από την έγχυση:** Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης για τυχόν συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση (IRR). Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώσουν τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με προσαρμογές της έγχυσης στην περίπτωση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs), βλ. παράγραφο 4.2. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας:** Θα μπορούσε να εμφανιστεί, επίσης, αντίδραση υπερευαισθησίας (οξεία αλλεργική αντίδραση στο φαρμακευτικό προϊόν). Οι οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας Τύπου 1 (διαμεσολαβούμενες από την IgE) μπορεί να μην είναι δυνατόν να διακρίνονται κλινικά από τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR). Αντίδραση υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, παρόλο που συνήθως δεν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Όσον αφορά τις επόμενες έγχυσεις, η εμφάνιση σοβαρότερων συμπτωμάτων σε σχέση με αυτά που είχε αντιμετωπίσει παλαιότερα ο ασθενής, ή νέες σοβαρές συμπτώματα, θα πρέπει να θέσουν την υποψία πιθανής αντίδρασης υπερευαισθησίας. Οι ασθενείς με γνωστή διαμεσολαβούμενη από την ανοσοσφαιρίνη E (IgE) υπερευαισθησία στην οκρελιζουμάμπη δεν πρέπει να λάβουν θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3). **Λοίμωξη:** Η χορήγηση της οκρελιζουμάμπης πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης. Συνιστάται η εκτίμηση της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς πριν από τη χορήγηση της δόσης, καθώς οι σοβαρά ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (π.χ., με λεμφοπενία, ουδετεροπενία, υπογαμμασφαιραιμία) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8). Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μια σοβαρή λοίμωξη ήταν παρόμοιο με τα φάρμακα σύγκρισης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η συχνότητα εμφάνισης λοιμωδών βαθμού 4 (απειλητικές για τη ζωή) και βαθμού 5 (θανατηφόρες) ήταν χαμηλή σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ωστόσο, στην ΠΠΠΣ ήταν υψηλότερη με την οκρελιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις απειλητικές για τη ζωή (1,6% έναντι 0,4%) και τις θανατηφόρες (0,6% έναντι 0%) λοιμώξεις. Όλες οι απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις υποχωρήσαν χωρίς διακοπή της οκρελιζουμάμπης. Στην ΠΠΠΣ, οι ασθενείς με δυσκολίες κατάποσης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας από εισρόφηση. Η θεραπεία με οκρελιζουμάμπη μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο σοβαρής πνευμονίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ιατροί θα πρέπει να αντιμετωπίζουν άμεσα τους ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονία. **Προϊόσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ):** Λοίμωξη από ιού John Cunningham (JCV) που οδηγεί σε ΠΠΛ έχει παρατηρηθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα, συμπεριλαμβανομένου της οκρελιζουμάμπης, και σχετίζεται κυρίως με παράγοντες κινδύνου (πληθυσμός ασθενών με π.