



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΙΑ
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

HELLENIC
HEADACHE
SOCIETY



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ
ΛΟΓΟΤΕΧΝΗ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ

Στα 3^ο Ετήσιο Εκπαιδευτικό
Σεμινάριο χορηγούνται
17 Μόρια Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
(CME – CPD credits)
από τον Πανελλήνιο
Ιατρικό Σύλλογο

30 ΜΑΡΤΙΟΥ - 01 ΑΠΡΙΛΙΟΥ
2018

ΙΔΡΥΜΑ ΑΝΔΡΕΑ ΚΑΨΑΛΗ - ΑΙΓΙΝΑ



© ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΟΝΕ ΤΟ ΟΝΕ Α.Ε.
Καμ. 15 105.07 0000 - ΠΑ. 110 224765 00 000 - Πλ. 010 7234760 - Email: info@one-to-one.com
www.one-to-one.com - Facebook: one-to-one



Αθόρυβη ΔΥΝΑΜΗ

Για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα
διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

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

SANOFI GENZYME 

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

Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης. Έκδοχο με γλυκόζη δρασics: Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοδριική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), (παρκαλειδία με ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες για τον πληθυσμό τον οποίο η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η αγωγή πρέπει να ξεκινά και να επιβεβαιώνεται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση του AUBAGIO είναι 14 mg άπαξ ημερησίως. **Ειδικά πληθυσμιακά χαρακτηριστικά** Το AUBAGIO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3). **Ηπατική δυσλειτουργία** Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). **Παιδιατρικά πληθυσμιακά** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της τεριφλουνομίδης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως μικρότερα των 10 ετών για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το AUBAGIO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

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

των κινδύνων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης ημιαίσις ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή άνθρακα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα λοιμώξεων σε έναν ιατρό. Οι ασθενείς με ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις δεν πρέπει να ξεκινούν αγωγή με AUBAGIO μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης/των λοιμώξεων. Η ασφάλεια του AUBAGIO σε άτομα με λήθαργα σφαιμιασίου δεν είναι γνωστή, καθώς στις κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικά προοιμωμιακό έλεγχο για σφαιμιασίου. Στους ασθενείς που είναι θετικοί κατά τον προοιμωμιακό έλεγχο για σφαιμιασίου, πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία με AUBAGIO. **Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα** Δίμεση πνευμονοπάθεια (ILD) έχει αναφερθεί με τεριφλουνομίδη από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η ILD και η επιδείνωση προϋπάρχουσας ILD έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς, οι οποίοι είναι ιστορικά ILD όταν αντιμετωπιούνταν με τεριφλουνομίδη. Η ILD μπορεί να εμφανιστεί οξεία οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεταβλητή κλινική παρουσίαση. Η ILD μπορεί να είναι θανατηφόρα. Νέα εμφάνιση ή επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων, όπως επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν αιτία διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. Εάν η διακοπή του φαρμάκου είναι απαραίτητη, εξετάστε την έναρξη μιας επιταχυνόμενης διαδικασίας απομάκρυνσης. **Αυτοαυτολογικές επιδράσεις** Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.8). Ως μέτρο προφύλαξης, πριν από την έναρξη της αγωγής με AUBAGIO πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, στην οποία να περιλαμβάνεται λευκοκυτταρικός τύπος και αριθμός αιμοπεταλίων και να διεγερτούν γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις). Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτοαυτολογικών διαταραχών είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία, καθώς και σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή με κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εάν εμφανιστούν τέτοιες επιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η εφαρμογή της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παράγραφο 4.4) για τη μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα. Σε περιπτώσεις σοβαρών αυτοαυτολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με AUBAGIO και άλλων μυελοκαταστατικών αγωγών και να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης. **Δερματικές αντιδράσεις** Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τεριφλουνομίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (συμπεριλαμβάνεται το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τεριφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, αναφέρθηκαν επίσης πολύ σπάνιες περιπτώσεις Φαρμακευτικής Αντιδράσης με Ηωσινοφιλία και Σύστηματα Σχηματίσματα (σύνδρομο DRESS). Η χορήγηση τεριφλουνομίδης πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση ελαφδούς τοματοειδούς. Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους, οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell), η τεριφλουνομίδη και οποιαδήποτε άλλη πιθανόν σχετιζόμενη αγωγή πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει άμεσα μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να επανεκτεθούν στην τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.3). **Περιφερική νευροπάθεια** Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν AUBAGIO (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του AUBAGIO. Ωστόσο, υπάρχει μια ευρεία ποικιλομορφία στο τελικό αποτέλεσμα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιοι ασθενείς είχαν επίμονα συμπτώματα. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει AUBAGIO εμφανίσει επιβεβαιωμένη περιφερική νευροπάθεια, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης. **Εμβολιασμός** Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένα νεοαντιγόνα (πρώτος εμβολιασμός) ή με ανταντιικά αντιγόνα (επανεκκίνηση) ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εξασθενημένων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται. **Ανοσοκατασταλτικότητα ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδη αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, δε συνιστάται η συγχρόνηση τεριφλουνομίδης με τεριφλουνομίδης. Η συγχρόνηση με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της ΠΣ δεν έχει αξιολογηθεί. Κατά τη διάρκεια μελετών ασφαλείας, στις οποίες η τεριφλουνομίδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ιντερφερόν β ή οξική γλατιραμίνη, αλλά διαστήματα εντός, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφαλείας, αλλά παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία τεριφλουνομίδης. Η μακροχρόνια ασφάλεια αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχει τεκμηριωθεί. **Αλληλεπίδραση με AUBAGIO** Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης με ιντερφερόν β ή με οξική γλατιραμίνη, δεν απαιτείται περίοδος ανομιχίας κατά την έναρξη της τεριφλουνομίδης μετά από χορήγηση ιντερφερόν β ή οξικής γλατιραμίνης, ή κατά την έναρξη της ιντερφερόν β ή οξικής γλατιραμίνης, μετά από τεριφλουνομίδη. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιαίσις ζωής της νταλιζουμίνης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνενών, ταυτόχρονης ανοσολογικής επίδρασης έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της νταλιζουμίνης, εφόσον το AUBAGIO άρχισε άμεσα μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από νταλιζουμίνη σε AUBAGIO. Βάσει της ημιαίσις ζωής της φυνγκολιμίδης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου να λεμφοκυττάρων να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φυνγκολιμίδης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φυνγκολιμίδη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή. Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάσπαση της $t_{1/2}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημιαίων (ζών (περίπου 3,5 μήνες, αν και ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο σε ορισμένους ασθενείς), η έναρξη άλλων θεραπειών θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο AUBAGIO. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή. **Λακτόζη** Δεδομένου ότι τα δισκία AUBAGIO περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ελλείψης λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γαλακτικής-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεριφλουνομίδη και/ή τεριφλουνομίδη (του δραστικού μεταβλήτη της τεριφλουνομίδης) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκφράστηκαν αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με τεριφλουνομίδη ή τεριφλουνομίδη. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διαβρωμένων ως προς τη λευκαμιαίνη. **4.5 Αλληλεπίδρασεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων ουσιών με την τεριφλουνομίδη Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση, λιχορμίου επαγωγής του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μεταφορών: Η συγχρόνηση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg άπαξ ημερησίως για 22 ημέρες) ριφαμπικίνης (επαγωγής των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4), καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορών εκφράσης P-γλυκοπρωτεΐνης [P-gp] και πρωτεΐνης αντίστασης στον καρβινό του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με τεριφλουνομίδη (70 mg πρωταίε δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομίδη κατά 40% περίπου. Η ριφαμπικίνη και άλλοι γνωστοί αγωγοί επαγωγείς του κυτοχρώματος CYP και πρωτεΐνης μεταφορών, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φανοβαρβιτάλη, η φαινοϊλίνη και το υπερικό (βιολογικό St. John), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη. **Χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας** Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν τεριφλουνομίδη να μην αντιμετωπίζονται

θεραπευτικά με χολεστεραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα, επιδιώκει να μειώσει τα επίπεδα χοληστερίνης και λιπιδίων με την αγωγή. Η χολεστεραμίνη μειώνει την απορρόφηση των λιπιδίων από το γαστρεντερικό διασπώντας την τριγλυκερίνη. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της τριγλυκερίνης με άλλες ουσίες: **Επίδραση της τριγλυκερίνης στο υποστρώμα του CYP2C8:** *ρεπαγλινοβή* σημειώθηκε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της *ρεπαγλινοβή* (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τριγλυκερίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τριγλυκερίνη είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η *ρεπαγλινοβή*, η *πακλιταξέλ*, η *νιοσιλιταζόνη* ή *ροσιγλιταζόνη*, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τριγλυκερίνη. **Επίδραση της τριγλυκερίνης στο από το στόματος αντισυλληπτικά:** *0.03 mg αιθινυλοεσθράδιολ* και *0.15 mg λεβονοργεστρέλη* Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της αιθινυλοεσθράδιολ (κατά 1,58 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) καθώς και της C_{max} και της AUC_{0-24h} της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τριγλυκερίνης. Παρό το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση της τριγλυκερίνης δεν αναμένεται να επηρεάσει δισυμενείς την αποτελεσματικότητα των από το στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται η προσιμότητα ή θεραπεία των από το στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την τριγλυκερίνη. **Επίδραση της τριγλυκερίνης στο υποστρώμα του CYP1A2:** *καφεΐνη* Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τριγλυκερίνης επέφεραν μείωση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της καφεΐνης (υπόστρώμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τριγλυκερίνη ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η *δουλοξετίνη*, η *αλόσετρον*, η *θεοφυλλίνη* και η *τιζανιδίνη*) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τριγλυκερίνη, αφού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων. **Επίδραση της τριγλυκερίνης στη βαρφαρίνη** Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τριγλυκερίνης δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της *S*-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η τριγλυκερίνη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) όταν η τριγλυκερίνη συγχρηγήθηκε με *S*-βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχρηγήσει με τριγλυκερίνη, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR. **Επίδραση της τριγλυκερίνης στα υποστρώματα του μεταφορά οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):** Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της κεφακλόρη (κατά 1,43 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τριγλυκερίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τριγλυκερίνη είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η τριγλυκερίνη συγχρηγήσει με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόρη, η βενζολπενικιλίνη, η αιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η ομεπιρίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουδίνη. **Επίδραση της τριγλυκερίνης στα υποστρώματα της BCRP /h/και των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων B1 και B3 (OATP1B1/B3):** Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της ροσουβαστατίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τριγλυκερίνης. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε έκδηλη επίδραση αυτής της αύξησης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγής HMG-CoA. Για τη ροσουβαστατίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχρηγήσης με τριγλυκερίνη. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάν, σουλφασαλαζίνη, δαουνομυμικίνη, δοξορμυμικίνη) και της οικογένειας των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγής HMG-Co (π.χ. σιμβαστατίνη, σιροστατίνη, παραστατίνη, μεθοτρεξάτη, ντελιγινιδόλη, ρεπαγλινοβή, ρισαμπικίνη), η ταυτόχρονη χορήγηση τριγλυκερίνης πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και να εξετάζεται η μείωση της δόσης των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων. **4.6 Γονιαιμία, κύηση και γαλουχία** **Χρήση σε άνδρες** Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της αγωγής με τριγλυκερίνη θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3). **Εγκυμοσύνη** Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της τριγλυκερίνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τριγλυκερίνη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς αναμειγές όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η τριγλυκερίνη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, εφόσον τα επίπεδα συγκέντρωσης της τριγλυκερίνης στο πλάσμα είναι πάνω από τα 0,02 mg/l. Στο διάστημα αυτό, οι γυναίκες πρέπει να συζητούν με το θεράποντα ιατρό τυχόν προθέσεις διακοπής ή αλλαγής της μεθόδου αντισύλληψης που χρησιμοποιούν. Η ασθενής πρέπει να πληροφορείται ότι, σε περίπτωση καθυστέρησης της εμμηνορρυσίας ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας που γειρεί υποψίες εγκυμοσύνης, πρέπει να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμοσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και η ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την κύηση. Η ταχεία μείωση των επιπέδων τριγλυκερίνης στο αίμα μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμμηνορρυσίας, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με τριγλυκερίνη, οι οποίες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, η λήψη του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται και συνιστάται να γίνει η διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης για την ταχύτερη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l (βλ. παρακάτω). Εάν δεν εφαρμοστεί διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, τα επίπεδα τριγλυκερίνης στο πλάσμα αναμένεται να υπερβούν τα 0,02 mg/l για μέσο διάστημα 8 μηνών, ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτούνται έως και 2 χρόνια για τη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l. Συνεπώς, οι συγγενείς τριγλυκερίνης στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπισωθεί ότι η συγκέντρωση τριγλυκερίνης στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ελάχιστο διάστημα 14 ημερών. Εάν και στις δύο μετρήσεις η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, δεν αναμένεται κίνδυνος για το έμβρυο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέταση δειγμάτων, απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπό του (βλ. παράγραφο 7). **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης** Μετά τη διακοπή της αγωγής με τριγλυκερίνη: • χολεστεραμίνη 8 g χορηγείται 3 φορές ημερησίως για διάστημα 11 ημερών ή χολεστεραμίνη 4 g, τρεις φορές την ημέρα, εάν η δόση των 8 g, τρεις φορές την ημέρα, δεν είναι καλώς ανεκτή, • εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμη κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα κάθε 12 ώρες για διάστημα 11 ημερών. Ωστόσο, ανεξάρτητα από τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης που θα εφαρμοστεί, θα πρέπει στη συνέχεια να γίνει επιβεβαίωση με δύο χωριστές εξετάσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 14 ημερών, ενώ απαιτείται περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από την πρώτη μέτρηση συγκέντρωσης της ουσίας κάτω των 0,02 mg/l έως τη γονιμοποίηση. Τόσο η χολεστεραμίνη όσο και η κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση ιστρογόνων και προγεσταγόνων, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των από το στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστεραμίνη ή κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης. **Θηλασμός** Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της τριγλυκερίνης στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, οι γυναίκες που θηλάζουν δεν πρέπει να λαμβάνουν τριγλυκερίνη. **Γονιμότητα** Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα δεν καταδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους, δεν αναμένεται επίδραση στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα. **4.7 Αντίδοτες στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανών** Το AUBAGIO δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανών. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τριγλυκερίνης, η ικανότητα συγκέντρωσης και ορθής αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών. **4.8 Ανειθιμότητες ενέργιες** **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας** Συνολικά 2267 ασθενείς εκτέθηκαν στην τριγλυκερίνη (155 σε τριγλυκερίνη 7 mg και 1112 σε τριγλυκερίνη 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1045

