



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ  
ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Στο 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο  
χορηγούνται 14 Μόρια  
Συνεχιζόμενης Ιατρικής  
Εκπαίδευσης  
(CME – CPD credits)  
από τον Πανελλήνιο  
Ιατρικό Σύλλογο

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ

ΑΘΗΝΑ

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ  
ONE TO ONE A.E.



Tel.: 210 7254282-285-388 Fax: 210 7254384

E-mail: [info@one2one.gr](mailto:info@one2one.gr) Site: [www.one2one-congress.gr](http://www.one2one-congress.gr)

[facebook.com/one2onecongress](https://www.facebook.com/one2onecongress)

[www.iatrikokentro.gr](http://www.iatrikokentro.gr)

# 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<sup>1,2</sup>

- 36% μείωση του ετησιοποιημένου ρυθμού υποτροπών<sup>3</sup>
- 54% μείωση του κινδύνου εξέλιξης της αναπηρίας επιβεβαιωμένης στις 24 εβδομάδες<sup>1</sup>
- Υποδόρια χορήγηση κάθε 2 εβδομάδες<sup>1</sup>



Plegri-1/04/2016

#### 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 4-5 του εντύπου  
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

 **ΚΑΘΕ 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ<sup>1</sup>**  
**plegridy<sup>®</sup>**  
(πεγκιντερφερόνη βήτα-1α)  
ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΝΕΣΗ<sup>1</sup>

 **GENESIS**  
pharma

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

 **Biogen.**

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Αξιότιμοι κύριοι,

Η επιτυχία της πρώτης επιστημονικής συνάντησης, που διοργάνωσε το Νευρολογικό Τμήμα του Ιατρικού Κέντρου Αθηνών το 2014 στο Μουσείο Αυτοκινήτου, και η επιθυμία των συναδέλφων για τη συνέχιση των συναντήσεων αυτών, μας οδήγησε στην πραγματοποίηση της νέας επιστημονικής συνάντησης στις 3 - 5 Ιουνίου 2016 στην Αίγλη Ζαππείου, με θέμα

### «Ο Ρόλος του Νευρολόγου στο Γενικό Νοσοκομείο»

Στόχος της συνάντησης είναι η ενημέρωση των ιατρών που σχετίζονται, αφενός με τον ευρύτερο κλάδο της Νευρολογίας για τα νεότερα δεδομένα του κλάδου, αφετέρου τους επαγγελματίες υγείας του Γενικού Νοσοκομείου για τον σύγχρονο σημαντικό ρόλο του Νευρολόγου στην πρωτοβάθμια και τριτοβάθμια περίθαλψη.

Η θεματολογία θα αφορά και φέτος στα κύρια νευρολογικά προβλήματα που απασχολούν όλους τους επαγγελματίες υγείας του Γενικού Νοσοκομείου στο Δημόσιο και Ιδιωτικό Τομέα και απαιτούν διακλινικές συνεργασίες όπως: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Πολλαπλή Σκλήρυνση, Μυελοπάθειες, Κεφαλαλγία, Επιληψία, Νόσος Parkinson και Νευρομυϊκές Παθήσεις. Η θεματολογία θα έχει ενημερωτικό χαρακτήρα με αναλύσεις περιπτώσεων, workshops απευθυνόμενα στους νεότερους επαγγελματίες υγείας, καθώς και ενημερωτικές παρουσιάσεις για το κοινό.

Η παρουσία σας θα αποτελέσει ιδιαίτερη χαρά και τιμή για εμάς.

Με εκτίμηση,

**Δρ. Κλημεντίνη Ε. Καραγεωργίου**

Νευρολόγος, Ψυχίατρος MD, PhD

## ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Plegridy 63 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Plegridy 94 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Plegridy 125 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. **2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 63 μικρογραμμάριων περιέχει 63 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης βήτα-1α\* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 94 μικρογραμμάριων περιέχει 94 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης βήτα-1α\* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 125 μικρογραμμάριων περιέχει 125 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης βήτα-1α\* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Η δόση υποδεικνύει την ποσότητα της ομάδας βήτα-1α ιντερφερόνης της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α, χωρίς να λαμβάνει υπόψη την προσαρτημένη ομάδα PEG. \*Η δραστική ουσία, πεγκιντερφερόνη βήτα-1α, είναι ένα ομοιοπολικό συζευγμένο μόριο ιντερφερόνης βήτα-1α, το οποίο παράγεται από κύτταρα ωθητικής κινεζικού χοιριδίου, με μεθοξυ-πολυ(αιθυλογλυκωλικό) 20.000 Dalton (20 kDa), με χρήση ενός συνδέτη 0-2-μεθυλοπροπιοναλδεϋδης. Η δραστικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα άλλων πεγκυλιωμένων ή μη πεγκυλιωμένων πρωτεϊνών της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. **Εκδοχα με γνωστές δράσεις** Κάθε συσκευή τύπου πέννας περιέχει 0,13 mg νατρίου. **3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα (ένεση). Διαλυτές και άχρωμο διάλυμα με pH 4,5-5,1. **4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**  
**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Plegridy ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας, διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη της αγωγής θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού πειραματότητων στην αγωγή της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η αποτελεσματικότητα του Plegridy έχει αποδειχθεί έναντι εικονικού φαρμάκου. Άμεσα συγκριτικά δεδομένα για το Plegridy έναντι μη-πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης βήτα 1 ή δεδομένα επί της αποτελεσματικότητας του Plegridy μετά την αλλαγή από μη-πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη βήτα δεν είναι διαθέσιμα. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν όταν εναλλάσσεται η αγωγή των ασθενών μεταξύ πεγκυλιωμένων και μη-πεγκυλιωμένων ιντερφερόνων. **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση του Plegridy είναι 125 μικρογραμμάρια, χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 2 εβδομάδες (14 ημέρες). **Έναρξη αγωγής** Συνιστάται, γενικά, οι ασθενείς να ξεκινούν την αγωγή με 63 μικρογραμμάρια κατά τη δόση 1 (την ημέρα 0), να αυξάνουν σε 94 μικρογραμμάρια κατά τη δόση 2 (την ημέρα 14), να επιτυγχάνουν την πλήρη δόση των 125 μικρογραμμάριων κατά τη δόση 3 (την ημέρα 28) και να συνεχίζουν με την πλήρη δόση (125 μικρογραμμάρια) κάθε 2 εβδομάδες (14 ημέρες) από εκεί και έπειτα (βλ. Πίνακα 1). Διατίθεται μια Συσκευασία Έναρξης που περιέχει τις πρώτες 2 δόσεις (63 μικρογραμμάρια και 94 μικρογραμμάρια). **Πίνακας 1: Σχήμα τιτλοποίησης κατά την έναρξη**