χ., λεμφοπενία, προχωρημένη ηλικία, πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα). Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για πρώιμα σημεία και συμπτώματα ΠΠΛ, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν τυχόν νέα έναρξη ή επιδείνωση των νευρολογικών σημείων ή συμπτωμάτων, καθώς αυτά μπορεί να προμοιάζουν με τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης. Εάν πιθανολογείται ΠΠΛ, η δόση της οκρελιζουμάμπης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), κατά προτίμηση με σκιαγραφικό [συγκριτικά με τη μαγνητική τομογραφία πριν από τη θεραπεία], της επιβεβαιωτικής εξέτασης εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) του JCV και των επαναληπτικών νευρολογικών εκτιμήσεων. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΠΛ, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Επανεργονοποίηση ηπατίτιδας Β:** Σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα έχει αναφερθεί επανενεργονοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προκαταρκτικός έλεγχος για HBV σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό HBV [δnl, ενεργό λοίμωξη, η οποία επιβεβαιώνεται από θετικά αποτελέσματα για HBsAg και αντι-HB έλεγχο] δεν θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο [δnl, αρνητικοί για HBsAg και θετικοί για το αντίσωμα εναντίον του πυρήνα HB (HBCAb +), φορείς HBV [θετικοί για το επιφανειακό αντιγόνο, HBsAg+] θα πρέπει να απευθυνθούν σε ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργονοποίησης της ηπατίτιδας Β. **Ψυμμη ουδετεροπενία:** Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση οκρελιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Παρόλο που ορισμένες περιπτώσεις ήταν βαθμού 3 ή 4, η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν βαθμού 1 ή 2. Σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, συνιστάται μέτρηση των ουδετερόφιλων στο αίμα. **Κακοήθειες:** Έχει παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός κακοήθων [συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού] σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Η επίπτωση κυμαίνονταν στο γενικό ποσοστό που αναμένονταν για τον πληθυσμό με ΠΣ. Οι ασθενείς με γνωστή ενεργό κακοήθεια δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη (βλέπε παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να εξετάζεται η σχέση μεταξύ οφέλους και κινδύνου για κάθε ασθενή με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κακοήθειες, καθώς και σε ασθενείς που παρακολουθούνται ενεργά για επανεμφάνιση κακοήθειας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τον καθιερωμένο προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του μαστού σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Κατά την ελεγχόμενη περίοδο θεραπείας των κλινικών μελετών, η επίπτωση των μη μελανωματικών δερματικών καρκίνων ήταν χαμηλή, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των