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παραπονοίαι (βλ. παράγραφο 4.4)		Γρίπη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του συστηματικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Παροξυσμική ηπατίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυτίτιδα, Λοιμώγες γαστρεντερίτιδα, Στοιμαχία έρπης, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Γρίπη/πρωτόϊον των ποδιών			Σοβαρές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), Αναιμία	Ήπιες μορφές θρομβοπενία (αιμοπεταλία <100 G/l)		Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (άμεσες ή όψιμες) συμπεριλαμβανομένων της αναφυλαξίας και του αγγειοοίδηματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία		Υπεραισθησία, Ισχαιμία, Σύζυγος καρπιαίου σπληνα		
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών			
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου					Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία		Άλλος άνω κοιλιακός χώρος, Έμετος, Οδονταλγία		Παγκρεατίτιδα, Στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση αμινοτρανσφεράσης (ALT) (βλ. παράγραφο 4.4)		Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT) (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση οσπαιρικής αμινοτρανσφεράσης (βλ. παράγραφο 4.4)		Όξεια ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα, Ακμή			Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις* Διαταραχές ούχων
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Πολυουρία		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Μηνορραγία		
Γενικές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Άγχος			Εξασθένηση
Παρακλινικές εξετάσεις			Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4), Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης αιμάτος		
Κακώσεις, θηλαγγίαιες και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				Μετα-πρωκτικού πόνος	

α: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω

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

Αύξηση της ALT (βάσει εργαστηριακών δεδομένων) σύμφωνα με την κατάσταση κατά την εισαγωγή - Πληθυσμός ασφαλείας σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες		
	εικονικό φάρμακο (N=997)	Τεριφλουνομίδη 14 mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6.6%)	80/999 (8.0%)
>5 ULN	37/994 (3.7%)	31/999 (3.1%)
>10 ULN	16/994 (1.6%)	9/999 (0.9%)
>20 ULN	4/994 (0.4%)	3/999 (0.3%)
ALT >3 ULN και TBLI >2 ULN	5/994 (0.5%)	3/999 (0.3%)

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

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

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

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

διαστήματος QT σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ενδελχτική μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η τεριφλουνομίδη σε μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης δεν έδειξε δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μέση διαφορά μεταξύ τεριφλουνομίδης και εικονικού φαρμάκου μετά από χρονική αντιστοίχιση ήταν 3,45 ms, με το ανάτομο όριο του 90% CI να βρίσκεται στα 6,45 ms. **Επίδραση στη λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων** Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μια κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του φασφόρου ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα τεριφλουνομίδης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με την αύξηση στη νεφρική σωληναριακή απέκκριση και δεν σχετίζονται με μεταβολές στη λειτουργία της σπειραματικής διήθησης. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια** Η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO καταδείχθηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEMSO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άπαξ ημερησίου δόσεις τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg σε ασθενείς με ΥΠΣ. Συνολικά 1088 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TEMSO για λάβου 7 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) τεριφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n=363) για διάστημα 108 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσίασαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδο τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία EDSS < 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπεία προτροποική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά 1169 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβου 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) τεριφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n=389) για μεταβλητό διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], παρουσίασαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδο τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία EDSS < 3,5. Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (97,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερευούσα εξελισσόμενη (4,7%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (3,9%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4 με 36,2% των ασθενών να έχουν βλάβες που προλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την έναρξη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50, 249 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπεία προτροποική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

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

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

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

κλινικού επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς υπολογισήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) τερφιλουμιδής ή τοξικό φάρμακο (n=197). Ο κίνδυνος για ένα δεύτερο κλινικό επεισόδιο σε διάστημα 2 ετών ήταν 35,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 24,0% στην ομάδα της τερφιλουμιδής 14 mg (ηλικιακό κίνδυνο: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης της TORIC επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της τερφιλουμιδής στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) (περιλαμβανομένης της αρχόμενης RRMS με πρώτο κλινικό αποτέλεσμα κλινικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο). Η αποτελεσματικότητα της τερφιλουμιδής συγκρίθηκε με αυτή της υποδόριας ιντερφερόνης β-1a (στη συνιστούμενη δόση των 44 μg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 τυχαιοποιημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENERE) με ελάχιστη διάρκεια αγωγής 48 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια 114 εβδομάδες). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, όπως από τα δύο προηγείται χρονικά) ήταν το πρώτο τελικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τερφιλουμιδής 14 mg ήταν 22 από τους 111 (19,8%), με αιτίες να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (10,8%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (3,6%), άλλος λόγος (4,5%) και εγκατάλειψη της θεραπείας (0,9%). Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα ιντερφερόνης β1a ήταν 30 από τους 104 (28,8%), με τις αιτίες να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες (21,2%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (1,9%), άλλος λόγος (4,8%) και χαμηλή συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο (1%). Η τερφιλουμιδία 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την ιντερφερόνη β1a ως προς το πρώτο τελικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών με αποτυχία αγωγής στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (τερφιλουμιδία 14 mg έναντι ιντερφερόνης β-1a, p=0,595). Παιδιατρικός πληθυσμός Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχώρηση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως τις μικρότερα των 10 ετών στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες στην παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχώρηση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε μια ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πολλαπλή σκλήρυνση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** **Απορρόφωση** Ο διαμέσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τερφιλουμιδής, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%). Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τερφιλουμιδής. Σύμφωνα με τις μεσές προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που υπολογίστηκαν από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΠΣ, η συγκέντρωση σταθερής κατάσταση προηγείται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάσταση] και ο εκτιμώμενος λόγος θρόνωσης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον. **Κατανάλυση** Η τερφιλουμιδία δεμευείται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκωματίνη και καταναμάται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l μετά από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Ωστόσο, αυτό απαιτεί πιθανότατα υποεκτίμηση, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανομή στα όργανα αρουαίων. **Βιομετασχηματισμός** Η τερφιλουμιδία μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τερφιλουμιδής είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξειδωση. Οι δευτερεύουσες οδοί είναι η οξειδωση, η N-ακετυλίωση και η οξείωση με θειικά. **Αποβολή** Η τερφιλουμιδία απεκκρίνεται στη γαστρεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν και πιθανότατα με άμεση έκκριση. Η τερφιλουμιδία είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκκρίσης BCRP, ο οποίος πιθανόν να συμβάλλει στην άμεση έκκριση. Σε διάστημα 21 ημερών, το 60,1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα (37,5%) και τα ούρα (22,6%). Μετά τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης με χολεσταταμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της τερφιλουμιδής σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή $t_{1/2}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική κάθαρση της τερφιλουμιδής είναι 30,5 ml/h. **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης** **Χολεσταταμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας** Η αποβολή της τερφιλουμιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεσταταμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφωσης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις τερφιλουμιδής που μετρήθηκαν στο πλάσμα μιας διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τερφιλουμιδής με 8 g χολεσταταμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολεσταταμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με τερφιλουμιδία κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τερφιλουμιδής, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκεντρώσεων τερφιλουμιδής στο πλάσμα και με τη χολεσταταμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της τερφιλουμιδής και τη χορήγηση χολεσταταμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκέντρωση τερφιλουμιδής στο πλάσμα μειώθηκε κατά 52% στο τέλος της ημέρας 1, κατά 91% στο τέλος της ημέρας 3, κατά 99,2% στο τέλος της ημέρας 7 και κατά 99,9% με την ολοκλήρωση της ημέρας 11. Η επιλογή μεταξύ των 3 διαδικασιών αποβολής εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολεσταταμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δύο χολεσταταμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζεται απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται η ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων τερφιλουμιδής στο πλάσμα). **Γραμμοκρίση/μη γραμμοκρίση** Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση τερφιλουμιδής 7 έως 14 mg. **Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών**

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόσεων

Πιρήνας διακίω

- λιακόλη μονοδριική
- αμλό αροσθιτικό
- κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
- αμλό καρβοξυμεθυλοκυανίου νατρίου (τύπου A)
- υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- μαγνησίιο στεατικό
- υπρομελλάκη
- τιτανίου διεξιδίου (E171)
- τάλκη
- πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
- λάκα αργιολούχου νιόκοκαρμινίου (E132)

Επικάλυψη διακίω

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιότητες προφυλάξεως κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικό του περιέκτη

Κυψέλες από αλουμινοποιημένες καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίω) και συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίω. Κάθε καρτέλα είναι τοποθετημένη σε προστατευτικό περιβλήμα. Διατήρησης κυψέλες, μονάδων δόσης από αλουμινο, σε κουτιά που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίω.

Μπορεί να μην καθυστερούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιότητες προφυλάξεως απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/838/001

EU/1/13/838/002

EU/1/13/838/003

EU/1/13/838/004

EU/1/13/838/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

15/06/2017

Νοσοκομειακή τιμή 635,79€

Λιανική τιμή 798,28€

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

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και

Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για

ΟΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"



3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Μετά την ολοκλήρωση και της δεύτερης συνάντησης το Μάρτιο του 2017 στη Βυτίνα, η οποία κατά γενική ομολογία των συμμετεχόντων υπήρξε ιδιαίτερα επιτυχής, εκπαιδευτική και ενημερωτική, αποφασίσαμε να συνεχίσουμε και φέτος. Στην απόφαση αυτή μας οδήγησε κυρίως η δική σας απαίτηση να υπάρξει διαδραστική συνάντηση ενημερωτικού και εκπαιδευτικού χαρακτήρα, που θα βοηθήσει στη βελτίωση της καθημερινής προσέγγισης του νευρολογικού ασθενούς.

Η τρίτη συνάντηση πραγματοποιείται στην Αίγινα Αττικής από 30 Μαρτίου μέχρι και 1^η Απριλίου 2018. Η θεματολογία του σεμιναρίου επικεντρώνεται στην ορθή αξιολόγηση του πλήθους των επιστημονικών πληροφοριών που μας βομβαρδίζουν με τις διάφορες δημοσιεύσεις των ιατρικών περιοδικών και του διαδικτύου για τα νευρολογικά νοσήματα.

Θα υπάρξουν πέντε κύριες ενότητες νευρολογικών νοσημάτων, όπου θα αναπτυχθούν τα νεότερα δεδομένα για την προσέγγιση, διάγνωση, αντιμετώπιση των ασθενών με Κεφαλαλγία, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Πολλαπλή Σκλήρυνση, Άνοια, Παρκινσονικά Σύνδρομα.

Θα υπάρξει ιδιαίτερη συνεδρία και συζήτηση για την ορθή κλινική πρακτική στην καθημερινή πράξη, καθώς και τον τρόπο αξιολόγησης και επιλογής της χρησιμότητας μια εργασίας.

Ελπίζουμε και αυτή η εκδήλωση να μπορέσει να επιτύχει τον στόχο της και να καλύψει τις καθημερινές ανάγκες σας.

Η παρουσία σας θα αποτελέσει ιδιαίτερη τιμή και χαρά μας.

Με εκτίμηση,

Κλημεντίνη Ε. Καραγεωργίου



Δέσμευση στις σπάνιες παθήσεις





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος Συνεδρίου **Κ. Ε. Καραγεωργίου** - Πρόεδρος ΕΕΚ **Δ. Δ. Μητσικώστας**

ΜΕΛΗ

Α. Αθανασούλη
Ε. Γιαννούλη
Θ. Καλαμάτας

Α. Καργάδου
Θ. Κωνσταντινίδης
Δ. Δ. Μητσικώστας

Φ. Ρούσσος
Β. Σάκκου
Σ. Σπυριδάκη

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Λ. Καρρος
Α. Siva
G. Yener
Α. Αγαθονίκου
Α. Αθανασούλη
Χ. Αρβανίτη
Σ. Βασιλοπούλου
Σ. Γιαννακόδημος
Ε. Γιαννούλη
Γ. Γκέκας
Μ. Γρύλλια
Ε. Δαρδιώτης
Π. Δούκας
Γ. Εμμανουήλ
Ε. Ιωαννίδης
Ι. Π. Ιωαννίδης
Θ. Καλαμάτας
Κ. Ε. Καραγεωργίου

Ε. Δ. Καραγεωργίου
Ε. Καραρίζου
Α. Καργάδου
Σ. Κατσαβός
Μ. Καρύγιαννης
Ζ. Κέντρος
Ε. Κουρεμένος
Ε. Κούτλας
Α. Κωδούνης
Θ. Κωνσταντινίδης
Β. Κωσταδήμα
Χ. Δ. Λιάπης
Γ. Ματίκας
Θ. Μαχίνης
Δ. Δ. Μητσικώστας
Χ. Μπακιρτζής
Ι. Μυλωνάς
Χ. Παλαμάρου

Γ. Παυλίδης
Γ. Παπαδήμας
Α. Παπαδημητρίου
Δ. Παπαδημητρίου
Δ. Παπαδόπουλος
Ι. Παπατριανταφύλλου
Χ. Πίτταρος
Β. Σάκκου
Α. Σπαντιδέας
Α. Στούπη
Α. Στριμπάκος
Κ. Συκαρά
Γ. Τάγαρης
Η. Τριαντάφυλλος
Σ. Τσιάρα
Ν. Φάκας



ΕΠΑΝΑΣΧΕΔΙΑΖΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΕΠΑΝΑΚΑΘΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

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

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



Pleg-14/04/2016

Βιβλιογραφία:

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

Για Συνταγογραφικές Πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 11 του εντύπου
Περατέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

ΚΑΘΕ 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ¹



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



GENESIS
pharma

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



Biogen.