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

\*Δόση χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες (14 ημέρες)

Η τιτλοποίηση της δόσης κατά την έναρξη της αγωγής μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρίπη, τα οποία μπορεί να παρουσιαστούν κατά την έναρξη της αγωγής με ιντερφερόνες. Προφυλακτική και ταυτόχρονη χρήση αντιφλεγμονωδών, αναλγητικών και/ή αντιπυρετικών αγωγών μπορεί να αποτρέψει ή να μειώσει την εμφάνιση συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρίπη και τα οποία παρουσιάζονται μερικές φορές κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να χορηγήσετε το συντομότερο δυνατόν. • Εάν απομηνύσει 7 ή περισσότερες ημέρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση: Οι ασθενείς θα πρέπει να χορηγήσουν άμεσα τη δόση που παραλείφθηκε. Η θεραπεία μπορεί έπειτα να συνεχιστεί με την επόμενη προγραμματισμένη δόση, όπως αυτή έχει προγραμματιστεί. • Εάν απομηνύσει λιγότερες από 7 ημέρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση: Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν ένα νέο δοσολογικό σχήμα 2 εβδομάδων, το οποίο θα αρχίζει από την ώρα χορήγησης της δόσης που παραλείφθηκε. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να χορηγήσει δύο δόσεις του Plegridy σε διάστημα μικρότερο των 7 ημερών. **Ειδικό πληθυσμίο Ηλικιωμένοι** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Plegridy σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς λόγω του περιορισμένου αριθμού αυτών των ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί σε κλινικές δοκιμές. **Νεφρική δυσλειτουργία** Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βάσει δεδομένων από μελέτες, σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.4). **Ηπατική δυσλειτουργία** Το Plegridy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Plegridy σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί στην σκλήρυνση κατά πλάκας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το Plegridy προορίζεται για υποδόρια χρήση. Συνιστάται η εκπαίδευση των ασθενών στην ορθή τεχνική αυτοχορήγησης των υποδόριων ενέσεων με τη χρήση προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας, από επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές να εναλλάσσουν τα σημεία των υποδόριων ενέσεων. Τα συνήθη σημεία των υποδόριων ενέσεων περιλαμβάνουν την κοιλιά, το βραχίονα και το μηρό. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Plegridy παρέχεται με τη βελόνα προποποθετημένη. Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας προορίζονται μόνο για μία χρήση και θα πρέπει να απορρίπτονται μετά τη χρήση. **Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τη χειρουργική ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος** Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο, το Plegridy θα πρέπει να αφήνεται να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (για περίπου 30 λεπτά) πριν από την ένεση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για τη θέρμανση του Plegridy. Η προγεμισμένη σύριγγα Plegridy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το υγρό είναι χρωματισμένο, νεφελώδες ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια. Το υγρό στη σύριγγα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Plegridy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν δεν είναι ορατές οι πράσινες ταινίες στο παράθυρο κατάστασης ένεσης της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Plegridy. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Plegridy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το υγρό είναι χρωματισμένο, νεφελώδες ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια. Το υγρό στο παράθυρο του φαρμάκου πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. **4.3 Αντενδείξεις** - Υπερευαίσθησία στη φυσική ή η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα ή πεγκιντερφερόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. - Έναρξη της αγωγής κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.6). - Ασθενείς με υπέρταση σε σοβαρή κατάσταση κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Ηπατική βλάβη** Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών ορού, ηπατίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα και σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας με φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων με τη χρήση του Plegridy. Οι ασθενείς θα πρέπει να