ομάδων θεραπείας. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μεταξύ των ετών θεραπείας 3 και 4 λόγω βασικοκυτταρικού καρκινώματος, η οποία δεν παρατηρήθηκε τα επακόλουθα έτη. Η επίπτωση ήταν εντός του γενικού ποσοστού που αναμενόταν για τον πληθυσμό με ΠΣ. **Θεραπεία σοβαρά ανοσοκατασταλμένων ασθενών:** Οι ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, η χρήση της οκρελιζουμάμπης ταυτόχρονα με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ., χρόνια κορτικοστεροειδή, μη βιολογικά και βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα [DMARDs], μυκοφαινόλη μοφετίλη, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη) οδήγησε σε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, την άτυπη πνευμονία και την πνευμονία από *Pneumocystis Jirovecii*, την πνευμονία από ανεμειολογία, τη φυματίωση, την ιστοπλάσμωση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν θανατηφόρες. Σε μια διερευνητική ανάλυση διαπιστώθηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων: υψηλότερες δόσεις οκρελιζουμάμπης από αυτές που συιστώνται για την ΠΣ, άλλες συννοσηρότητες και χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών/κορτικοστεροειδών. Δεν συιστάται η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών ταυτόχρονα με την οκρελιζουμάμπη, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών. Υπάρχει περιορισμένη γνώση σχετικά με το εάν η ταυτόχρονη χρήση στεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων στην κλινική πρακτική. Στις βασικές μελέτες οκρελιζουμάμπης στην ΠΣ, η χορήγηση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση υποτροπών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης. Κατά την έναρξη της οκρελιζουμάμπης μετά από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά από την οκρελιζουμάμπη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα αλληλοεπικαλυπτόμενων φαρμακοδυναμικών επιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.1). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της οκρελιζουμάμπης λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των άλλων τροποποιητικών της νόσου θεραπειών για την ΠΣ. **Εμβολιασμοί:** Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, μετά από τη θεραπεία δεν έχει μελετηθεί και ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ή ζώντες μικροοργανισμούς δεν συιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων. Στις κλινικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος για την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων ήταν 72 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Σε μια τυχαίοποιημένη ανοικτή μελέτη, οι ασθενείς με ΥΠΣ ήταν σε θέση να ενισχύσουν τις χυμικές ανταποκρίσεις, αν και μειωμένες, σε ανατοξίνωτη τετάνου, 23-δύναμοπολυσακχαριδικό εμβόλιο πνευμονιοκόκκου με ή χωρίς ενισχυτικό εμβόλιο, νεοαντιγόνο αιμοκυανίνης της πεταλίδας Keyhole (KLH) και εμβόλια εποχικής γρίπης. Βλ. παράγραφο 4.5 και 5.1. Συιστάται να εμβολιάζονται οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη με εμβόλια εποχικής γρίπης τα οποία είναι αδρανοποιημένα. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν την κατάσταση ανοσοποίησης των ασθενών που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με οκρελιζουμάμπη. Οι ασθενείς που χρήζουν εμβολιασμό θα πρέπει να ολοκληρώσουν την ανοσοποίηση τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας. **Έκθεση in utero στην οκρελιζουμάμπη και εμβολιασμός νεογνών και βρεφών με ζώντα ή ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια:** Λόγω της πιθανής εξάλειψης των Β κυττάρων σε βρέφη μητέρων που έχουν εκτεθεί στην οκρελιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συιστάται οι εμβολιασμοί με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς να αναβάλλονται έως ότου ανακτηθούν τα επίπεδα των Β κυττάρων. Επομένως, συιστάται η μέτρηση των επιπέδων Β-κυττάρων που είναι θετικά σε CD19 σε νεογνά και βρέφη πριν από τον εμβολιασμό. Συιστάται όλοι οι εμβολιασμοί, εκτός αυτών μεζώντες ή ζώντες-εξασθενημένους μικροοργανισμούς, να ακολουθούν το τοπικό πρόγραμμα ανοσοποίησης και η μέτρηση των τίτλων απόκρισης που προκαλούνται από εμβόλια να λαμβάνεται υπόψη για να ελεγχεται εάν τα άτομα έχουν κατακτήσει μια προστατευτική ανοσοαπόκριση επειδή η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού μπορεί να μειωθεί. Η ασφάλεια και ο χρόνος εμβολιασμού πρέπει να συζητούνται με το γιατρό του βρέφους (βλ. παράγραφο 4.6). **Νάτριο:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας:** οι σημαντικότερες και πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) [34,3%, 40,1% στην ΥΠΣ και στην ΠΠΠΣ, αντίστοιχα] και οι λοιμώξεις [58,5%, 72,2% στην ΥΠΣ και στην ΠΠΠΣ, αντίστοιχα] (βλέπε παράγραφο 4.4). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές και που προήλθαν από αυθόρμητες αναφορές παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Οι συχνότερες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και όχι γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας. **Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι γνωστές
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα			
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη	Ιγμορίτιδα, βρογχίτιδα, στοματικός έρπης, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού, ιογενής λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, επιπεφυκίτιδα, κυτταρίτιδα	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία	Ουδετεροπενία όψιμης έναρξης ²
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας, καταρροή	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη M στο αίμα	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη G στο αίμα	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επικίνδυνες θεραπευτικές χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντιδράση ¹		