3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 30 ΜΑΡΤΙΟΥ 2018

15.30 - 16.00 Εγγραφές

16.00 - 17.00 **WORKSHOP**

Εφαρμογή αλλαντικής τοξίνης στα νευρολογικά νοσήματα

Προεδρείο: Γ. Γκέκας - Σ. Τσιάρα

Ζ. Κέντρος, Γ. Τάγαρης, Β. Σάκκου

17.00 - 18.00 **WORKSHOP**

Χρήση Νευροδιεγέρτη (eTNS - CEFALY) στην Ημικρανία και Κεφαλαλγία

Προεδρείο: Κ. Ε. Καραγεωργίου

Ομιλητής: Α. Σπαντιδέας

Με την ευγενική χορηγία της **BRAIN THERAPEUTICS**

1^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ: Κεφαλαλγία

18.00 - 18.30 Ο ρόλος του CGRP στην προφύλαξη της ημικρανίας

Προεδρείο: Ε. Καραρίζου - Γ. Εμμανουήλ

Ν. Φάκας

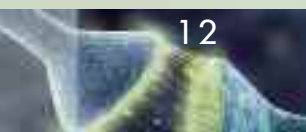
18.30 - 18.45 Επιληψία και Κεφαλαλγία

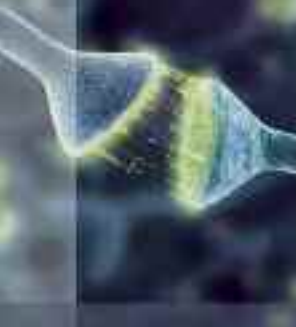
Σ. Γιαννακόδημος

18.45 - 19.00 Επεμβατική προσέγγιση κεφαλαλγίας

Χ. Αρβανίτη

19.00 - 19.15 Διάλειμμα





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 30 ΜΑΡΤΙΟΥ 2018

2^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

19.15 - 20.15

Κλινική προσέγγιση Ισχαιμικού ΑΕΕ:
Διαδραστική συζήτηση περιστατικών

Προεδρείο: Μ. Γρύλλια - Σ. Βασιλοπούλου

A. Αθανασούλη, A. Καργάδου, Θ. Καλαμάτας, Γ. Ματίκας

Σχολιασμός: Μ. Καρύγιαννης, Θ. Μαχίνης, Γ. Παυλίδης

20.15 - 20.30

Νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του ισχαιμικού ΑΕΕ
E. Γιαννούλη

20.30 - 21.00

Σχεδόν πλήρης απόφραξη έσω καρωτίδος: Σύγχρονη αντιμετώπιση

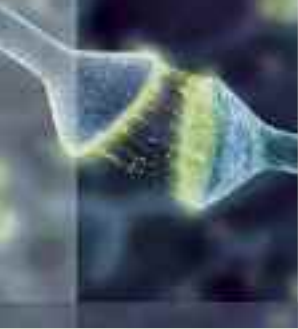
Προεδρείο: Χ. Πίτταρος

Χ. Δ. Λιάπης

21.30

Δείπνο





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΣΑΒΒΑΤΟ, 31 ΜΑΡΤΙΟΥ 2018

3^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ: Πολλαπλή Σκλήρυνση

09.00 - 10.00

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τις θεραπείες της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Προεδρείο: Γ. Γκέκας - Σ. Τσιάρα

Δερματικές διαταραχές

Ε. Ιωαννίδης

Λοιμώξεις - εμβολιασμοί

Α. Στούπη

Ηπατικές διαταραχές

Χ. Παλαμάρου

ΠΣ και Νεοπλάσματα

Α. Στριμπάκος

10.00 - 10.20

MEET THE EXPERT

Παλαιότερα και νεότερα κριτήρια ταξινόμησης Πολλαπλής Σκλήρυνσης:
Μας βοηθούν περισσότερο;

Προεδρείο: Γ. Γκέκας - Σ. Τσιάρα

Ε. Κούτλας, Β. Κωσταδήμα

Σχολιασμός: Κ. Ε. Καραγεωργίου

10.20 - 10.30

Διάλειμμα





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΣΑΒΒΑΤΟ, 31 ΜΑΡΤΙΟΥ 2018

10.30 - 11.00 Radiologically isolated syndrome and beyond!
From preclinical to clinical Multiple Sclerosis
The logbook of a long journey
Προεδρείο: **Α. Παπαδημητρίου - Δ. Δ. Μητσικώστας**

A. Siva

11.00 - 11.30 Νεότερα ανοσολογικά δεδομένα για την αιτιοπαθογένεια
της Πολλαπλής Σκλήρυνσης, επηρεάζουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση
Προεδρείο: **Α. Κωδούνης**

Δ. Παπαδόπουλος

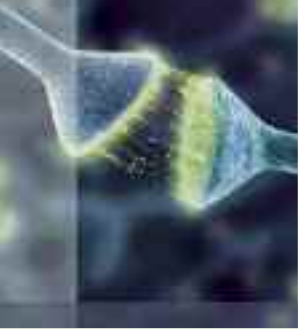
11.30 - 12.00 **ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**
Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην θεραπεία έναρξης στην ΠΣ
Τα δεδομένα του Φουμαρικού Διμεδυλεστέρα
Προεδρείο: **Α. Αγαθονίκου**

Β. Κωσταδήμα

Με την ευγενική χορηγία της **GENESIS PHARMA**

12.00 - 12.20 Διάλειμμα





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΣΑΒΒΑΤΟ, 31 ΜΑΡΤΙΟΥ 2018

12.20 - 12.40

ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Κύηση και Πολλαπλή Σκλήρυνση

Προεδρείο: **Α. Κωδούνης - Ε. Κουρεμένος**

Κ. Ε. Καραγεωργίου, Δ. Παπαδημητρίου

Με την Ευγενική Χορηγία της **Specifar A Teva Company**

12.40 - 13.00

Μυοτονικά Νοσήματα και Πολλαπλή Σκλήρυνση: Τυχαία συνύπαρξη ή αιτιολογική συσχέτιση;

Γ. Παπαδήμας

13.00 - 14.00

MEET THE EXPERT

Η σημασία της εκτίμησης της γνωσιακής λειτουργίας των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση στην καθημέρα κλινική πράξη

Χ. Μπακιρτζής

Με την Ευγενική Χορηγία της **NOVARTIS HELLAS SACI**

14.00 - 16.30

Μεσημεριανή διακοπή - Γεύμα

4^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ: Πολλαπλή Σκλήρυνση

16.30 - 17.30

Αλλαγή θεραπείας στην Πολλαπλή Σκλήρυνση: Διαδραστική συζήτηση περιστατικών

Προεδρείο: **Κ. Ε. Καραγεωργίου - Δ. Δ. Μητσικώστας**

Α. Αθανασούλη, Α. Καργάδου, Θ. Καλαμάτας

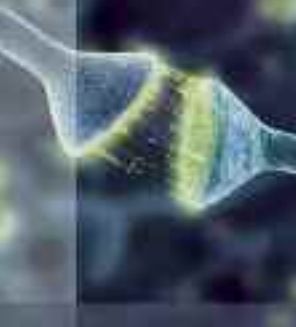
Σχολιασμός: **Κ. Ε. Καραγεωργίου, Λ. Κάππος, Δ. Δ. Μητσικώστας**

17.30 - 18.00

Καινούργιες θεραπείες στην Π.Σ.

Λ. Κάππος





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΣΑΒΒΑΤΟ, 31 ΜΑΡΤΙΟΥ 2018

5^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ: Τρόποι αξιολόγησης επιστημονικών εργασιών

18.00 - 19.00

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: Διαδραστική συζήτηση

Ορθή κλινική πρακτική

Πως αξιολογείται μια δημοσιευμένη ή προς δημοσίευση εργασία;

Τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες ή μελέτες Realworld evidence;

Υπέρ και κατά

Προεδρείο: Θ. Κωνσταντινίδης

Δ. Δ. Μητσικώστας, Ε. Δαρδιώτης

Ι. Π. Ιωαννίδης

19.00 - 19.30

Επίσημη Ομιλία:

Η Νευρολογία: από διαγνωστική σε θεραπευτική ειδικότητα

Προεδρείο: Κ. Ε. Καραγεωργίου

Κεντρικός Ομιλητής: Ι. Μυλωνάς

19.30 - 19.45

Χαιρετισμός Δημάρχου Αίγινας

Δ. Μούρτζης

19.45 - 20.15

Η αξία των real world evidence data : Η ελληνική εμπειρία με τη φινγκολιμόδη

Σ. Κατσαβός

Με την Ευγενική Χορηγία της **NOVARTIS HELLAS SACI**





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΣΑΒΒΑΤΟ, 31 ΜΑΡΤΙΟΥ 2018

20.15 - 21.00 «Από τα κλινικά δεδομένα στη θεραπευτική στρατηγική των ασθενών με RRMS»

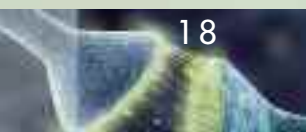
Προεδρείο: Ε. Κουρεμένος

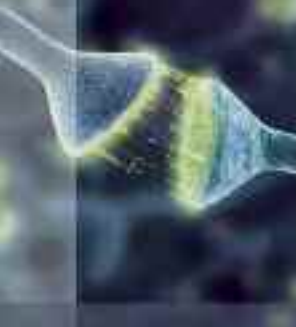
Έγκαιρη έναρξη θεραπείας στη διαχείριση των ασθενών με RRMS
Ε. Δαρδιάτης

Έγκαιρη κλιμάκωση θεραπείας στη διαχείριση των ασθενών με RRMS
Δ. Παπαδημητρίου

Με την Ευγενική Χορηγία της **SANOFI GENZYME**

21.00 Δείπνο





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΚΥΡΙΑΚΗ, 01 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2018

8η Συνεδρία: Άνοια και Ύπνος

Προεδρείο: Θ. Κωνσταντινίδης

Εισαγωγή - Σχολιασμός : Ι. Παπατριανταφύλλου

- 09.30 - 10.30 Διαταραχές ύπνου και άνοια
Ε. Δ. Καραγεωργίου
- 10.30 - 10.45 Γνωσιακή Συμπεριφορική Θεραπεία για την αϋπνία
Κ. Συκαρά
- 10.45 - 11.30 A typical presentations of Alzheimer Diseases
G. Yener
- 11.30 - 11.45 Διάλειμμα
- 11.45 - 13.00 Ανοϊκές εκδηλώσεις σε παρκινσονικά σύνδρομα
Περιστατικά - συζήτηση - σχολιασμός
Προεδρείο: Κ. Ε. Καραγεωργίου, Ι. Παπατριανταφύλλου
Γ. Τάγαρης, Β. Σάκκου
- 13.00 - 13.30 Συμπεράσματα - Κλείσιμο συνεδρίου





ΕΔΡΑΙΩΜΕΝΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ¹⁻³

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ **152.500** ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ⁴

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΑΠΟ **487.000** ΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ⁴



TYSab/01L.2017

Βιβλιογραφία:

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

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 21-22-23: Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.



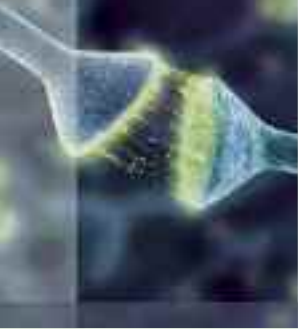
Λ. Κηφισίας 274, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ: 210 8771500 Fax: 210 6891918
e-mail: info@genesispharma.com
www.genesispharma.com