παρακολουθούνται για τυχόν σημεία ηπατικής βλάβης (βλ. παράγραφο 4.8). **Κατάθλιξη** Το Plegridy θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παλιότερες καταθλιπτικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.3). Η κατάθλιψη παρουσιάζεται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με σκλήρυνση κατά πλάκας και σε συνδυασμό με τη χρήση ιντερφερόνης. Θα πρέπει να προφύονται οι ασθενείς να αναφέρουν αμέσως στο συνταγογραφούντα ιατρό την εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων κατάθλιψης και/ή ιδεασμού αυτοκτονίας. Ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να λαμβάνουν κατάλληλη αγωγή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής με Plegridy (βλ. παράγραφο 4.8). **Αντιδράσεις υπερευαίσθησης** Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησης ως σπάνια επιπλοκή της αγωγής με ιντερφερόνη βήτα, περιλαμβανομένου του Plegridy. Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησης (βλ. παράγραφο 4.8). **Αντιδράσεις της θέσης ένεσης** Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις της θέσης ένεσης, περιλαμβανομένων της νέκρωσης της θέσης ένεσης, με τη χρήση υποδόριας ιντερφερόνης βήτα. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων της θέσης ένεσης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να εφαρμόζουν άσηπτη τεχνική ένεσης. Η διαδικασία της αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά, ειδικά εάν έχουν παρουσιαστεί αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Θα πρέπει να προτρέπει ο ασθενής να ενημερωθεί τον ιατρό του, εάν παρουσιάσει οποιαδήποτε λύση του δέρματος, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από οίδημα ή εκροή υγρού από το σημείο της ένεσης. Ένας ασθενής που έλαβε θεραπεία με Plegridy σε κλινικές δοκιμές παρουσίασε νέκρωση της θέσης ένεσης. Η απόφαση για διακοπή της θεραπείας μετά από μία μεμονωμένη νέκρωση σε σημείο ένεσης εξαρτάται από την έκταση της νέκρωσης (βλ. παράγραφο 4.8). **Μειωμένος αριθμός κυττάρων περιφερικού αίματος** Μειωμένος αριθμός κυττάρων περιφερικού αίματος σε όλες τις κυτταρικές γραμμές, περιλαμβανομένων της σπάνιας πανκυτταροπενίας και της βαριάς μορφής θρομβοπενίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιντερφερόνη βήτα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Plegridy έχουν παρατηρηθεί κυτταροπενίες, περιλαμβανομένων της σπάνιας βαριάς μορφής ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα ή σημεία μειωμένου αριθμού κυττάρων περιφερικού αίματος (βλ. παράγραφο 4.8). **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** **Νεφρωσικό σύνδρομο** Περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες που περιλαμβάνουν τη ρικνωτική εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (minimal change disease, MCD), τη μεμβρανοεπιθηλιακή σπειραματονεφρίτιδα (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) και τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (membranous glomerulopathy, MGN) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να σημειωθούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρία και διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για νεφρική νόσο. Απαιτείται άμεση θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Plegridy. **Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία** Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Plegridy σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. **Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (Thrombotic microangiopathy, TMA)** Περιπτώσεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνεται ως θρομβωτική θρομβοκυτική πορφύρα (Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) ή αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (Haemolytic uraemic syndrome, HUS), περιλαμβανομένων και θανατηφόρων περιπτώσεων έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να σημειωθούν αρκετές εβδομάδες έως αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της αγωγής με ιντερφερόνη βήτα. Τα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβανόμενα θρομβοπενία, νέα εμφάνιση υπέρτασης, πυρετό, συμπτώματα κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. σύγχυση, άρσηση) και διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Τα εργαστηριακά ευρήματα υποδηλώνουν τις TMA περιλαμβανόμενα μειωμένους αριθμούς αιμοπεταλίων, αυξημένες τιμές γαλακτικής αφυδρογονάσης ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης και παρουσία σιστικοκυττάρων (κατάπτωση ερυθροκυττάρων) σε πλακιδίω σπρώσας αίματος. Συνεπώς, συνιστώνται περαιτέρω εξετάσεις για τα επίπεδα των αιμοπεταλίων στο αίμα, LDH ορού και πλακίδια σπρώσας αίματος, καθώς και εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά TMA. Εάν διαγνωσθεί TMA, απαιτείται άμεση θεραπεία (εξετάζοντας το ενδεχόμενο πλασμαφαίρεσης) και συνιστάται άμεση διακοπή του Plegridy. **Εργαστηριακές ανωμαλίες** Οι εργαστηριακές ανωμαλίες σχετίζονται με τη χρήση ιντερφερόνων. Επιπρόσθετα με αυτές τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται συνήθως για την παρακολούθηση ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστάται διενέργεια γενικής αίματος και διαφορικός τύπος κυττάρων αίματος, μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και βιοχημικές εξετάσεις αίματος, περιλαμβανομένων των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ασπартική αμινοτρανσφεράση [AST], αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, [ALT]), πριν από την έναρξη και σε τακτά διαστήματα μετά την έναρξη της θεραπείας με Plegridy και έπειτα περιοδικά, όταν δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα. Οι ασθενείς με μυελοκαταστολή μπορεί να απαιτούν περισσότερο έντακτη παρακολούθηση του αριθμού των κυττάρων στη γενική αίματος, του διαφορικού τύπου των κυττάρων και του αριθμού αιμοπεταλίων. Έχει παρατηρηθεί υποθυροειδισμός και υπερθυροειδισμός με τη χρήση προϊόντων ιντερφερόνης βήτα. Συνιστώνται τακτικές δοκιμασίες θυροειδικής λειτουργίας σε ασθενείς με ιστορικό δυσλειτουργίας θυροειδούς ή όπως ενδείκνυται κλινικά. **Επιληπτική κρίση** Το Plegridy θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, σε εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα εάν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παράγραφο 4.8). **Καρδιακή νόσος** Έχει αναφερθεί επιδείνωση της καρδιακής νόσου σε ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη βήτα. Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας του Plegridy (125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες) και της ομάδας εικονικού φαρμάκου (7% σε κάθε ομάδα). Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν Plegridy στη μελέτη ADVANCE. Παρ' όλα αυτά, ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται για επιδείνωση της καρδιακής τους κατάστασης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. **Ανοσογονικότητα** Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα έναντι του Plegridy. Δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία έως και 2 έτη με Plegridy υποδεικνύουν ότι λιγότερο από 1% (5/715) ανέπτυξαν επίμονα εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του τμήματος βήτα-1α ιντερφερόνης της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν την κλινική αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ομάδας ιντερφερόνης της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α δεν είχε εμφανή επίδραση στην ασφάλεια ή την κλινική αποτελεσματικότητα, παρότι η ανάλυση περιορίστηκε από την χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ανοσογονικότητας. 3% των ασθενών (18/681) ανέπτυξαν επίμονα αντισώματα στην ομάδα PEG της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. Στην κλινική μελέτη που διενεργήθηκε, η ανάπτυξη των αντισωμάτων έναντι της ομάδας PEG της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α δεν είχε εμφανή επίδραση στην ασφάλεια ή στην κλινική αποτελεσματικότητα (περιλαμβανομένου του επισιοπισμένου ποσοστού υποτροπής, των βλαβών στην MRI και της εξέλιξης της αναπηρίας). **Ηπατική δυσλειτουργία** Απαιτείται προσοχή και στενή παρακολούθηση κατά τη χορήγηση του Plegridy σε ασθενείς με

σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης και εφιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση ιντερφερόνων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ηπατική βλάβη (βλ. ενότητα 4.8) **Περιεχόμενο σε νατρίο** Κάθε σύριγγα περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου και επομένως θεωρείται πρακτικά ότι «στερείται νατρίου».

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να λάβουν Plegridy και κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια των υποτροπών. Έχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν τη δραστηριότητα των ενζύμων που εξαρτώνται από το ηπατικό ενζύμιο P450 σε ανθράκους και στα ζώα. Απαιτείται προσοχή όταν το Plegridy χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία έχουν «στενό» θεραπευτικό δείκτη και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 για την κάθαρσή τους, όπως π.χ. ορισμένες κατηγορίες αντιεπιληπτικών και αντικαταθλιπτικών.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης** Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ή σκοπεύει να μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το Plegridy, θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Σε ασθενείς με υψηλό βαθμό υποτροπών πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σοβαρής υποτροπής μετά τη διακοπή του Plegridy σε περίπτωση κύησης έναντι του πιθανού αυξημένου κινδύνου αυθόρμητων αποβολών.

**Εγκυμοσύνη** Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Plegridy κατά την εγκυμοσύνη. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αυθόρμητων αποβολών. Η έναρξη της θεραπείας αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3).

**Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν η πεγκιντεροφόν βήτα-1α απεκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εξαιτίας της δυνατότητας εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, θα πρέπει να ληφθεί η απόφαση διακοπής, είτε του θηλασμού, είτε της θεραπείας με το Plegridy.