¹Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων. - ²Παρατηρήθηκε στο πλαίσιο της κυκλοφορίας στην αγορά - η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις: Στις μελέτες της ΥΠΣ και της ΠΠΠΣ, τα συμπτώματα που υποδόνησαν τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, τα εξής: κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρότητα, έξαψη, υπόταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, πονόλαιμο, στοματοφαρυγγικό πόνο, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, ναυτία, ταχυκαρδία. Σε ελεγχόμενες μελέτες δεν υπήρξαν θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs). Επιπλέον, τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) στο πλαίσιο της κυκλοφορίας στην αγορά περιελάμβαναν την αναφυλαξία. Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη αντίδραση στο σκέλος θεραπείας με οκρελιζουμάμπη με συνολική επίπτωση 34,3% συγκριτικά με την επίπτωση του 9,9% στην ομάδα θεραπείας της ιντερφερόνης βήτα-1α (έγχυση εικονικού φαρμάκου). Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1 (27,5%) και

μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου σε <10% στη Δόση 4. Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) σε αμφοτέρως τις ομάδες θεραπείας αφορούσε ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις. Το 21,7% και το 10,1% των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με οκρελιζουμάμπη εμφάνισαν ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) αντίστοιχα, το 2,4% εμφάνισε σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και το 0,1% εμφάνισε απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR). Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη αντίδραση στο σκέλος θεραπείας με οκρελιζουμάμπη με συνολική επίπτωση 40,1% συγκριτικά με την επίπτωση του 25,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της 2ης Δόσης 1, (27,4%) και μειώθηκε με τις επόμενες δόσεις σε <10% στη δόση 4. Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε κάθε ομάδα εμφάνισε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης της κάθε δόσης συγκριτικά με τη δεύτερη έγχυση της συγκεκριμένης δόσης. Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν ήπιες έως μέτριες. Το 26,7% και το 11,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη εμφάνισαν ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) αντίστοιχα, το 1,4% εμφάνισε σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Δεν υπήρξαν απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Βλέπε παράγραφο 4.4. **Εναλλακτική βραχύτερη έγχυση των επακόλουθων δόσεων:** Σε μία μελέτη (MA30143 Υπομελέτη Βραχυτέρας Έγχυσης) που σχεδιάστηκε για να χαρακτηρίσει το προφίλ ασφαλείας των βραχυτέρων (2-ωρών) εγχύσεων οκρελιζουμάμπης σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Παλλαπλή Σκλήρυνση, η συχνότητα, η ένταση και οι τύποι των συμπτωμάτων IRR ήταν συνειληφώς σε εκείνα των εγχύσεων που χορηγήθηκαν σε διάστημα 3,5 ωρών (βλ. ενότητα 5.1). Ο συνολικός αριθμός των παρεμβάσεων που απαιτήθηκαν ήταν χαμηλός και στις δύο ομάδες έγχυσης, ωστόσο, περισσότερες παρεμβάσεις (επιβράδυνση ή προσωρινές διακοπές) χρειάστηκαν για τη διαχείριση των IRRs στη ομάδα βραχυτέρας (2-ωρης) έγχυσης σε σύγκριση με την ομάδα έγχυσης 3,5 ωρών (8,7% έναντι 4,8%, αντίστοιχα). **Λοίμωξη:** Στις ελεγχόμενες με δραστική ουσία μελέτες της ΥΠΣ, λοιμώξεις προέκυψαν στο 58,5% των ασθενών που λάμβαναν οκρελιζουμάμπη έναντι του 52,5% των ασθενών που λάμβαναν ιντερφερόνη βήτα 1a. Σοβαρές λοιμώξεις σημειώθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη έναντι 2,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ΠΠΠΣ, λοιμώξεις παρουσιάστηκαν στο 72,2% των ασθενών που λάμβαναν οκρελιζουμάμπη έναντι του 69,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις σημειώθηκαν στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη έναντι 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς άλλαξαν σε οκρελιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της φάσης ανοιχτής επισήμανσης τόσο στις μελέτες ΥΠΣ όσο και στις μελέτες ΠΠΠΣ. Παρατηρήθηκε μια αύξηση του ποσοστού των σοβαρών λοιμώξεων στην ΥΠΣ μεταξύ των Ετών 2 και 3, αλλά όχι στα επακόλουθα έτη. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην ΠΠΠΣ. **Ανανυστατικές λοιμώξεις:** Το ποσοστό των λοιμώξεων αναπνευστικού ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1-a και το εικονικό φάρμακο. Στις κλινικές μελέτες της ΥΠΣ, το 39,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη και το 33,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1-a εμφάνισαν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οκρελιζουμάμπη και το 5,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1-a εμφάνισαν λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Στην κλινική μελέτη της ΠΠΠΣ, το 48,8% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οκρελιζουμάμπη και το 42,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισαν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 9,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οκρελιζουμάμπη και το 9,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισαν λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Οι αναπνευστικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες (80 – 90 %). **Έρπη:** Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, λοιμώξεις από έρπη αναφέρονταν συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη-βήτα-1a, συμπεριλαμβανομένου του έρπη ζωστήρα (2,1% έναντι 1,0%), του απλού έρπη (0,7% έναντι 0,1%), του στοματικού έρπη (3,0% έναντι 2,2%), του έρπη γεννητικών οργάνων (0,1% έως 0%) και της λοίμωξης από ερπητοϊό (0,1% έναντι 0%). Όλες οι λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα, εκτός από ένα ουβαν Βαθμού 3, και οι ασθενείς ανέκαμψαν με τη λήψη της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με στοματικό έρπη (2,7% έναντι 0,8%) στο σκέλος θεραπείας με οκρελιζουμάμπη. **Εργαστηριακές ανωμαλίες: Ανοσοσφαιρίνες:** Η θεραπεία με οκρελιζουμάμπη οδήγησε σε μείωση της ολικής ανοσοσφαιρίνης στην ελεγχόμενη περίοδο των μελετών, κυρίως λόγω μείωσης των επιπέδων της IgM. Τα κλινικά δεδομένα έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ των μειωμένων επιπέδων της IgG (και λιγότερο για την IgM ή IgA) και των σοβαρών λοιμώξεων. **Λεμφοκύτταρα:** Στην ΥΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 20,7% των ασθενών που λάμβαναν οκρελιζουμάμπη σε σύγκριση με 32,6% των ασθενών υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ΠΠΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 26,3% των ασθενών υπό θεραπεία με οκρελιζουμάμπη έναντι 11,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των εν λόγω μειώσεων που αναφέρθηκαν στους ασθενείς υπό θεραπεία με οκρελιζουμάμπη ήταν Βαθμού 1 (<LLN800 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 500 και 800 κυττάρων/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα της οκρελιζουμάμπης είχαν λεμφοπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 200 και 500 κυττάρων/mm³). Σε κανέναν ασθενή δεν αναφέρθηκε λεμφοπενία Βαθμού 4 (<200 κύτταρα/mm³). Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια επεισοδίων επιβεβαιωμένης μείωσης του αριθμού των συνολικών λευκοκυττάρων σε ασθενείς υπό θεραπεία με οκρελιζουμάμπη. Ο αριθμός των σοβαρών λοιμώξεων ήταν πολύ χαμηλός για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. **Ουδετερόφιλα:** Στην ελεγχόμενη με δραστική ουσία περίοδο θεραπείας (ΥΠΣ), παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων <LLN στο 14,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οκρελιζουμάμπη συγκριτικά με το 40,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με οκρελιζουμάμπη που εμφάνισαν μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων ήταν υψηλότερο (12,9%) σε σχέση με τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (10,0%). Μεταξύ αυτών, υψηλότερο ποσοστό ασθενών (4,3%) της ομάδας της οκρελιζουμάμπης είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 2 ή μεγαλύτερη έναντι 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα της οκρελιζουμάμπης είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 4 έναντι 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η πλειοψηφία των μειώσεων του αριθμού των ουδετερόφιλων αφορούσε παροδικά περιστατικά (15α οποία παρατηρήθηκαν μόνο μία φορά για ένα δεδομένο ασθενή που λάμβανε θεραπεία με οκρελιζουμάμπη) και ήταν Βαθμού 1 (μεταξύ <LLN και 1500 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 1000 και 1500 κυττάρων/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Συνολικά, περίπου 1% των ασθενών στην ομάδα της οκρελιζουμάμπης είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4. Ένας ασθενής με ουδετεροπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 500 και 1000 κυττάρων/mm³) και ένας ασθενής με ουδετεροπενία Βαθμού 4 (<500 κύτταρα/mm³) χρειάστηκαν ειδική θεραπεία με παράνοια διέγερσης ανοικτών κοκκιοκυττάρων και συνέχισαν να λαμβάνουν οκρελιζουμάμπη μετά το επεισόδιο. Η ουδετεροπενία μπορεί να εμφανιστεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση της οκρελιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4). **Άλλες:** Ένας ασθενής, ο οποίος έλαβε 2000 mg οκρελιζουμάμπης, απειώθηκε λόγω συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) άγνωστης αιτιολογίας, μετά από εξέταση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) 12 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση. Στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) μπορεί να συνέβαλε η αναφυλακτική αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο γαδολίνιο που χρησιμοποιήθηκε στη μαγνητική τομογραφία. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσης κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