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** TYSABRI 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg natalizumab. Όταν αραιώνεται το διάλυμα προς έγχυση περιέχει περίπου 2,6mg/ml natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγκρίνη που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μύς μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. **Έκδοχα με γνωστή δράση:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νατρίου. Όταν διαλύεται σε 100ml κλωροφωσφορικού νατρίου 9mg/ml (0,9%) το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406mg) νατρίου. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Άχρωμο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το TYSABRI ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποίησης της νόσου σε ενήλικες με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας για τη ακόλουθη ομάδα ασθενών: • Ασθενείς με υψηλής δραστηριότητας νόσο παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (*Disease Modifying Therapy*, DMT) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους έκπλησης βλ. παράγραφο 4.4), ή • Ασθενείς με ταχείες εξελισσόμενες σοβαρά υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προλαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας με TYSABRI θα πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, σε κέντρα με έγκαιρη πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI πρέπει να χορηγείται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους του TYSABRI, ιδιαίτερα για την αυξημένη φύση της Προϊούσιμης Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς επίσης και οι αυτοί τους φροντιστές, ως προς τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της PML. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαίσθησης και πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να έχουν εκτεθεί σε ανασταταστικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μιτοξανθρόνη, κυκλοφωσφαιμίδη, αζαθειοπρίνη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης δόσεων. Επομένως, πριν ξεκινήσει η θεραπεία με το TYSABRI, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). **Δοσολογία** Το TYSABRI 300 mg χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάσει προσεκτικά σε ασθενείς που δε δείχνουν σημεία θεραπευτικού οφέλους πέραν των 6 μηνών. Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του natalizumab στα 2 έτη προέκυψαν από ελεγχόμενες, διπλά τυφλές μελέτες. Μετά από 2 έτη η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται μόνο μετά από επανοξιολόγηση ενδεχόμενου οφέλους και κινδύνου. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους παραγόντες κινδύνου εμφάνισης PML, όπως η διάρκεια της θεραπείας, η χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI και η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού John Cunningham (JCV) (βλ. παράγραφο 4.4). **Επαναχορήγηση** Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης. Για την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.4. **Ειδικά πληθυσμιακά Ηλικιωμένα άτομα** Το TYSABRI δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτόν την ομάδα πληθυσμού. **Νευρική και ηπατική 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 πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νευρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρική πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. **Τρόπος χορήγησης** Το TYSABRI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6 της Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Μετά την αραίωση, η έγχυση πρέπει να γίνεται για διάστημα περίπου 1 ώρας και οι ασθενείς να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της για τυχόν σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαίσθησης. Το TYSABRI δεν πρέπει να χορηγείται ως στιγμιαία (bolus) ένεση έμφυδου. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στο natalizumab ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Προϊούσιμη πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαριαϊκών λοιμωγών, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMTs. Γνωστές ενεργές κακοήθειες, πλην των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Προϊούσιμης Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML)** Η χρήση του TYSABRI έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο PML μιας ευκαριαϊκής λοιμωγής που οφείλεται στον ιό JC, η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρά αναπηρία. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με το TYSABRI θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο ιός JC προκαλεί επίσης JCV νευροπάθεια των κοκκιωδών κυττάρων (*granule cell neuropathy*, GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TYSABRI. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι αραόρμια με τα συμπτώματα της PML (δηλαδή παρεγκεφαλικό σύνδρομο). Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο PML: • Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC. • Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από 2 έτη. Μετά από 2 έτη, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML με το TYSABRI. • Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI. Ασθενείς θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλ. είναι θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) διατρέχουν σημαντικό υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI και είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές, το επίπεδο της αντισωματικής ανταπόκρισης έναντι του ιού JC (είδικης) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, η θεραπεία με TYSABRI θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC** Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC παρέχουν πληροφορίες στήριξης για τη στρωματοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με το TYSABRI. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI ή σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως μια νέα λοιμωγή από τον ιό JC, κυμαινόμενη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μήνες των ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC. Συνιστάται κάθε 6 μήνες η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αφού φτάσουν στο σημείο θεραπείας των 2 ετών. Η δοκιμασία αντισωμάτων έναντι του ιού JC (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης ή ενδοφλέβιας ανοσοφαιρίνης (IVIG) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία των εξετάσεων για αντισώματα έναντι του ιού JC στον ορό. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού JC σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της φαιρίσεως των αντισωμάτων από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIG (δηλαδή 6 μήνες = 5x χρόνο ημίσειας ζωής για ανοσοσφαιρίνες). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντισώματα έναντι του ιού JC, βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML** Πριν την έναρξη της θεραπείας με το TYSABRI, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη μαγνητική τομογραφία (MRI) αναφοράς (που έχει ληφθεί συνήθως εντός των τελευταίων 3 μηνών), και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον επί ετήσιας βάσης. Θα πρέπει να εξετάζεται η συνύλητη παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύστημα πρωτόκολλο, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής: • Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλαδή είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και και έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία), ή • Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντισωμάτων έναντι του ιού JC που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Τα τρέχονα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη (βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI). Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιοδήποτε ασθενούς με ΣΚΠ που λαμβάνει TYSABRI ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συμπτωματικής PML με βάση τη μαγνητική τομογραφία και θετικό DNA του ιού JC στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Οι γιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση του κινδύνου της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI. **Αν υπάρχουν υπόνοιες για PML ή JCV GCN, η περαιτέρω χορήγηση δόσεων πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποκλειστεί η PML.** Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή για να καθορίσει αν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει κάτι τέτοιο, αν τα συμπτώματα αυτά είναι τυπικά της ΣΚΠ ή πιθανόν υποδηλωτικά της PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει μαγνητική τομογραφία κατά πρότυπον με αντίθεση (συγκριτική με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει την PML και/ή την JCV GCN (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων ανοκρίσιμης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων εάν παραμούν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων του TYSABRI 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. γνωστικό, ψυχιατρικό συμπτώματα ή παρεγκεφαλικό σύνδρομο). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορηθούν σχετικά με τη θεραπεία τους το σύντροφο ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας, καθώς αυτοί ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν έχει αντιληφθεί ο ασθενής. Έχουν αναφερθεί περιστατικά PML κατόπιν διακοπής του

TY SABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ευρήματα που να υποδηλώνουν PML κατά τη χρονική στιγμή της διακοπής. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο παρακολούθησης και να είναι σε εγρήγορση για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν PML, για διάστημα περίπου 6 μηνών μετά τη διακοπή του TY SABRI. Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων TY SABRI πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατασταμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. **PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης)**. Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν TY SABRI μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. με πλάσμαφαίρεση. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Ασθενείς με PML που ελάμβαναν θεραπεία με το TY SABRI πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS το οποίο παρουσιάζεται εντός συνδρόμων έως και μερικών εβδομάδων μετά την πλάσμαφαίρεση και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συσχετιζόμενης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). **Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων** Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση του TY SABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατασταμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική ανοσοσπρόντση. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρότητες δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία με TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Το TY SABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκαυφαλιτίδας και μηνιγγιτίδας που προκαλούνται από τον ίδιο τον απόλυτο έρπητα και τον ιδιο 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 σκληρόνωση κατά πλάκας που λάμβαναν TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκαυφαλιτίδα ή μηνιγγιτίδα, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκαυφαλιτίδα ή μηνιγγιτίδα. Η οξεία αμφιβλαστροειδική κνέρωση (OAN) είναι μια σπάνια κερανοβόλος ιογενής λοίμωξη που αμφιβλαστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε TY SABRI και μπορεί συνήθως να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική όραση, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του TY SABRI σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνταγογραφούμενες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TY SABRI τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται σε διαγνωσική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TY SABRI. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TY SABRI θα πρέπει να διακοπεί έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει TY SABRI αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαιδευτική καθοδήγηση** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφήσουν το TY SABRI πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TY SABRI και να τους εφοδιάζουν με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με το TY SABRI. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλευτούν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της οδοντιατρικής χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερειραισθσία). **Υπερειραισθσία** Αντιδράσεις υπερειραισθσίας έχουν συσχετιστεί με το TY SABRI, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέχρι 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της. Ο κίνδυνος υπερειραισθσίας ήταν μεγαλύτερος με τις αρχικές ενέσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (μία ή δύο ενέσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (πέντε μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεισήχθησαν στο TY SABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερειραισθσίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορηγούμενη έγχυση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερειραισθσίας. Διακόπτε τη χορήγηση του TY SABRI και ξεκινάτε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερειραισθσίας. Σε ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση υπερειραισθσίας θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία με το TY SABRI. **Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TY SABRI σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με το TY SABRI ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για την ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυπρόθεσμα χορηγούμενα κορτικοστεροειδή δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυπρόθεσμα χορηγούμενα κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TY SABRI. **Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικά ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TY SABRI σε ασθενείς που αλλιάζον από DMTs με ανοσοκατασταλτικά δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλιάζον από αυτές τις θεραπείες σε TY SABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλιάζον από ανοσοκατασταλτικά σε TY SABRI, βλ. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML). Θα πρέπει να γίνεται προσοχή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επαναφορά στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίζουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκατασταλτικά πριν από την έναρξη θεραπείας με TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε TY SABRI, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί να πρόθετη ανοσολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανεμφάνισης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη του TY SABRI για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (δηλ., κυτταροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλιάζον κατευθείαν από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλαταμερίνη σε TY SABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδεροπενία και λεμφοπενία. Κατά την αλλαγή από φουμαρικό διμεθυλευστέρη, η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TY SABRI. Μετά τη διακοπή της 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 με TY SABRI. Η τερφλουονομίδη αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταξείας απομάκρυνσης, η κθάρα της τερφλουονομιδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταξείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της τερφλουονομιδης, ή εναιωλακτική η περίοδος έκπλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από τερφλουονομίδη σε TY SABRI. Η αλεμτουζομυμπίνη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με TY SABRI μετά την αλεμτουζομυμπίνη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσογονικότητα** Παροξύνσεις της νόσου ή συμβάντα που σχετίζονται με την έγχυση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται, καθώς η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TY SABRI και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερειραισθσίας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκεια έκθεσης στο TY SABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερειραισθσίας κατά την επαναχορήγηση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με TY SABRI. **Ηπατική περιστατική** Σοβαρές αυθόρμητες ανιψιθίμες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφάνιστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας με TY SABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TY SABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να ειδοποιούν τους γιατρούς τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ηπατικής βλάβης, η χορήγηση του TY SABRI θα πρέπει να διακοπεί. **Διακοπή της θεραπείας με TY SABRI** Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ιντερφερόνη και η οξική γλαταμερίνη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΣΚΠ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετο ανοσοκατασταλτικό δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλυσης του natalizumab. Βραχυπρόθεσμα χορηγούμενα στεροειδή που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τη κλινική δοκιμή. **Περιεχόμενο του TY SABRI σε νεύρο** Το TY SABRI περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νάτριο ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml κλιωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7mmol (ή 406mg) νάτριο ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου. **4.5 Άλλη επιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το TY SABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοποίηση** Σε μια τυχαία, ανοικτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπάζουσα ΣΚΠ 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 νεοεπιτόμιο KLH (keyhole limpet haemocyanin- την αιμοκυανίνη από πεταλιόξυς *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπευτική αγωγή με το TY SABRI για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα οροτικό μπρώο κύησης, από περιστατικά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε TY SABRI στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μπρώο κύησης για το TY SABRI περιλαμβανόνταν 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι

εκβάσεις ήταν διαθέσιμες. Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώντων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μεζόνες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μπράζα κύησης στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη του TYSABRI. Σε περιστατικά από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν παροδική ήπια έως μέτρια θρομβοπενία και αναιμία, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε TYSABRI κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Συνεπώς, συνιστάται τα νεογνά γυναικών που εκτίθενται στο φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια του τρίτου τρίμηνο της εγκυμοσύνης να παρακολουθούνται για πιθανές αιματολογικές ανωμαλίες. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το TYSABRI, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν. Κατά την αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του TYSABRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και η πιθανή επιστροφή της ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. **Οδηγίες:** Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλάζοντας πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI. **Γονιμότητα** Μείωση της γονιμότητας των θηλέων ινδικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερβαίνουν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον πιθανό ότι το natalizumab θα επηρεάσει τις επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μέγιστη συσσωρευμένη δόση. **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του TYSABRI στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένης της ζήτησης που έχει αναφερθεί συχνά, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει να συμβουλευτούν να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι αυτή να υποχωρήσει. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνωση του προφίλ ασφαλείας** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%). Η μεγαλύτερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας όταν το natalizumab χορηγείται στη συνιστώμενη δόση, αναφέρθηκαν ως ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγος, σχετιζόμενα με την έγχυση. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το natalizumab με επίπτωση κατά 0,5% μεγαλύτερη από εκείνη που αναφέρθηκε με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τους προτιμώμενους όρους της συνθήκης MedDRA σύμφωνα με την κύρια κατηγορία παρατήρησης με μια μελέτη με δόσεις που υπερβαίνουν τη δόση για τον άνθρωπο. **Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA** **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** Συχνές: Ουρολοίμωξη, Ρινοφaringγγίτιδα, **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** Συχνές: Κνίδωση, Όχι συχνές: Υπερευαισθησία **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** Συχνές: Κεφαλαλγία, Ζάλη, Όχι συχνές: Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Συχνές: Έμετος, Ναυτία **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Συχνές: Αρθραλγία **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Συχνές: Ρίγη, Πυρεξία, Κόπωση. **Περιοργική επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών** **Αντιδράσεις στην έγχυση** Σε ελεγχόμενες διετείς κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, οριστικές ως ανεπιθύμητη ενέργεια σχετικά με την έγχυση μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από την ολοκλήρωσή της. Αυτές συνέβησαν σε 23,1% των ασθενών με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 18,7%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονταν πιο συχνά με το natalizumab από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονται ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας** Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό 10% των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν TYSABRI. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες σημειώθηκαν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπέρταση, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, αγγειοίδημα, επιπλέον πιο συνηθισμένων συμπτωμάτων όπως εφάνθημα και κνίδωση. **Ανοσογονικότητα** Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Επιμείνουν αντι-natalizumab αντισώματα (μια θετική εξέταση που αναπαράγεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύονται μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επίμονουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και με την επίμονουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονται ρίγη, ναυτία, έμετος και έξαψη (βλ. παράγραφο 4.4). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επίμονουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμβάντων σχετικών με την έγχυση, αυτά μπορούν να ανιχνευτούν και να επιβεβαιωθούν με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμείνουσα αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επίμονουσα παρουσία αντισωμάτων. **Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις** Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab όσο και στους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Μία περίπτωση διάρροιας από κρυπτοσπορίδιο αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΣΚΠ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιρροσθέντων ευκαιριακών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν δέχτηκε τη θεραπεία με natalizumab κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων και με την κατάλληλη θεραπεία υπήρξε ανάκαμψη. Σε κλινικές δοκιμές, λοιμώξεις από έρπη (ιός ανεμοβλοσυϊού-ζωστήρα, ιός του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν το natalizumab από ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων εγκαυμάτιδας και μηνιγγίτιδας που είχαν προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα ή τον ιό ανεμοβλοσυϊού-ζωστήρα, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI. Η διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI πριν από την εκδήλωση κυμαίνεται από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν TYSABRI. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκαυμάτιδα). 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 του TYSABRI μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML. **Ηπατικά/περιστατικά** Αυθόρμητα περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερκολερυθριναιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). **Αιμολυτική αναιμία** Σοβαρά περιστατικά αναιμίας και αιμολυτικής αναιμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TYSABRI σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Κακοήθειες** Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοθειών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. **Βλ. παράγραφο 4.3. Επίδρασεις σε εργαστηριακές εξετάσεις** Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, η θεραπεία με το TYSABRI συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, πωσινοφιλά, βασόφιλα και εμπύρνα ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, πωσινοφιλά και βασόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10⁹/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επέστρεψαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα πωσινοφίλων υποχώρησαν. **Παιδιατρικές πληροφορίες** Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΚΠ που συμπεριλήφθηκαν σε μια μετα-ανάλυση. Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σήματα ασφαλείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1. **Περιστατικά ερπητικής μηνιγγίτιδας** αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό PML στη μετα-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/06/346/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΛΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 02/2017 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος διάθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία. **ΤΙΜΗ: Ενδεικτική Τιμή (N.T.):** TYSABRI CS, SOL.INF 300MG/15ML VIAL BTX1VIALX15ML: 1.123.61€.