**Γονιμότητα** Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της πεγκιντεροφόν βήτα-1α στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σε πολύ υψηλές δόσεις, παρατηρήθηκαν επιδράσεις ανωορρηξίας σε ζώα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της πεγκιντεροφόν βήτα-1α στη γονιμότητα των αρσενικών ζώων.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα οποία συσχετίζονται με τη χρήση της ιντερφερόνης βήτα ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών από τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύννοση του προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης από το εικονικό φάρμακο) για το Plegridy σε δόση 125 μικρογραμμάρια υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες ήταν ερυθρήμη της θέσης ένεσης, γριπώδης συνδρομή, πυρεξία, κεφαλαλγία, μυαλγία, ρίγη, άλγος της θέσης ένεσης, εξασθένιση, κνησμός της θέσης ένεσης και αρθραλγία. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε στην διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν Plegridy 125 μικρογραμμάρια υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες ήταν η γριπώδης συνδρομή (<1%). **Λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Σε κλινικές μελέτες, 1.468 ασθενείς έλαβαν Plegridy για έως 177 εβδομάδες (συνολική έκθεση ισοδύναμη με 1.932 άτομα-έτη). 1.093 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 έτος και 415 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 2 έτη θεραπείας με Plegridy. Η εμπειρία κατά την τυχαίοποιημένη, μη ελεγχόμενη φάση (έτος 2) της μελέτης ADVANCE και κατά τη 2-ετή μελέτη επέκτασης ασφαλείας ATAIN ήταν σύμφωνη με την εμπειρία από την 1-έτος, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάση της μελέτης ADVANCE. Στον πίνακα συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (συντόνια εμφάνισης υψηλότερη από το εικονικό φάρμακο και με εύλογη πιθανότητα αιτιότητας) από 512 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Plegridy 125 μικρογραμμάρια υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες και 500 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για έως 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρουσιάζονται ως προτιμώμενοι όροι MedDRA σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA. Η συχνότητα εμφάνισης των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών εκφράζεται σύμφωνα με τις ακόλουθες 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 MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια περιλαμβανομένης της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/του ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου*	Όχι συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση υπερευαισθησίας	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Επιληπτική κρίση	Πολύ συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση†	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, Έμετος	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός Κνίδωση	Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Αρθραλγία	Πολύ συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρωσικό σύνδρομο, σπειραματοσκλήρυνση	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού κορήνης	Ερυθρήμη της θέσης ένεσης, Γριπώδης συνδρομή, Πυρεξία, Ρίγη, Άλγος της θέσης ένεσης, Εξασθένιση, Κνησμός της θέσης ένεσης, Υπερθέρμια, Άλγος, Οίδημα της θέσης ένεσης, Θερμότητα στη θέση ένεσης, Αιμάτωμα της θέσης ένεσης, Εξάνθημα στη θέση ένεσης, Διόγκωση της θέσης ένεσης, Δυσκοιαιμία της θέσης ένεσης, Φλεγμονή της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης	Πολύ συχνές Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη, Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, Γ-γλουταμυλο-τρανσφεράση αυξημένη, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος Μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων	Συχνές Όχι συχνές Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	Συχνές

\* Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης βήτα (βλ. παράγραφο 4.4) † Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακόλουθους Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Συμπτώματα προσομοιάζουν

με γρίπη Γριπώδης συνδρομή παρουσιάστηκε στο 47% των ασθενών που έλαβαν Plegridy 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες και στο 13% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρίπη (π.χ. γριπώδης συνδρομή, ρίγη, υπερπυρεξία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία, άλγος, πυρεξία) ήταν υψηλότερη κατά την έναρξη της θεραπείας και γενικά μειώθηκε στο διάστημα των 6 πρώτων μηνών. Από τους ασθενείς που ανέφεραν συμπτώματα που προσομοιάζουν με γρίπη, το 90% τα περιέγραψε ως ήπιες ή μέτριες βαρύτητας. Κανένα δεν θεωρήθηκε ως σοβαρός φύσης. Λιγότερο από 1% των ασθενών που έλαβαν Plegridy κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης της μελέτης ADVANCE διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρίπη. **Αντιδράσεις της θέσης ένεσης** Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (π.χ. ερυθρήμη της θέσης ένεσης, άλγος, κνησμός ή οίδημα) αναφέρθηκαν από το 66% των ασθενών που έλαβαν Plegridy 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες σε σύγκριση με το 11% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το ερυθρήμη της θέσης ένεσης ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη αντίδραση της θέσης ένεσης. Από τους ασθενείς που ανέφεραν αντιδράσεις της θέσης ένεσης, το 95% τις περιέγραψε ως ήπιες ή μέτριες βαρύτητας. Ένας ασθενής από τους 1.468 ασθενείς που έλαβαν Plegridy σε κλινικές μελέτες παρουσίασε νέκρωση της θέσης ένεσης, η οποία υποχώρησε με την τυπική ιατρική θεραπεία. **Ανωμαλίες στις ηπατικές τρανσαμινάσες** Η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινάσων ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν Plegridy σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η πλειονότητα των αυξήσεων των ενζύμων ήταν <3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN). Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (>5 φορές το ULN), αναφέρθηκαν σε 1% και <1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 2% και <1% των ασθενών που έλαβαν Plegridy, αντίστοιχα. Αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινάσων του ορού σε συνδυασμό με αυξημένη χοληρυθρίνη παρατηρήθηκαν σε δύο ασθενείς που είχαν προϋπάρχουσες ανωμαλίες στις ηπατικές εξετάσεις πριν από τη λήψη Plegridy στις κλινικές δοκιμές. Και οι δύο περιπτώσεις υποχώρησαν με τη διακοπή του Plegridy. **Αιματολογικές διαταραχές** Παρατηρήθηκαν μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων <3,0 x 10<sup>9</sup>/L σε 7% των ασθενών που έλαβαν Plegridy και σε 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο μέσος αριθμός λευκοκυττάρων παρέμεινε εντός των φυσιολογικών ορίων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Plegridy. Οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων δεν σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων. Η συχνότητα εμφάνισης των δυνητικά κλινικά σημαντικών μειώσεων του αριθμού των λεμφοκυττάρων (<0,5 x 10<sup>9</sup>/L (<1%), του αριθμού των ουδετερόφιλων (≤1,0 x 10<sup>9</sup>/L (<1%) και του αριθμού των αιμοπεταλίων (≤100 x 10<sup>9</sup>/L (≤1%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Plegridy και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δύο σοβαρές περιπτώσεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Plegridy: ένας ασθενής (<1%) παρουσίασε σοβαρή θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <10 x 10<sup>9</sup>/L), ένας άλλος ασθενής (<1%) παρουσίασε σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <0,5 x 10<sup>9</sup>/L). Και στους δύο ασθενείς οι αριθμοί των κυττάρων επανήλθαν μετά τη διακοπή του Plegridy. Ελαφρές μειώσεις στο μέσο αριθμό των ερυθροκυττάρων (RBC) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Plegridy. Η συχνότητα εμφάνισης των δυνητικά κλινικά σημαντικών μειώσεων του αριθμού των ερυθροκυττάρων (<3,3 x 10<sup>12</sup>/L) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Plegridy σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας** Αναφέρθηκαν συμβάντα υπερευαισθησίας στο 16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Plegridy 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες και στο 14% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Λιγότεροι από 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Plegridy παρουσίασαν ένα σοβαρό συμβάν υπερευαισθησίας (π.χ. αγγειοοίδημα, κνίδωση) και ανάρρωναν σύντομα μετά τη θεραπεία με αντιισταμινικά και/ή κορτικοστεροειδή. **Κατάθλιψη και ιδεασμός αυτοκτονίας** Η συνολική συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονταν με κατάθλιψη και ιδεασμό αυτοκτονίας ήταν 8% τόσο για τον ομάδα Plegridy 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες, όσο και για την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών συμβάντων που σχετίζονταν με την κατάθλιψη και τον ιδεασμό αυτοκτονίας ήταν παρόμοια και χαμηλή (<1%) τόσο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Plegridy 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες όσο και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. **Επιληπτική κρίση** Η συχνότητα εμφάνισης των συμβάντων επιληπτικών κρίσεων ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη σε ασθενείς που έλαβαν Plegridy (125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες) και εικονικό φάρμακο (<1% σε κάθε ομάδα). **Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση** Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείο Υγείας CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/pfs](http://www.moh.gov.cy/pfs) **4.9 Υπερδοσολογία** Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι άγνωστοι σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και θα πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. **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/1/14/934/002, EU/1/14/934/005, EU/1/14/934/006 **9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιουλίου 2014 **10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 10/2015 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ**: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση. **ΤΙΜΗ Ενδεικτική (Ν.Τ.):** PLEGRIDY IN.SO.PFP (63+94)mcg/0,5ML(1 PFPx63mcg+1 PFPx94mcg): 549,87€, PLEGRIDY IN.SO.PFP 125mcg/0,5ML BTx2PEN: 600,84€