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

10. Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου: 21 Σεπτεμβρίου 2022

Λεπτομέρεις πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>



Οι Πρόεδροι και τα Μέλη της Οργανωτικής Επιτροπής ευχαριστούν θερμά για τη συμβολή τους στην πραγματοποίηση του Συνεδρίου του Ινστιτούτου Πρόληψης, Εκπαίδευσης & Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων, Ημέρες Νευρολογίας 2022 τις εταιρίες:

abbvie

 Bristol Myers Squibb™

 GENESIS
pharma

 Lilly
ΦΑΡΜΑΣΕΥΤ

MERCK

 Roche

sanofi

teva

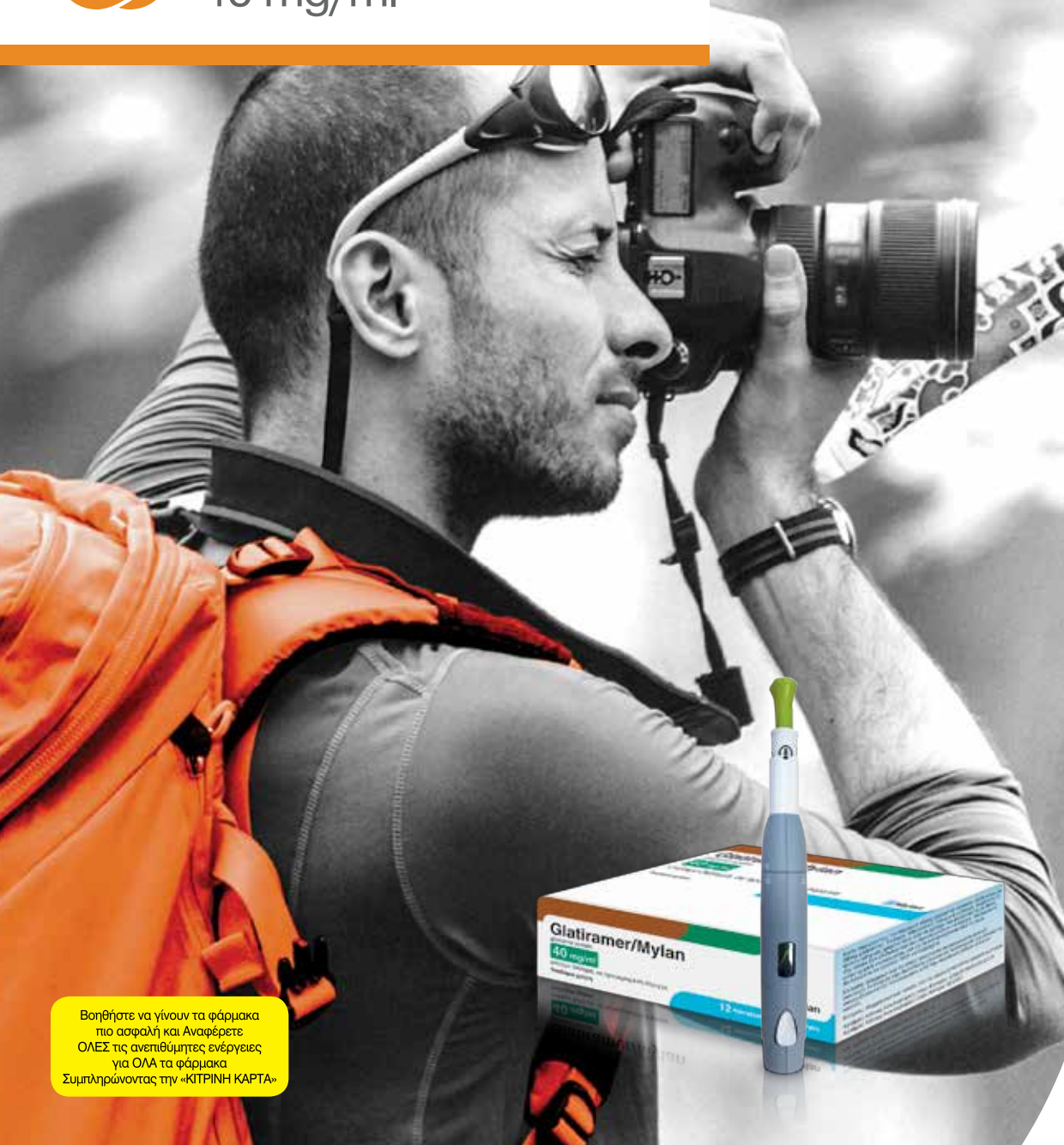
 TIKUN
REPAIR THE WORLD

 VIATRIS



Glatiramer/Mylan

40 mg/ml



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

Λιστική Τιμή: Glatiramer/Mylan 40 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα: 564,46 €.

Τρόπος Διάθεσης: Φάρμακο για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία. Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Αγ. Δημητρίου 63 • 174 56 Άλιμος • Τηλ.: 210 98.91.777 • www.Viatrix.com

GA-2022-0020-JULY2022_GR