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



3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΟΜΙΛΗΤΕΣ

L. Kappos

Prof. Ludwig Kappos, Chair Neurology, Neurologic Clinic and Policlinic, University Hospital Basel, Departments of Medicine, Clinical Research, Biomedicine and Biomedical Engineering, University of Basel

A. Siva

MD, FEAN, Professor of Neurology, Department of Neurology of Istanbul University, Cerrahpasa School of Medicine; Head, Clinical Neuroimmunology Unit & Multiple Sclerosis Clinic, and Research chair of the Headache Clinic

G. Yener

MD, PhD, Professor of Neurology, Dokuz Eylül University, Izmir

A. Αγαθονίκου

Νευρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ

A. Αθανασούλη

Νευρολόγος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Μαρούσι

X. Αρβανίτη

Νευρολόγος MD, PhD, Διευθύντρια ΕΣΥ, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α, Νοσοκομείο «Αττικόν»

Σ. Βασιλοπούλου

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Νοσοκομείο «Αιγινήτειο» Ε.Κ.Π.Α.

Σ. Γιαννακόδημος

Νευρολόγος - Επιληπτολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

Ε. Γιαννούλη

Νευρολόγος, Νευρολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Γ. Γκέκας

Νευρολόγος, τ. Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιά

Μ. Γρύλλια

Νευρολόγος

Ε. Δαρδιώτης

Νευρολόγος, Επίκουρος καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Γ. Εμμανουήλ

Νευρολόγος, Συνεργάτης Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

Ε. Ιωαννίδης

MD PhD, Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Ι. Π. Ιωαννίδης

Νευρολόγος

Θ. Καλαμάτας

Νευρολόγος, Νευρολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Κ. Ε. Καραγεωργίου

Νευρολόγος Ψυχίατρος MD PhD, Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Ε. Δ. Καραγεωργίου

Assistant Adjunct Professor, Memory and Aging Center, University of California San Francisco, and Sleep Medicine Fellow, Stanford University

Ε. Καραρίζου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Α. Καραγάδο

Νευρολόγος, Νευρολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Σ. Κατσαβός

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

Μ. Καρύγιαννης

Επεμβατικός Ακτινολόγος - Νευροακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος Επεμβατικής Νευροακτινολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Ζ. Κέντρος

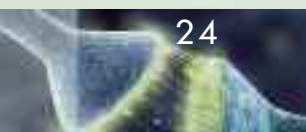
Ιατρός Αποκατάστασης, Διευθυντής Κέντρου Αποκατάσταση Ιατρικής Άσκησης

Ε. Κουρεμένος

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 251 Γ.Ν.Α.

Ε. Κούτλας

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογίας ΕΣΥ





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:
 ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Α. Κωδούνης

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής «251 ΓΝΑ», Γενικός Γραμματέας Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

Θ. Κωνσταντινίδης

Δρ. Νευρολόγος, MD, PhD, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

Β. Κωσταδήμα

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

Χ. Δ. Λιάπης

Ομ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής ΕΚΠΑ, Διευθυντής Κλινικής Αγγειακής & Ενδαγγειακής Χειρουργικής Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Γ. Ματίκας

Νευρολόγος

Θ. Μαχίνης

Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής Virginia Commonwealth University, Richmond, Η.Π.Α.

Δ. Δ. Μητσικώστας

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

Χ. Μπακιρτζής

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

Ι. Μυλωνάς

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Θεσσαλονίκης

Χ. Παλαμάρου

MD, PhD, Παθολόγος - Ηπατολόγος

Γ. Παυλίδης

Επιστημονικός συνεργάτης, Τμήμα Επεμβατικής Νευροακτινολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Γ. Παπαδήμας

Νευρολόγος MD PhD, Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Α. Παπαδημητρίου

Νευρολόγος, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δ. Παπαδημητρίου

Νευρολόγος MD PhD, Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Ερρίκος Ντυνάν»

Δ. Παπαδόπουλος

Νευρολόγος - Νευροανασολόγος, Διευθυντής Νευρολογικού τμήματος και υπεύθυνος ιατρείου πολλαπλής σκλήρυνσης, Ιατρικό Αθηνών - Κλινική Παλαιού Φαλήρου

Ι. Παπατριανταφύλλου

Ψυχίατρος, Ιατρείο Διαταραχών Μνήμης, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Κέντρο ημέρας για την τρίτη ηλικία «IASIS»

Χ. Πίτταρος

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Β. Σάκκου

Νευρολόγος

Α. Σπαντιδέας

Παθολόγος, Κλινικός Φαρμακολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής

Α. Στούπη

MD, Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Λέκτορας Πανεπιστημίου BROWN UNIVERSITY, Η.Π.Α.

Α. Στριμπάκος

MD, MRCP, PhD, Παθολόγος Ογκολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

Κ. Συκαρά

BSC, M.A Ψυχολόγος

Γ. Τάγαρης

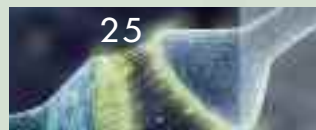
Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

Σ. Τσιάρα

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

Ν. Φάκας

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



ΑΥΤΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΔΙΚΟ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΥΟΝ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ

Τα οφέλη του Lemtrada αναγνωρίζονται
στις στιγμές που αξίζουν



6ZGR.LEMT.18.02.0013

*Ένδειξη:

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

RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis

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

Η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες.

SANOFI GENZYME 

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

LEMTRADA®
alemtuzumab^{12mg}_{IV}

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

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

για την ΠΖ, εκδήλωσαν ήπια έως μέτρια σοβαρότητα ΑΣΕ κατά τη διάρκεια ή/και μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση του LEMTRADA 12 mg. Η επίπτωση των ΑΣΕ ήταν υψηλότερη στη συνδερίνα 1 σε σύγκριση με τις επόμενες συνδερίνες. Με βάση όλες τις διαθέσιμες περιόδους παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν επιπλέον συνδερίνες, οι πιο συχνές ΑΣΕ περιλαμβάνονταν κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρετός, ναυτία, κνίδωση, κνησμός, αϋπνία, ριγές, εξάψεις, κόπωση, δύσπνοια, δυσανεξία, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο εξάνθημα, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, δυσωπεία, ζάλη και άλλος. Σοβαρές αντιδράσεις εκδηλώθηκαν στο 3% των ασθενών και περιλάμβαναν περιπτώσεις κεφαλαλγίας, πυρετός, κνίδωση, ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή, ναυτία, θωρακική δυσφορία και υπόταση. Οι κλινικές εκδηλώσεις αναφύλαξης ενδέχεται να μοιάζουν με τις κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά τείνουν να είναι πιο σοβαρές ή ενδοχόμενες απειλητικές για τη ζωή. Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που αποδίδονται σε αναφύλαξη, σε αντίθεση με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, προκειμένου οι επιδράσεις από τις αντιδράσεις στην έγχυση να είναι πιο ήπιες (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότεροι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έλαβαν αντισταμινικά ή/και αντιπυρετικά πριν από τουλάχιστον μία έγχυση LEMTRADA. ΑΣΕ ενδέχεται να εκδηλωθούν παρά την προκαταρκτική αγωγή. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν αντιδράσεις στην έγχυση, κατά τη διάρκεια και για 2 ώρες μετά την έγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθεί ΑΣΕ, θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Εάν η έγχυση δεν είναι καλά ανεκτή, η διάρκεια της μπορεί να παραταθεί. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις σοβαρής μορφής στην έγχυση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της ενδοφλέβιας έγχυσης. Στις κλινικές δοκιμές, η αναφύλαξη ή οι σοβαρές αντιδράσεις που επέβαλαν τη διακοπή της αγωγής ήταν πολύ σπάνιες. Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιολογικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αναφύλαξης ή σοβαρών αντιδράσεων. **Λοιμώξεις:** Λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 71% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με LEMTRADA 12 mg έναντι του 53% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη Β-1α (IFNB 1α) υποδορίως (44 μg 3 φορές εβδομαδιαίως) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΖ με διάρκεια έως και 2 έτη και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας. Οι λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA απ' ό,τι στους ασθενείς υπό IFNB 1α περιλάμβαναν ρινοφαρυγγίτιδα, ουρολοιμώξη, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κοιλίτιδα, στομαχικό έρπητα, γρίπη και βρογχίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 2,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA συγκρινόμενο με 1% των ασθενών που έλαβαν IFNB-1α σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΖ. Οι σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του LEMTRADA περιλάμβαναν: σκωληκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, έρπητα ζωστήρα και οδοντικές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είχαν κατά κανόνα τη συνήθη διάρκεια και υποχώρησαν μετά από συμβατική ιατρική αγωγή. Το αθροιστικό επισημοποιημένο ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,99 σε διήμερο διάστημα παρακολούθησης 6,1 έτη (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA, σε σύγκριση με 1,27 σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Σοβαρές λοιμώξεις από ιδιοαντιβιογόνα-ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένης της πρωταόνης ανεμοβλογιάς και της επανενεργοποίησης του ιδιοαντιβιογόνα-ζωστήρα, εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA 12 mg (0,4%) στις κλινικές δοκιμές συγκριτικά με την IFNB-1α (0%). Έχει αναφερθεί τραχηλική λοιμώξη από τον ιδιο των θηλασμάτων του ανθρώπου (HPV), συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας του τραχήλου, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg (2%). Συνιστάται επίσης προσυμπτωματικός έλεγχος για τον HPV στις θηλές ασθενείς. Έχει αναφερθεί φυματίωση στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA και IFNB-1α σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ενεργή και λανθάνουσα φυματίωση αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA, με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές ενδημικές της νόσου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τόσο για ενεργό, όσο και για ανενεργό («λανθάνουσα») λοιμώξη φυματίωσης, όπως ορίζουν οι κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες. Λοιμώξεις/μυκητιασική από λοιμώδη έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA, γενικά εντός ενός μηνός από την έγχυση LEMTRADA. Για να μειωθεί ο κίνδυνος λοιμώξεων, οι ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να αποφεύγουν την κατανομή αμμών ή μη επαρκώς μαγειρεμένων κρέατων, να μαλακά τυριά και τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα δύο εβδομάδες πριν, κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την έγχυση του LEMTRADA. Επιπλέον, μικητιασικές λοιμώξεις, ιδίως καντιντίαση του στόματος και κοιλιακή καντιντίαση, εκδηλώθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12%) απ' ό,τι στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με IFNB 1α (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΖ. Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν εγκύσιες LEMTRADA. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός του πρώτου μήνα μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν συμπτώματα πνευμονίτιδας, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, βήχα, σπυρίδι, άλλος ή αίσθημα σφίξης στον θώρακα και αιμόπτυση. Η έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA θα πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοιμώξη έως την αποδρόμή. Στους ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον ιατρό. Η προφυλακτική αγωγή με κίσιπρον από του στόματος παράγοντα κατά του έρπητα θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ημέρα της αγωγής με LEMTRADA και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από κάθε συνδερίνα. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΖ ταυτόχρονα ή μετά από αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του LEMTRADA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδοχόμενες συνδυαστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η ταυτόχρονη χρήση του LEMTRADA με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκατασταλτικής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση του LEMTRADA με την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) ή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς οι ασθενείς με ενδείξεις ενεργής ή χρόνιας λοιμώξης αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προσυμπτωματικού ελέγχου των ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, ενώ απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς του HBV ή/και του HCV, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο μη-αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης σχετιζόμενης με πιθανή επανενεργοποίηση του ιού ως συνέπεια της προήραρχασης κατάστασης της. **Κοκλήθεια:** Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προσοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προήραρχαση ή/και εξελισσόμενη κοκλήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο το LEMTRADA φέρει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θυροειδικών κοκλήθει-