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

# Memodrin®

## Aniracetam

Όταν τα φύλλα αρχίζουν να πέφτουν...



— **750mg**  
Κουτί με 60 Δισκία



**1500mg**  
Κουτί με 30 Φακελίδια

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

## ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ

### ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Ε. Καραγεωργίου  
Μ. Καρύγιαννης  
Ν. Μποτόζογλου  
Γ. Παυλίδης

### ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ι. Μυλωνάς  
Σ. Ράπτης  
Λ. Κάππος

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Β. Αποστολόπουλος  
Α. Αθανασούλη  
Τ. Αλεξόπουλος  
Ε. Αντωνίου  
Κ. Αμπέρτος  
Δ. Αρτέμης  
Ν. Αρτέμης  
Κ. Βαδικόλιας  
Ι. Βασιλούδης  
Ν. Βλαϊκίδης  
Σ. Γιαννακόδημος  
Ε. Γιαννούλη  
Ε. Δαρδιώτης  
Π. Δούκας  
Ι. Ευδοκίμης  
Γ. Εμμανουήλ  
Ι. Ηλιόπουλος  
Θ. Θωμαΐδης  
Θ. Καλαμάτας  
Μ. Καλογεράς  
Β. Καπιτζόγλου  
Λ. Κάππος  
Κ. Ε. Καραγεωργίου

Δ. Καρακάλος  
Ε. Καραρίζου  
Α. Καργάδου  
Γ. Καρούσος  
Μ. Καρύγιαννης  
Ε. Κουρεμένος  
Γ. Κούστας  
Σ. Κυριαζή  
Α. Κωδούνης  
Κ. Κωνσταντινίδης  
Θ. Κωνσταντινίδης  
Κ. Κωσταβάρας  
Χ. Λιάπης  
Π. Μήτσιας  
Δ. Δ. Μητσικώστας  
Χ. Μπαλτογιάννης  
Ι. Μυλωνάς  
Γ. Ναούμ  
Γ. Νταχάμπρε  
Τ. Ντόσκας  
Γ. Ορφανίδης  
Γ. Παναγόπουλος  
Ι. Πανταζής

Γ. Παπαδήμας  
Α. Παπαδημητρίου  
Δ. Παπαδημητρίου  
Α. Παπαδοπούλου  
Δ. Παπαδόπουλος  
Κ. Παπαδόπουλος  
Α. Παπανδρέου  
Σ. Παπαστεφάνου  
Γ. Παυλίδης  
Χ. Πίτταρος  
Γ. Σαλαμαλέκης  
Θ. Σαχινίδης  
Μ. D' Souza  
Κ. Σπανάκη  
Κ. Σπέγγος  
Α. Ταβερναράκης  
Η. Τριαντάφυλλος  
Δ. Τσιαχρής  
Β. Τσιμούρτου  
Ν. Φάκας  
Ν. Φόρογλου

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

## ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 03 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

- 15:00** Προσέλευση - Εγγραφές
- 16:00 - 20:30** **1<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ**  
**Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο**
- 16:00 - 17:20** **A) Αιμορραγικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο**  
Προεδρείο: **Γ. Ορφανίδης, Κ. Αμπέρτος**
- 16:00 - 16:20** Ενδοκοιλιακή και Ενδοπαρεγχυματική Αιμορραγία  
**A. Παπανδρέου**
- 16:20 - 16:40** Προσέγγιση Ραγέντων Ανευρυσμάτων  
**Γ. Ορφανίδης**
- 16:40 - 17:00** Προσέγγιση μη Ραγέντων Ανευρυσμάτων  
**Γ. Παυλίδης**
- 17:00 - 17:20** Νεότερα Δεδομένα στην εφαρμογή της νευροαπεικόνισης στο ΑΕΕ  
**Ι. Πανταζής**
- 17:20 - 17:30** Διάλειμμα
- 17:30 - 18:55** **B) Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο:**  
**Διαγνωστική Προσέγγιση**  
Προεδρείο: **Χ. Πίτταρος, Μ. Καλογεράς**
- 17:30 - 17:50** Η συμβολή των νέων υπερηχογραφικών μεθόδων στο οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  
**Δ. Αρτέμης**
- 17:50 - 18:10** Ενδοκρανιακή Στένωση Αγγείων Εγκεφάλου  
**Κ. Σπέγγος**
- 18:10 - 18:30** Αριστερό Ωτίο: Από την φαρμακευτική στην επεμβατική αντιμετώπιση της Κολπικής Μαρμαρυγής  
**Δ. Τσιαχρής**



ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

## ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 03 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

- 18:30 - 18:50 Ασυμπτωματική Στένωση Καρωτίδος  
**Χ. Λιάπης**
- 18:50 - 18:55 Ερωτήσεις
- 18:55 - 19:10** Διάλειμμα
- 19:10 - 19:50** **Γ) Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο: Θεραπευτική προσέγγιση**  
Προεδρείο: **Π. Δούκας, Γ. Καρούσος**
- 19:10 - 19:30 Υπερεπίγον ΑΕΕ: Εμπειρία 20 ετών στην ενδοφλέβια θρομβόλυση, τι αποκομίσαμε.  
Τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες  
**Κ. Ε. Καραγεωργίου, Ε. Γιαννούλη**
- 19:30 - 19:50 Μηχανική Θρομβόλυση  
**Μ. Καρύγιαννης**
- 19:50 - 20:30** **Key Note Ομιλία**  
Προεδρείο: **Ν. Αρτέμης, Κ. Βαδικόλιας**  
Νεότερα δεδομένα για τη λειτουργία των μονάδων ΑΕΕ. Σημασία και ρόλος της ομάδας δράσης (ΟΑΔ) και αντιμετώπισης των Ισχαιμικών ΑΕΕ (ΟΑΔΕ)  
**Π. Μήτσιας**
- 20:30 - 21:30** **Επίσημη Έναρξη Συνεδρίου**  
Προεδρείο: **Κ. Ε. Καραγεωργίου, Ι. Μυλωνάς**  
Χαιρετισμοί Επισήμων
- Ομιλία του Διευθύνοντος Συμβούλου του Ομίλου Ιατρικού Αθηνών**  
**Β. Αποστολόπουλου**  
Οικονομική προσέγγιση της λειτουργίας Μονάδων Υγείας & Μονάδων Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων
- Δεξίωση

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

ΣΑΒΒΑΤΟ, 04 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

- 09:00 - 14:30 2<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ**  
**Πολλαπλή Σκλήρυνση**
- 09:00 - 11:00 **A) Προσέγγιση Πολλαπλής Σκλήρυνσης**  
Προεδρείο: **I. Ευδοκιμίδης, N. Βλαϊκίδης**
- 09:00 - 09:20 Παθογενετικοί μηχανισμοί στην Πολλαπλή Σκλήρυνση: Νεότερα δεδομένα  
**Δ. Παπαδόπουλος**
- 09:20 - 09:40 Διαχωρισμός της Πολλαπλής Σκλήρυνσης και των παραλλαγών της από άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις  
**I. Ηλιόπουλος**
- 09:40 - 10:00 Είναι δυνατή η πρόβλεψη της εξέλιξης της Πολλαπλής Σκλήρυνσης από την αρχική φάση της εμφάνισης της Νόσου;  
**B. Τσιμούρτου**
- 10:00 - 10:20 Optical Coherence in Multiple Sclerosis  
**A. Παπαδοπούλου**
- 10:20 - 10:40 Tracking Multiple Sclerosis: new measurement tools to track disability in Multiple Sclerosis  
**M. D' Souza**
- 10:40 - 11:00 Role of MRI as surrogates in Multiple Sclerosis  
**A. Παπαδοπούλου**
- 11:00 - 11:15** Διάλειμμα
- 11:15 - 11:45 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**  
**Πεγκιντερφερόνη β – 1α. Επανασχεδιάζοντας την ιντερφερόνη βήτα**  
Προεδρείο: **K. E. Καραγεωργίου**  
Ομιλητής: **E. Κουρεμένος**

Με την ευγενική χορηγία της  
**Genesis Pharma**



**ΣΑΒΒΑΤΟ, 04 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016**

- 11:45 - 14:30** **B) Θεραπευτική προσέγγιση Πολλαπλής Σκλήρυνσης**  
Προεδρείο: **A. Ταβερναράκης, T. Ντόσκας**
- 11:45 - 12:00 Μηχανισμός Δράσης Θεραπευτικών σχημάτων στην Πολλαπλή Σκλήρυνση  
Πως αποφασίζεται η εφαρμογή τους;  
**E. Δαρδιώτης**
- 12:00 - 12:20 Επιθετική Μορφή Πολλαπλής Σκλήρυνσης  
**N. Φάκας**
- 12:20 - 12:45 Θεραπευτικός αλγόριθμος Πολλαπλής Σκλήρυνσης  
Σχολιαστής: **Λ. Κάππος**  
Παρουσίαση: **A. Αθανασούλη, E. Γιαννούλη, Θ. Καλαμάτας, A. Καργάδου**  
Χρονικό προτεινόμενης φαρμακευτικής αντιμετώπισης της Πολλαπλής Σκλήρυνσης  
Πότε - Πώς - Γιατί  
Σταθμοί: Έναρξη-Αλλαγή-Διακοπή θεραπείας  
(RIS-CIS-CDMS-PPMS)
- 12:45 - 13:00 Γνωσιακές Διαταραχές Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Ποιές - Πότε - Πώς καθορίζουν την εξέλιξη  
της Νόσου και η συσχέτιση τους με τη θεραπεία  
**Θ. Κωνσταντινίδης**
- 13:00 - 13:30** **ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**  
**Ενεργότητα και μακροχρόνιος έλεγχος στην Πολλαπλή Σκλήρυνση**  
Εισηγητής: **T. Ντόσκας**  
Ομιλητής: **Δ. Παπαδόπουλος**
- Με την ευγενική χορηγία της  
**Novartis Pharmaceuticals**
- 13:30 - 13:50 Εγκυμοσύνη και Πολλαπλή Σκλήρυνση. Ναι ή Όχι;  
Μαιευτική Προσέγγιση: **Γ. Σαλαμαλέκης**  
Νευρολογική Προσέγγιση: **Κ. Σπανάκη**
- 13:50 - 14:00 Ερωτήσεις

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

ΣΑΒΒΑΤΟ, 04 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

14:00 - 14:30

## ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Από τις κλινικές δοκιμές στην κλινική εμπειρία: το ταξίδι ενός φαρμάκου

Προεδρείο: **Ι. Μυλωνάς**

Ομιλήτρια: **Κ. Ε. Καραγεωργίου**

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

14:30 - 15:30

Γεύμα - Μεσημβρινή Διακοπή

15:30 - 16:30

## EDSS Workshop: Training in the evaluation of disability in Multiple Sclerosis

Instructor: **M. D' Souza**

Sponsored by  
**Sanofi Genzyme**

16:30 - 19:00

## 3<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ

### Μυελοπάθειες

Προεδρείο: **Α. Κωδούνης, Ν. Φάκας**

16:30 - 16:50

Απεικονιστική Διαφοροδιάγνωση Μυελοπάθειας

**Σ. Κυριαζή**

16:50 - 17:10

Εκφυλιστική Νόσος και Μυελοπάθεια

**Ε. Αντωνίου, Κ. Κασάπας**

17:10 - 17:30

Διαγνωστική Προσέγγιση Μυελοπάθειας με διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό

**Γ. Παναγόπουλος, Ε. Γιαννούλη**

17:30 - 18:10

Τραυματική Μυελοπάθεια

**Σ. Παπαστεφάνου, Κ. Κωσταβάρας**

18:10 - 18:20

Ερωτήσεις

18:20 - 18:30

Διάλειμμα

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

ΣΑΒΒΑΤΟ, 04 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

---

18:30 - 19:15

## Επίσημη Ομιλία

Προεδρείο: **Ι. Μυλωνάς, Κ. Ε. Καραγεωργίου**

Νεότερες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

**Λ. Κάππος**

19:15 - 19:30

## Τιμητική Τελετή

Προεδρείο: **Κ. Ε. Καραγεωργίου, Ι. Μυλωνάς**

# Σκέψου το Μέλλον. Σκέψου Rebif.<sup>®</sup>

Η Ελένη, ετών 22 είναι φοιτήτρια.  
Της αρέσει πολύ να ταξιδεύει. Μόλις διαγνώστηκε  
με RRMS.



ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

## ΚΥΡΙΑΚΗ, 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

09:00 - 10:45

### 4<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ

#### Προσέγγιση της Επιληψίας

Προεδρείο: **Σ. Γιαννακόδημος, Η. Τριαντάφυλλος**

09:00 - 09:20

Επεισόδια διαταραχής και απώλειας συνειδήσεως. Διαφορική Διάγνωση  
**Β. Καπιτζόγλου**

09:20 - 09:40

Κύηση σε γυναίκα με επιληπτικές κρίσεις  
**Τ. Αλεξόπουλος**

09:40 - 10:00

Φαρμακανθεκτικότητα και νέα αντιεπιληπτικά φάρμακα  
**Χ. Μπαλτογιάννης**

10:00 - 10:20

Μονάδα Συνεχούς Ηλεκτροεγκεφαλογραφικής και Βιdeoγραφικής καταγραφής.  
Γιατί και Πότε είναι απαραίτητη.  
**Σ. Γιαννακόδημος**

10:20 - 10:40

Χειρουργική της Επιληψίας  
**Ν. Φόρογλου**

10:40 - 10:45

Ερωτήσεις

10:45 - 11:00

Διάλειμμα



ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

ΚΥΡΙΑΚΗ, 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

11:00 - 11:50 **5<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

**Τι νεότερο για την Κεφαλαλγία**

Προεδρείο: **Γ. Εμμανουήλ, Θ. Σαχινίδης**

11:00 - 11:30

Παθοφυσιολογία του άλγους στην Ημικρανία και ο ρόλος των μονοκλωνικών αντισωμάτων  
**Θ. Κωνσταντινίδης**

11:30 - 11:45

Η εφαρμογή του Νευροερεθιστού στην επίμονη Κεφαλαλγία  
**Ε. Καραρίζου**

11:45 - 12:00

Διάλειμμα

12:00 - 12:15

Κεφαλαλγία και Πεπτικό Σύστημα  
**Γ. Ναούμ**



Καινοτομία

## Υγεία. Καινοτομία. Άνθρωπος

Από το 1911, δραστηριοποιούμαστε στο χώρο της Υγείας προσφέροντας αποτελεσματικές και ασφαλείς φαρμακευτικές επιλογές στον Έλληνα γιατρό και φαρμακοποιό. Έναν αιώνα μετά, συνεχίζουμε τη μακρά πορεία πρωτοπορίας μας ως ένας ολοκληρωμένος φαρμακευτικός όμιλος.

Καινοτομούμε στοχευμένα στο χώρο μας. Με αξιόπιστα προϊόντα στο χαρτοφυλάκιό μας και πρωτοποριακές υπηρεσίες που μεταμορφώνουν το σύγχρονο φαρμακείο. Με στρατηγικό σχεδιασμό και διεθνή προσανατολισμό, εξειδικευμένο ανθρώπινο δυναμικό και σύγχρονες εγκαταστάσεις. Εδώ και δύο δεκαετίες, έχουμε αποκτήσει διεθνή αναγνώριση. Με εξειδίκευση στην ανάπτυξη διαδερμικών συστημάτων 3ης γενιάς, που μειώνουν τις παρενέργειες και συμβάλλουν στη βελτίωση ζωής του ασθενή. Διαθέτουμε το μοναδικό εργοστάσιο παραγωγής στην Ελλάδα διαδερμικών συστημάτων, τα οποία διανέμονται από τις μεγαλύτερες εταιρείες παγκοσμίως. Αποτελούμε σταθερά έναν ενεργό πολίτη με σημαντικό αποτύπωμα στην κοινωνία.

Με όραμα και θέληση, γνώση και εμπειρία, συνεχίζουμε να υλοποιούμε καινοτόμες εφαρμογές σε κάθε πεδίο δράσης μας προσηλωμένοι στον στόχο μας για βελτίωση της ποιότητας ζωής του Ανθρώπου.

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

## ΚΥΡΙΑΚΗ, 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

- 12:15 - 14:15**    **6<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ**  
**Νευρομυϊκό Σύστημα**  
Προεδρείο: **Γ. Παναγόπουλος, Α. Κωδούνης**
- 12:15 - 12:35    Μυασθένεια: τι ξέρουμε μέχρι σήμερα;  
**Δ. Παπαδημητρίου**
- 12:35 - 12:55    Χειρουργική προσέγγιση της Μυασθένειας  
**Τ. Νταχάμπρε**
- 12:55 - 13:15    Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες- Νεότερα Δεδομένα  
**Κ. Παπαδόπουλος**
- 13:15 - 13:35    Κλινική Προσέγγιση Μυοπαθειών  
**Γ. Παπαδήμας**
- 13:35 - 13:55    Φλεγμονώδεις νευροπάθειες  
**Δ. Καρακάλος**
- 13:55 - 14:15    Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση: Νέοι ορίζοντες με την Χορήγηση μεσεγχυματικών κυττάρων  
**Κ. Ε. Καραγεωργίου**
- 14:15 - 14:30    Συμπεράσματα Συνεδρίου

Στην Υποτροπιάζουσα - Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση  
**ΞΕΚΙΝΗΣΤΕ ΑΠΟ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ TECFIDERA<sup>1</sup>**

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

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 21-22 του εντύπου. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα.