ών, αφού η θυροειδική αυτοαντιστοίχια ενδέχεται να αποβεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για κοκλήθειες του θυροειδούς. **Αντιούλκηνη:** Μεταφορά διόλου του πλακούντος και δυναμική φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε ποτικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Γυναικές σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.6). **Εμβόλια:** Συνιστάται οι ασθενείς να έχουν ολοκληρώσει τις κατά τόπους υποχρεώσεις ανοσοποίησης τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με το LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσολογικής απάντησης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ιούς μετά από την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσης με ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΖ και συνεπώς αυτό δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΖ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνδερίνα LEMTRADA. **Εξέταση αίματος / εμβολιασμός κατά του ιδιο ανεμοβλογιάς-ζωστήρα:** Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, προτού ξεκινήσουν μια συνδερίνα με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς εμβολιασμό έναντι του ιδιο ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) πρέπει να εξεταστούν για την παρουσία αντισωμάτων κατά του VZV. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού των αρνητικών για αντισώματα ασθενών έναντι του VZV πριν την έναρξη αγωγής με LEMTRADA. Προκειμένου να φθάσει στην πλήρη δραστηριότητα του ο εμβολιασμός κατά του VZV, αναβάλλεται την αγωγή με LEMTRADA για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. **Συνιστώμενες εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών:** Εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε περιοδικό διαστήματα έως 48 μήνες μετά από την τελευταία συνδερίνα με LEMTRADA προκειμένου να παρακολουθούνται οι ασθενείς για πρώιμα σημεία αυτόνομης νόσου: • Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Επίπεδα κρεατινίνης στον ορό (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Έλεγχος της θυροειδικής λειτουργίας, όπως επίπεδα θυροεσθιρόνιου ορόνης (πριν την έναρξη της αγωγής και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια) Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, τυχόν κλινικά εμρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθεια ή δυσλειτουργία του θυροειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξέταση. **Πληροφόρηση από τη χρήση της αλεμτουζουμάμης πριν την άδεια κυκλοφορίας του LEMTRADA στην αγορά πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας:** Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναγνωρίστηκαν πριν από την έγκριση του LEMTRADA, κατά τη χρήση της αλεμτουζουμάμης για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφκυτταρικής λευχαιμίας Β κυττάρων (B-ΧΛΛ), καθώς και για την αγωγή άλλων διαταραχών, συνήθως σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερα χορηγούμενες (π.χ. 30 mg) από αυτές που συνιστώνται για την αγωγή της ΠΖ. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται αυθόρμητα από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητάς τους ή η εκτιμώμενη της αιτιολογικής σχέσης τους με την έκθεση στην αλεμτουζουμάμη. **Αυτόνοση νόσος:** Τα αυτόνοσα συμβλήματα που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη περιλαμβάνουν ουδέτεροπενία, αιμολυτική αναιμία (συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου περιστατικού), επίκτητη αμορφρολίτη, νόσο anti-GBM και νόσο θυροειδούς. Σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αυτόνοσα φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αυτόνομης αιμολυτικής αναιμίας, της αυτόνομης θρομβοπενίας, της απλαστικής αναιμίας, του συνδρόμου Guillain-Barré και της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευροπάθειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΖ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Ένα θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλεμτουζουμάμη. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοαυέματος-έναντι-ξενιστή, σχετιζόμενης με μετάγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βρογχοσπασμό, οξεία, σπυρική, πνευμονική διηθήση, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνευστική ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΖ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΖ. Έχουν αναφερθεί επίσης σοβαρά αναφύλαξη και άλλες αντιδράσεις υπεραισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος. **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ιογενείς, βακτηριακές, πρωτοζωϊκές και μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που σφειλονται σε επανενεργοποίηση λανθάνουσων λοιμώξεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΖ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΖ. Έχει αναφερθεί πρόοια πολυστησιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με B-ΧΛΛ με ή χωρίς αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Η συχνότητα της ΠΠΛ στους ασθενείς με B-ΧΛΛ που έλαβαν αλεμτουζουμάμη δεν ήταν μεγαλύτερη από τα συνκότιστα στον υπόλοιπο πληθυσμό. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:** Σοβαρές μορφές αιμορραγικής αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΖ. **Καρδιακές διαταραχές:** Συμφορική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΖ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη που είχαν αντιμετωπίσει προηγούμενες με δυναμικές καρδιοεξέσεις παραμόρφωσης. **Λεμφό-νεφροπαθικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιδιο Epstein-Barr:** Λεμφό-νεφροπαθικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιδιο Epstein Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας. **4.5 Άλλη αντιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων με το LEMTRADA χρησιμοποιώντας τη δόση που συνιστάται για τους ασθενείς με ΠΖ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για την ΠΖ, ασθενείς που είχαν πρόσφατα αντιμετωπίσει με Β-ιντερφερόνη και οξική γλαυτερόνη κρείσταικη να διακόψουν την αγωγή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Γυναικές σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι συγκεκριμένες στον ορό ήταν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνδερίνα. Κατά συνέπεια, οι γυναικές σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενόσω μια συνδερίνα με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά τη συνδερίνα. **Εγκυμοσύνη:** Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του LEMTRADA στις έγκυες γυναίκες. Το LEMTRADA θα πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντικό φραγμό* ο αλεμτουζουμάμη ενδέχεται να διαπεράσει επίσης τον πλακουντικό φραγμό και συνεπώς να αποβεί δυνητικά κίνδυνο για το έμβryo. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμη μπορεί να βλάψει το έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η νόσος του θυροειδούς (βλ. παράγραφο 4.6 Θυροειδικές διαταραχές) συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για τις γυναίκες που είναι

για την ΠΣ, εκδήλωσαν ήπιες έως μέτριες σοβαρότητες ΑΣΕ κατά τη διάρκεια ή/και μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση του LEMTRADA 12 mg. Η επίπτωση των ΑΣΕ ήταν υψηλότερη στη συνεδρία 1 σε σύγκριση με τις επόμενες συνεδρίες. Με βάση όλες τις διαθέσιμες περιόδους παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν επιπλέον συνεδρίες, οι πιο συχνές ΑΣΕ περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρεξία, ναυτία, κνίδωση, κνησμός, απνία, ριγή, εξήφση, κόπωση, δύσπνοια, δυσουσία, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο εξάνθημα, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, δυσουσία, ζάλη και άλγος. Σοβαρές αντιδράσεις εκδηλώθηκαν στο 3% των ασθενών και περιλάμβαναν περιπτώσεις κεφαλαλγίας, πυρεξίας, κνίδωσης, ταχυκαρδίας, κολιπικής μαρμαρυγής, ναυτίας, θωρακικής δυσφορίας και υπότασης. Οι κλινικές εκδηλώσεις αναφύλαξις ενδέχεται να μοιάζουν με τις κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά τείνουν να είναι πιο σοβαρές ή ενδεχομένως απειλητικές για τη ζωή. Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που αποδίδονται σε αναφύλαξις, σε αντίθεση με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, προκειμένου οι επιδράσεις από τις αντιδράσεις στην έγχυση να είναι λιγότερες (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότεροι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έλαβαν αντιαιμοπεταλικά ή/και αντιπηκτικά πριν από τουλάχιστον μία έγχυση LEMTRADA. ΑΣΕ ενδέχεται να εκδηλωθούν παρά την προκαταρκτική αγωγή. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν αντιδράσεις στην έγχυση, κατά τη διάρκεια και για 2 ώρες μετά την έγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθεί ΑΣΕ, θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Εάν η έγχυση δεν είναι καλώς ανεκτή, η διάρκεια της μπορεί να παραταθεί. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις σοβαρής μορφής στην έγχυση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της ενδοφλέβιας έγχυσης. Στις κλινικές δοκιμές, η αναφύλαξις ή οι σοβαρές αντιδράσεις που επέβαλαν τη διακοπή της αγωγής ήταν πολύ σπάνιες. Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιολογικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αναφύλαξις ή σοβαρών αντιδράσεων. **Λοιμώξεις:** Λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 71% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με LEMTRADA 12 mg έναντι του 53% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη β-1α (IFNβ 1α) υποδορίως (44 μg 3 φορές εβδομαδιαίως) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ με διάρκεια έως και 2 έτη και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σοβαρότητες. Οι λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA απ' ό,τι στους ασθενείς υπό IFNβ 1α περιλάμβαναν ρινοφαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κολιπίτιδα, στοματικό έρπητα, γρίπη και βρογχίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 2,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA συγκρινόμενο με 1% των ασθενών που έλαβαν IFNβ 1α σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του LEMTRADA περιλάμβαναν: σκωληκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, έρπητα ζωστήρα και οδοντικές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είχαν κατά κανόνα τη συνήθη διάρκεια και υποχώρησαν μετά από συμβατική ιατρική αγωγή. Το αθροιστικό ετησιοποιημένο ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,99 σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 6,1 έτων (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) από τον πρώτο έγκαιρο στο LEMTRADA, σε σύγκριση με 1,27 σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Σοβαρές λοιμώξεις από ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς ανεμοβλογιάς και της επανεργροποίησης του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA 12 mg (0,4%) στις κλινικές δοκιμές συγκριτικά με τον IFNβ-1α (0%). Έχει αναφερθεί τραχηλική λοίμωξη από τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου (HPV), συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας του τραχήλου, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg (2%). Συνιστάται επίσης προφυλακτικός έλεγχος για τον HPV στις θηλιές ασθενείς. Έχει αναφερθεί ψωμάτωση στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA και IFNβ-1α σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ενεργή και λανθάνουσα ψωμάτωση αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA, με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές ενδημικές της νόσου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό, όσο και για ανενεργό («λανθάνουσα») λοίμωξη ψωμάτωσης, όπως ορίζουν οι κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες. Λιστερίωση/μηνιγγίτιδα από λιστερία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA, γενικά εντός ενός μηνός από την έγχυση LEMTRADA. Για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, οι ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση ωμών ή μη επαρκώς μαγειρεμένων κρέατων, τα μαλακά τυριά και τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα δύο εβδομάδες πριν, κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την έγχυση του LEMTRADA. Επιπολής μολυσματικές λοιμώξεις, ιδίως καντιντίαση του στόματος και κολπική καντιντίαση, εκδηλώθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12%) απ' ό,τι στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με IFNβ 1α (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν εγχύσεις LEMTRADA. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός του πρώτου μήνα μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν συμπτώματα πνευμονίτιδας, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, βήχα, πυρίτιδο, άλγος ή αιθέριμα σύφιξη στην στήθος και αιμόπτυση. Η έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA θα πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη έως την αποδραμύ. Στους ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον ιατρό. Η προφυλακτική αγωγή με κάσιον από του στόματος παράγοντα κατά του έρπητα θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ημέρα της αγωγής με LEMTRADA και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από κάθε συνεδρία. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΣ ταυτόχρονα με ή μετά από αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του LEMTRADA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδεχόμενες συνδυαστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η ταυτόχρονη χρήση του LEMTRADA με οποιοδήποτε από αυτές τις θεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκαταστολής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση του LEMTRADA με την επανεργροποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) ή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς οι ασθενείς με ενδείξεις ενεργής ή χρόνιας λοίμωξης αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προσηλυματικού ελέγχου των ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, ενώ απαιτείται προσοχή κατά τη συντονισμένη χρήση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς του HBV ή/και του HCV, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο μη-αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης σχετιζόμενης με πιθανή επανεργροποίηση του ιού ως συνέπεια της προπύρκαυσης κατάστασης τους. **Κακοήθεια:** Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προσοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προπύρκαυση ή/και εξελισσόμενη κακοήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο το LEMTRADA φέρει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θυροειδικής κακοήθει-

ών, αφού η θυροειδική αυτοάνοση ενδέχεται να αποτελεί η ίδια παράγοντα κίνδυνο για κακοήθειες του θυροειδούς. **Αντιόλληση:** Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και δυναμική φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε οντικούς κατά την κύηση και τον τοκετό. Γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληξης κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.6). **Εμβόλια:** Συνιστάται οι ασθενείς να έχουν ολοκληρωθεί τις κατά τόπους υποχρεώσεις ανοσοποίησης τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με το LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσολογικής απόκρισης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ιούς μετά από μία συνεδρία με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνεπώς αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μία συνεδρία LEMTRADA. **Εξετάσεις αντισωμάτων / εμβολιασμός κατά του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα:** Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, προτού ξεκινήσουν μία συνεδρία με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς εμβολιασμό έναντι του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) πρέπει να εξεταστούν για την παρουσία αντισωμάτων κατά του VZV. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού των αρνητικών για αντισώματα ασθενών έναντι του VZV πριν την έναρξη αγωγής με LEMTRADA. Προκειμένου να ασθενεί στην πλήρη δραστηριότητά του ο εμβολιασμός κατά του VZV, αναβάλλεται την αγωγή με LEMTRADA για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. **Συνιστώμενες εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών:** Εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε περιοδικά διαστήματα έως 48 μήνες μετά από την τελευταία συνεδρία με LEMTRADA προκειμένου να παρακολουθούνται οι ασθενείς για πρώιμα σημεία αυτοάνοσης νόσου: • Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Επίπεδα κρεατινίνης στον ορό (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Έλεγχος της θυροειδικής λειτουργίας, όπως επίπεδα θυροειδοτρόπου ορμόνης (πριν την έναρξη της αγωγής και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια) Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, τυχόν κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθεια ή δυσλειτουργία του θυροειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξέταση. **Πληροφόρηση από τη χρήση της αλεμτουζουμάμης πριν την άδεια κυκλοφορίας του LEMTRADA στην αγορά πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας:** Οι παράκω ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναγνωρίστηκαν πριν από την έγκριση του LEMTRADA, κατά τη χρήση της αλεμτουζουμάμης για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας Β κυττάρων (B-ΧΛΛ), καθώς και για την αγωγή άλλων διαταραχών, συνήθως σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερα χορηγούμενες (π.χ. 30 mg) από αυτές που συνιστάται για την αγωγή της ΠΣ. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται αυθόρμητα από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητάς τους ή η τεκμηρίωση της αιτιολογικής σχέσης τους με την έκθεση στην αλεμτουζουμάμη. **Αυτοάνοση νόσος:** Τα αυτοάνοσα συμβλήματα που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία (συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου περιστατικού), επίκτητη αιμορροφιλία, νόσο anti-GBM και νόσο του θυροειδούς. Σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αυτοάνοσα φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, της αυτοάνοσης θρομβοπενίας, της απλαστικής αναιμίας, του συνδρόμου Guillain-Barré και της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Ένα βτικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλεμτουζουμάμη. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοσεύματος-έναντι-ξενιστή, σχετιζόμενης με μετάγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βρογχοσπασμό, οπεία, σπυλλή, πνευμονικές διηθήσεις, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνευστική ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχουν αναφερθεί επίσης σοβαρή αναφύλαξις και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοίδηματος. **Λοιμώξεις και παροξυσμοί:** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες (ογενείς, βακτηριακές, πρωτοζωϊκές και μυκητιασικές) λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που οφείλονται σε επανεργροποίηση λανθάνουσας λοίμωξης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί πρόοδος πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με B-ΧΛΛ με ή χωρίς αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Η συχνότητα της ΠΠΛ στους ασθενείς με B-ΧΛΛ που έλαβαν αλεμτουζουμάμη δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:** Σοβαρές μορφές αιμορροφιλίας αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ. **Καρδιακές διαταραχές:** Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη που είχαν αντιμετωπίσει προηγούμενες με δυναμικές καρδιοτοξικούς παράγοντες. **Λεμφό-νεπλασματικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιού Epstein-Barr:** Λεμφοεπιπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιού Epstein Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων με το LEMTRADA χορηγούμενες τη δόση που συνιστάται για τους ασθενείς με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για την ΠΣ, ασθενείς που είχαν πρόσφατα αντιμετωπίσει με B-ιντερφερόνη και οξική γλατιπραμίνη χρειάστηκε να διακόψουν την αγωγή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία:** Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Κατά συνέπεια, οι γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληξης ενόσω μία συνεδρία με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά τη συνεδρία. **Εγκυμοσύνη:** Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του LEMTRADA στις έγκυες γυναίκες. Το LEMTRADA θα πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντικό φραγμό* η αλεμτουζουμάμη ενδέχεται να διαπεράσει επίσης τον πλακουντικό φραγμό και συνεπώς να αποτελέσει δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμη μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η νόσος του θυροειδούς (βλ. παράγραφο 4.4 θυροειδικές διαταραχές) συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για τις γυναίκες που είναι

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

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

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

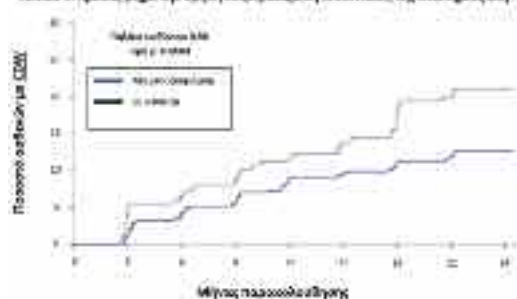
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοιμώξη, λοιμώξη από τον ιό του έρπητα, ¹ λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα ²	Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα, κατντινάση του στόματος, αιδοιοκολιτική καντιντίαση, γρίπη, λοιμώξη του ωτός, πνευμονία, λοιμώξη του κόλπου	Οδοντική λοίμωξη, οδοντικό απόστημα, ονχομυκητίαση, ιογενής γαστρεντερίτιδα, ουλίτιδα, μυκητιασική δερματική λοίμωξη, αμυγδαλίτιδα, οξεία γλωσσίτιδα, βακτηριακή κολπίτιδα, κυτταρίτιδα, πνευμονίτιδα	Λιστερίωση/μηνιγγίτιδα από λιστέρια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφοδενοπάθεια, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία, αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων, αναιμία, μειωμένος αιματοκρίτης, ουδετεροφιλία, αυξημένος αριθμός πωσινοφίλων	Μονοκυττάρωση	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	Υπερμειαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Νόσος του Basedow, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός	Αυτοάνοση θυροειδίτιδα, βρογχοκίλη, εξέταση για αντιθυροειδικά αντισώματα θετική		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία*, άγχος, κατάθλιψη		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Υποτροπή της ΠΣ, ζάλη*, υπαισθησία, παραισθησία, τρόμος, δυσγευσία*	Διαταραχή αισθητικότητας, υπεραισθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα, ενδοκρινική οφθαλμοπάθεια, όραση θαμνή	Διπλωπία	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	Οταλία	
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία*	Βραδυκαρδία*, αίσθημα παλμών		
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη*	Υπόταση*, υπέρταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια*, βήχας, επίταση, λόξυγκας, άλγος στοματοφάρυγγα	Συσφικτικό αίσθημα λαϊμού, ερεθισμός του λαϊμού, άσθμα, παραγωγικός βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ουλραργαία, ξηροστομία, δυσφαγία, διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, αιματοχεσία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*, γενικευμένο εξάνθημα*	Ερύθημα, εκχύμωση, αλωπεκία, υπεριδρωσία, ακμή	Φλύκταινα, νυκτερινοί ιδρώτες, βλάβη δέρματος, οίδημα του προσώπου, έκζεμα, δερματίτιδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος άκρου, μυϊκοί σπασμοί, αυχεναλγία	Μυοσκελετικός πόνος, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, δυσφορία άκρου	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία, αιματουρία	Νεφρολίσθηση, κετονουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση	Δυσπλασία τραχήλου (μήτρας), αμνιόρροια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*, ρίγη*	Θωρακική δυσφορία*, άλγος*, περιφερικό οίδημα, εξασθένιση, γριπώδης σύνδρομο, κακοκμία, άλγος στη θέση έγχυσης		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων, θετική εστέρας λευκοκυττάρων ούρων	Σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, θετικό αποτέλεσμα σε βακτηριακή δοκιμασία, μειωμένη σχέση CD4/CD8, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένος μέσος κυτταρικός όγκος	

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

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

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

Πίνακας 3: Χρόνια εξέλιξη της βαθμολογίας βελτιωμένης κατά τη διάρκεια της Μελέτης 2



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

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

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

Η γνωστική, η σωματική και η σεξουαλική ανάπτυξη των νεογνών που εκτέθηκαν κατά τη γαλουχία σε δόσεις αλειτουργουζιμίνης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόσεων:** Διάτριο φωσφορικό, διυδρικό [E339]. Αιθιλοιοδιαμινιοτετραεσικό διάντριο ήλως, διυδρικό. Κάλιο κλωριούχο [E508]. Κάλιο φωσφορικό διόξέδιο [E340]. Πολυσορβικό 80 [E433]. Νάτριο κλωριούχο. Ύδρω για ενέσιμα. **6.2 Ασυμβατότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικών με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάρκεια ζωής [Πυκνό διάλυμα]:** 3 χρόνια. **Αραιωμένο διάλυμα:** Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 2°C – 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται αυτό το προϊόν να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες για τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C – 8°C, υπό προστασία από το φως. **6.4 Ιδιότητες προφυλάξης κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Πυκνό διάλυμα. Φυλάσσεται σε ψυγείο [2°C – 8°C]. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατευθεί από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Το LEMTRADA διατίθεται σε διαυγές υδατικό φιαλίδιο των 2 ml, με πάμα εισαχόμενο από ελαστικό Βουτύλιο και σφράγιση ασφαλείας από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πάμα (flir-off). Μέγεθος συσκευασίας: κομμάτι με 1 φιαλίδιο. **6.6 Ιδιότητες προφυλάξης απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παρουσία σαμωτιδιακού υλικού ή αλλοίωση του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σαμωτιδιακό υλικό ή εάν το πυκνό διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού. Μην ακαννιέτε τα φιαλίδια πριν τη χρήση. Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναρροφήστε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μια σύριγγα, εφαρμόζοντας άσπρη τεχνική. Εγκύστε την ποσότητα αυτή σε 100 ml διαλύματος κλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διαλύματος γλυκόζης (5%) για έγχυση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται με άλλους διαλύτες. Ο σάκος θα πρέπει κατόπιν να αναστραφεί μαλακά για να αναμειχθεί το διάλυμα. Το LEMTRADA δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά και συνεπώς απαιτείται προσοχή για να διασφαλιστεί η ασφάλεια του παρασκευασμένου διαλύματος. Συνιστάται το αραιωμένο προϊόν να χορηγείται αμέσως. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε ακραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park, South, Oxford, OX4 2SU, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/113/869/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2013 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΗ-ΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 08/12/2017. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

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



3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
 ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
 ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΚΑΙ ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑΣ

Η Επιστημονική Διημερίδα με θέμα: «3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ» πραγματοποιείται στην Αίγινα, στο «ΙΔΡΥΜΑ ΑΝΔΡΕΑ ΚΑΨΑΛΗ», 30 Μαρτίου έως 01 Απριλίου 2018.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑΣ

Η γραμματεία θα λειτουργεί καθ' όλη τη διάρκεια του Επιστημονικού Προγράμματος της Επιστημονικής Διημερίδας.

ΕΠΙΣΗΜΗ ΓΛΩΣΣΑ

Η επίσημη γλώσσα της Επιστημονικής Διημερίδας είναι η Ελληνική.

ΕΚΘΕΣΗ

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

ΚΑΡΤΕΣ ΣΥΝΕΔΡΩΝ (BADGES)

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

ΒΕΒΑΙΩΣΕΙΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

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

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ (CME)

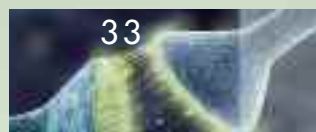
Η επιστημονική Διημερίδα αξιολογείται με 17 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME - CPD) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο, αμοιβαίως αναγνωρίσιμα από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΡΑΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΔΟΚΙΜΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΩΝ

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

Προβλέπονται τα εξής Οπτικοακουστικά Μέσα:

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



Καλωσήρθατε στο

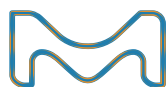
MAVENCLAD®

Η μόνη ανοσοτροποποιητική θεραπεία για Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που μπορεί να προσφέρει έλεγχο της νόσου* για 4 έτη με μέγιστη, από του στόματος, διάρκεια θεραπείας τις 20 ημέρες τα πρώτα δύο έτη^{1,2 *}

1. MAVENCLAD, ΠΧΠ, 2017. 2. Giovannoni G et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Multiple Sclerosis Journal. Sep 2017

*Ο έλεγχος της νόσου αναφέρεται στο 75.6% των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπιών χωρίς επιπλέον θεραπεία τα έτη 3 και 4²

Για αυταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 35 του εντύπου. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη MERCK.



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ MAVENCLAD 10 MG ΔΙΣΚΙΑ **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg κλαδριβίνης. Έκδοχα με γλυκόζη Κάθε δισκίο περιέχει 64 mg σορβιτόλης. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το MAVENCLAD ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υψηλά ενεργή υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ενεργή χρόνια λοίμωξη (φυματίωση ή ηπατίτιδα). Έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λαμβάνουν επί του παρόντος ανοσοκατασταλτική ή μμελοκατασταλτική θεραπεία. Ενεργή κακοήθεια. Μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min). Κύηση και γαλουχία. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Αιματολογική παρακολούθηση:** Ο τρόπος δράσης της κλαδριβίνης συνδέεται στενά με μια μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων. Η επίδραση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων είναι δοσοεξαρτώμενη. Μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων, στον αριθμό των ερυθρών, στον αιματοκρίτη, στην αιμοσφαιρίνη ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές παρατηρήθηκαν επίσης στις κλινικές μελέτες, αν και αυτές οι παράμετροι συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Πρόσθετες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναμένονται εάν η κλαδριβίνη χορηγηθεί πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αιματολογικό προφίλ. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD • κατά το έτος 1, πριν από την έναρξη του MAVENCLAD • κατά το έτος 2, 2 και • 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε έτος θεραπείας. Εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι κάτω από 500 κύτταρα/μτμ³, θα πρέπει να παρακολουθείται ενεργά μέχρι οι τιμές να αυξηθούν ένα. Για τις αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία με βάση τους αριθμούς λεμφοκυττάρων του ασθενούς και την υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παρακάτω. **Λοιμώξεις:** Η κλαδριβίνη μπορεί να μειώσει την ανοσολογική άμυνα του οργανισμού και ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα Λοιμώξεων. Η λοίμωξη με HIV, η ενεργή φυματίωση και η ενεργή ηπατίτιδα πρέπει να αποκλειστούν πριν την έναρξη της κλαδριβίνης. Λαθνώσουσες λοιμώξεις μπορεί να ενεργοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης ή της ηπατίτιδας. Συνεπώς, συνιστάται διαλογική των ασθενών για λαθνώσουσες λοιμώξεις, ιδίως φυματίωση και ηπατίτιδα Β και C, πριν από την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 1 και το έτος 2. Η έναρξη του MAVENCLAD θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η λοίμωξη να έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς. Μια καθυστέρηση στην έναρξη της κλαδριβίνης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη μέχρι η λοίμωξη να ελεγχθεί πλήρως. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή για ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό έκθεσης στον ιό ανεμευλογιάς-ζωστήρα (varicella-zoster). Συνιστάται εμβολιασμός των αρνητικών για αντισώματα ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη. Η έναρξη της θεραπείας με MAVENCLAD πρέπει να καθυστερεί για 4 έως 6 εβδομάδες για να μπορέσει να λάβει χώρα η πλήρης δράση του εμβολίου. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα αυξήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν κλαδριβίνη. Εάν οι αριθμοί λεμφοκυττάρων πέσουν κάτω από 200 κύτταρα/μτμ³, θα πρέπει να εξετάζεται προφύλαξη κατά του έρπητα σύμφωνα με την τοπική τυπική πρακτική κατά τη χρονική διάρκεια της λεμφοπενίας βαθμού 4. Οι ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων κάτω από 500 κύτταρα/μτμ³ πρέπει να παρακολουθούνται ενεργά για σημεία και συμπτώματα που υποδεικνύουν λοιμώξεις, ιδίως έρπητα ζωστήρα. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων σημείων και συμπτωμάτων, θα πρέπει να αρχίσει αντιλοιμώδης αγωγή όπως ενδείκνυται κλινικά. Μπορεί να εξεταστεί η διακοπή ή καθυστέρηση του MAVENCLAD μέχρι την κατάλληλη αντιμετώπιση της λοίμωξης. Περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν αναφερθεί για την παρεντερική κλαδριβίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για λευχαιμία τριχωτών κυττάρων με διαφορετική θεραπευτική αγωγή. Στη βάση δεδομένων κλινικών μελετών της κλαδριβίνης στην ΠΣ (1.976 ασθενείς, 8.650 έτη ασθενών) δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση PML. Ωστόσο, θα πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία (MRI) πριν την έναρξη του MAVENCLAD (συνήθως εντός 3 μηνών). **Κακοήθειες:** Στις κλινικές μελέτες, συμβάντα κακοήθειας παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το MAVENCLAD αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΠΣ με ενεργές κακοήθειες (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να διενεργείται ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν την έναρξη του MAVENCLAD σε ασθενείς με προηγούμενη κακοήθεια. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD να ακολουθούν τις τυπικές κατευθυντήριες οδηγίες προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο. **Αντιούλκηνη:** Πριν την έναρξη της θεραπείας τόσο κατά το έτος 1 όσο και κατά το έτος 2, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που θα μπορούσαν δυνητικά να τεκνοποιήσουν πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποτρέπουν την εγκυμοσύνη μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφευχθούν εγκυμοσύνη της αντροφύτου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. **Μεταγγίσιμος αίματος:** Σε ασθενείς που απαιτούν μεταγγίση αίματος, συνιστάται η ακτινοβολή των κυττάρων συστατικών αίματος πριν από τη χορήγηση για την αποφυγή αντίδρασης τύπου "μοσχεύματος έναντι ξενιστή" (*graft-versus-host disease*) σχετιζόμενη με τη μεταγγιση. Συνιστάται η συνεργασία με αιματολόγο. **Αλλαγή προς και από τη θεραπεία με κλαδριβίνη:** Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά ή ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ο τρόπος δράσης και η διάρκεια επίδρασης του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD. Μια δυνητική πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα θα πρέπει επίσης να εξετάζεται όταν χρησιμοποιούνται τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα μετά τη θεραπεία με MAVENCLAD. Κατά την αλλαγή από ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν κατά της ΠΣ, πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία κατά την έναρξη (βλ. υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παραπάνω). **Ηπατική δυσλειτουργία:** Αν και η οπουδαιότητα της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδριβίνης θεωρείται αμελητέα, υπό την απουσία δεδομένων, η χρήση του MAVENCLAD δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >6). **Δυσανεξία στη φρουκτόζη:** Το MAVENCLAD περιέχει σορβιτόλη. Οι ασθενείς με κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας:** Οι κλινικά πλέον σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΠΣ οι οποίοι έλαβαν κλαδριβίνη στη δεδομένη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg για 2 έτη στις κλινικές μελέτες ήταν λεμφοπενία και έρπητα ζωστήρα. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια της περιόδου λεμφοπενίας βαθμού 3 ή 4 (<500 έως 200 κύτταρα/μτμ³ ή <200 κύτταρα/μτμ³) σε σύγκριση με την περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στον παρακάτω κατάλογο προέρχονται από συγκεντρωμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες στην ΠΣ στις οποίες από στόματος κλαδριβίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία στη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg. Η βάση δεδομένων ασφάλειας από αυτές τις μελέτες περιλαμβάνει 923 ασθενείς. Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: Πολύ συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100 έως <1/10), Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), Πολύ σπάνιες (<1/10.000). Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:** Συχνές: Στοματικός έρπητα, δερματικός έρπητα ζωστήρα. Πολύ σπάνιες: Φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4). **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:** Πολύ συχνές: Λεμφοπενία. Συχνές: Μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Συχνές: Εξάνθημα, αλωπεκία. Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, λεμφοπενία: Στις κλινικές μελέτες, 20% έως 25% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν σωρευτική δόση κλαδριβίνης 3,5 mg/kg για 2 έτη ως μονοθεραπεία ανέπτυξαν παροδική λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4. Λεμφοπενία βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε 2 μήνες μετά την πρώτη δόση της κλαδριβίνης σε κάθε έτος (4,0% και 11,3% των ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 3 κατά το έτος 1 και το έτος 2, 0% και 0,4% των ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 4 κατά το έτος 1 και το έτος 2). Αναμένεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν είτε σε φυσιολογικούς αριθμούς λεμφοκυττάρων είτε σε λεμφοπενία βαθμού 1 εντός 9 μηνών. Για τη μείωση του κινδύνου για σοβαρή λεμφοπενία, οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη (βλ. παράγραφο 4.4) και πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά κριτήρια για την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας με κλαδριβίνη. Κακοήθειες Στις κλινικές μελέτες και στη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με σωρευτική δόση κλαδριβίνης από στόματος 3,5 mg/kg, συμβάντα κακοήθειας παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν φάρμακο με κλαδριβίνη (10 συμβάντα σε 3.414 ασθενείς-έτη [0,29 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη]) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (3 συμβάντα σε 2.022 ασθενείς-έτη [0,15 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη]) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/17/1212/001-006, "Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή" **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 22-08-2017 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Προτεινόμενη λιανική τιμή: MAVENCLAD; tabs; 10 mg (1): 2304,97€

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



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

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

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

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





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΙΑ
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ
HELLENIC
HEADACHE
SOCIETY



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ
ΔΕΛΤΙΟΥ
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

ONE TO ONE A.E.



Νίκης 16, Τ.Κ. 105 57

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

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





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:**
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΧΟΡΗΓΟΙ

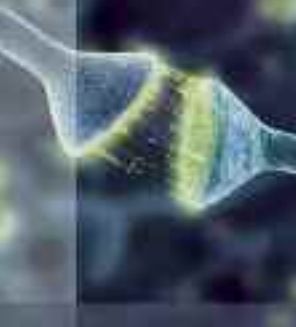
Με την ευγενική χορηγία των φαρμακευτικών εταιρειών



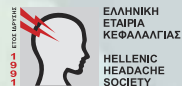
Specifar

A Teva Company





3^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΧΟΡΗΓΟΙ

Με την ευγενική χορηγία των φαρμακευτικών εταιρειών



3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Γαστροεντερικό σκληρό καψάκιο **Tecfidera 120 mg καψάκιο** Πράσινο και άσπρο γαστροεντερικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «B6-12 240 mg». **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενθλιακών ασθενειών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου. **Δοσολογία** Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδείκνυται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίσεων και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξεκινήσει η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίωση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδείκνυται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παράγραφους 4.4, 4.5 και 4.8). **Ηλικιωμένοι** Στις κλινικές μελέτες το Tecfidera υπήρξε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιορισθεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους. **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρική ηλικιακή ομάδα** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα δεδομένα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. **Τρόπος χορήγησης** Για χρήση από του στόματος. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θραυσιάζονται, να διασπείρονται, να απομυζούνται ή να μαστούν, καθώς η εντερική επικόλληση των μικροδισκίων αποτρέπει τις ερευνητικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ούρων αίματος και ανάλυση ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 ή 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων (≥ 3 ULN) και των επιπέδων ολικής χοληστερόλης (≥ 2 ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με Tecfidera. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι άμεσος, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμινοτρανσφερασών στο ορό (π.χ. ALT, AST) και των επιπέδων ολικής χοληστερόλης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρατεταμένη λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Εξέταση το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ που επιμένουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κίνδυνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί κατόπιν σύζησης με τον ασθενή στο πλαίσιο των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παράγοντες, η αξιολόγηση των άλλων εργασιολογικών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η νεφρική ανεπάρκεια παραμένει παρά την παραμονή του αριθμού των λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$, συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υποενότητα που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και ανούσια εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Αξιολογήστε τη σχέση οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $<0,8 \times 10^9/l$ περισσότερο από έξι μήνες. **Μαγνητική τομογραφία** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσως μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. **Προϊούσα πολυσυστημική λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)** Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με το Tecfidera και άλλα προϊόντα που περιέχουν σκεπές φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας. Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), ο οποίος μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση από τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισωμάτων κατά τον JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά τον JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, αναστείλετε τη θεραπεία με Tecfidera και πραγματοποιήστε κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξαρτώνται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στα μία ή περισσότερα μέρη του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και άλλες στον τρέφο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. **Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιητικές της νόσου σε Tecfidera. Η συνεισφορά προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera δεν είναι γνωστή. Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προθετική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανεργονοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιηθεί 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). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά τη διακοπή της υποτροπής ή της οξείας φλαμπαρέσης. **Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). **Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ερυθρίωση** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίωση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίωση, αυτή ήταν ήπια ή μέτρια σοβαρότητας. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από του συνολικού 2.560 ασθενών που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίωσης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαίσθησης ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συνταγογραφούντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγηση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίωσης (βλ. παράγραφους 4.2, 4.5 και 4.8). **Λοιμώξεις** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,8 \times 10^9/l$ ή $<0,5 \times 10^9/l$. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για την πολλαπλή σκλήρυνση, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στο ένο έτος, με επακόλουθη σταθεροποίηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκαν ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ σε $<1\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (όσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων $>0,5 \times 10^9/l$ και $<0,8 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον έξι μήνες, 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των ασθενών των λεμφοκυττάρων παρέμεινε $>0,5 \times 10^9/l$ με τη συνέχιση της θεραπείας. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της προϊούσας πολυσυστημικής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) (ανταρξέτε στην υποπαράγραφο PML παραπάνω για περαιτέρω λεπτομέρειες). Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής χορήγησης θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επανεξιολογηθούν τα όφελος και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιου κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινική σχετική αύξηση των λοιμώξεων. Δεν έχει μελετηθεί ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με Tecfidera ενδέχεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα ορισμένων εμβολίων. Το εμβόλιο με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράση προτού φθάσει στα συστηματικά 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 μελέτες με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δόσεων του φουμαρικού διμεθυλεστέρας και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρας (βασικό μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρας) από πρωτεύεις. Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική (λιπαρόμερη), δοκιμασμένα κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρας και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρας. Η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμο) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικόλληση, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, για διάστημα χορήγησης δόσης 4 ημερών, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera και μείωσε την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της ερυθρίωσης σε μια μελέτη υγιών εθελόντων. Ωστόσο, δεν συνιστάται η μακροχρόνια χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την αντιμετώπιση της ερυθρίωσης. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη χορήγηση με Tecfidera. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, MZAP ή λιθία) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πρωτεϊνουρία) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων ανενεργών ουρανίου δεν ενδέχεται να σχετίζεται με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μη αρωματισμένων, ισχυρών αλκοολικών ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% καί' όγκο) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη ποσοστά διάλυσης του Tecfidera και, συνεπώς, ενδέχεται να αυξήσει τη συνκρίση των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. *In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχρόνηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος (νορεθιστίνη και εθινοβιολογία) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους. **Παιδιατρικές πληροφορίες** Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρας σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλων αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στα ανθρώπινα 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. **Γονιότητα** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Tecfidera στην ανθρώπινη γονιότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιότητας. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Αντενδείξεις ενέργειας** **Σύννοση του προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (επίπτωση $\geq 10\%$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίωση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίωση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα τέτοιου

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

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων **Ερυθρίαση** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμός και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσιάζει συμπτώματα ερυθρίασης που ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δόθηκαν λόγω ερυθρίασης, Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5). **Γαστρεντερικές** Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Στις περισσότερες των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δόθηκαν λόγω των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν σε 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). **Ηπατική λειτουργία** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών. Η πλειονότητα των ασθενών με αυξήσεις είχε ηπατικές τρανσαμινασές <3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονη αυξήσεις της ολικής χοληρυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονη αυξήσεις της ολικής χοληρυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. **Νευρικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της πρωτεϊνουρίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (7%). Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων των νεφρών και των ουροφόρων οδών ήταν παρόμοια για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera και τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αναφορά σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά την εξέταση ούρων, το ποσοστό των ασθενών με τιμές πρωτεΐνης 1+ ή μεγαλύτερες ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεΐνης δεν είναι περαιτέρω αυξημένες. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, οι εκτιμώμενες ρυθμικές σπειραματικές διήθησης (eGFR) παρατηρήθηκε ότι ήταν αυξημένες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών οι οποίοι είχαν 2 διαδοχικά περιστατικά πρωτεϊνουρίας (≥1+). **Αιματολογικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λευκοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λευκοκυττάρων μειώθηκε σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (μέση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. **Παιδιατρικές πληθυσμιακές** Η ασφάλεια του Tecfidera σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολλαπλή σκληρότητα νύκτας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Σε μια μικρή, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα-δολιχείουσα πολλαπλή σκληρότητα (RRMS) ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενη από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμιακή δόση, n=22), το προφίλ ασφαλείας φαίνεται παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: +357 22608849, Ιστοσελίδα: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφονται σε αυτά τα περιστατικά είναι συμπτώματα με τα γνωστά προφίλ ανεπιθύμητων συμπτωμάτων του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται (βλ. 7. ΚΑΤΩΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Biogen Idec Ltd, Innovation Site, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002, EU/1/13/837/003 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΝΗΜΑΤΟΣ** 11/2017 Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής **ΤΙΜΗ Ενδεικτική (Ν.Τ.):** TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP ΒΤ1x14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP ΒΤ5x6: 800,10€

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

TECFIDERA

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΤΗΣ ΔΕΙΞΕΙ



 **Tecfidera**
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

**ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΥΡΙΟ
ΣΗΜΕΡΑ**

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

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 42-43 του εντύπου. Περατέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

 **Biogen**

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

 **GENESIS**
pharma