1. Gold R. et al, N Engl J Med. 2012;367(12):1098-1107.

 **Biogen**

TEC.AD/5.2015

Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα  
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6891918  
e-mail: [info@genesispharma.com](mailto:info@genesispharma.com)  
[www.genesispharma.com](http://www.genesispharma.com)

 **GENESIS**  
pharma

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει 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 ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίσας και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εντός 1 μνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίαση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). **Ηλικιωμένοι** Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης. **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. **Τρόπος χορήγησης** Για χρήση από του στόματος. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαιρείται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η νευρική επικάλυψη των μικροδισκίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις** Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές και ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) και της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ALT και AST) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όσες ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρατεταμένη λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γρήγορες εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <math><0,5 \times 10^9/l</math> που επιμένουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί κατόπιν σύζησης με τον ασθενή στο πλαίσιο των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παράγοντες, η αξιολόγηση τυχόν εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρά την παραμονή του αριθμού των λευκοκυττάρων <math><0,5 \times 10^9/l</math>, συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υποενότητα που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη και απουσία ενολοκλητικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. **Μαγνητική τομογραφία** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μνών) 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 άμεσες μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. **Προϊόσια πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)** Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με το Tecfidera και άλλα προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση σοβαρής και παρατεταμένης λεμφοπενίας. Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην 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 του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JCV. **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 θεραπευτικές τροποποιητικές της νόσου σε Tecfidera. Η συνιστώμενη προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία στην εκκόλληση 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 προσθετική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά τη διακοπή της υπερφρονής ή της οξικής γλατιραμέρης. **Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). **Σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ερυθρίαση** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίαση, αυτή ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίασης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαίσθησης ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συνταγογραφούμενοι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίασης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 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 <math><0,8 \times 10^9/l</math> ή <math><0,5 \times 10^9/l</math>. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για την πολλαπλή σκλήρυνση, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στο ένα έτος, με επακόλουθη σταθεροποίηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκαν ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <math><0,5 \times 10^9/l</math> σε <math><1\%</math> των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λεμφοκυττάρων <math><0,5 \times 10^9/l</math> για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των αριθμών των λεμφοκυττάρων παρέμεινε <math><0,5 \times 10^9/l</math> με τη συνέχισή της θεραπείας. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της προϊόσιας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) (ανατρέξτε 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 επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές 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 ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετικά αύξηση των λοιμώξεων. Δεν έχει μελετηθεί ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με Tecfidera ενδέχεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα ορισμένων εμβολίων. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγώγων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βασικό μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή υπερφρονή βιτα-1a και οξική γλατιραμέρη, δοκίμασταν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμου) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 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 ερυθρίασης σε μια μελέτη υγιών εθελοντών. Παρόσο, δεν συνιστάται η μακροχρόνια χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την αντιμετώπιση της ερυθρίασης. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικού οξύ πριν από τη συγχρόνηση με Tecfidera. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, ΜΣΑΦ ή λίθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πρωτεϊνουρία) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων οινοπνεύματος δεν μετέβαλε την έκθεση στο Tecfidera και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μη αραιωμένων, ισχυρών αλκοολικών ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά διάλυσης του Tecfidera και, συνεπώς, ενδέχεται να αυχίσει τη συχνότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. *In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί *in vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης με αντισυλληπτικά από του στόματος. Παρότι δεν αναμένεται αλληλεπίδραση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης μη ορμονικών μέτρων αντισύλληψης με το Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.6). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιότητα, κύηση και γαλουχία** **Εγκυμοσύνη** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του

φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (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 έμβryo. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Tecfidera στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (επίπτωση  $\geq 10\%$ ) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβλήματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβλήματα τείνουν 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 ανθρώπινα-έτη. Περίπου 1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερο από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες δοκιμές είναι σύμφωνα με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. **Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα** Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera έναντι ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κύριες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνολικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνολική έκθεση ίση με 2.371 ανθρώπινα-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 ( $\geq 1/10$ ) • Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) • Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) • Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) • Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) • Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) **Λοιμώξεις και παραιοίσεις** Συχνές: Γαστρεντερίτιδα, Μη γνωστές: Προϊούσα πνευματική λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), Διαταραχές του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος Συχνές: Λεμφοπενία, Λευκοπενία, Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Όχι συχνές: Υπερευαισθησία, Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές: Αίσθηση καύσου, Αγγειακές διαταραχές Πολύ συχνές: Ερυθρίαση, Συχνές: Εξάψεις, Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Διάρροια, Ναυτία, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Κοιλιακό άλγος, Συχνές: Έμετος, Δυσπεψία, Γαστρίτιδα, Διαταραχή του γαστρεντερικού, Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές: Κνησμός, Εξάνθημα, Ερύθημα, Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πρωτεϊνουρία, Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές: Αίσθηση θερμότητας, Παρακλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές: Μείωση των επιπέδων κετονών στα ούρα, Συχνές: Λευκοκυτταίνου ούρων θετική, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος. 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 συμβλήματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμβλήματα είναι δυνατόν να συνεχιστούν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμβλήματα ερυθρίασης που ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχθηκαν 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%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [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 συμβλήματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμβλήματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχιστούν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμβλήματα, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχθηκαν λόγω γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). **Ηπατικές τρανσαμινάσες** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινάσεων. Η πλειονότητα των ασθενών με αυξήσεις είχε ηπατικές τρανσαμινάσες  $< 3$  φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινάσεων σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά  $\geq 3$  φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Δεν υπήρξαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινάσεων κατά  $\geq 3$  φορές από το ULN με ταυτόχρονη αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης κατά  $> 2$  φορές από το ULN. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινάσεων ήταν  $< 1\%$  και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. **Νεφρικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της πρωτεϊνουρίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (7%). Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων των νεφρών των ασθενών των οποίων η πρωτεϊνουρία ήταν παρόμοια για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera και τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αναφορά σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά την εξέταση ούρων, το ποσοστό των ασθενών με τιμές πρωτεΐνης 1+ ή μεγαλύτερες ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεϊνουρίας δεν είχαν περαιτέρω αύξηση. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) παρατηρήθηκε ότι ήταν αυξημένος σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών οι οποίοι είχαν 2 διαδοχικά περιστατικά πρωτεϊνουρίας ( $\geq 1+$ ). **Αιματολογικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς ( $> 98\%$ ) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων  $< 0,5 \times 10^9/l$  σε  $< 1\%$  των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων  $< 0,2 \times 10^9/l$  σε 1 ασθενή ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των λοιμώξεων (58% έναντι 60%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή Tecfidera. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων  $< 0,8 \times 10^9/l$  ή  $< 0,5 \times 10^9/l$ . Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση σοβαρής και παρατεταμένης λεμφοπενίας (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ψωσινοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών της θεραπείας. **Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές. Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείου 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002, EU/1/13/837/003 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΜΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 12/2015 Λεπτομέρη πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη πληροφορία συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής **ΤΙΜΗ Ενδεικτική (Ν.Τ.):** TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP ΒΤx14: 115,53 €, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP ΒΤx56: 872,66 €

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



## ΟΜΙΛΗΤΕΣ

### **M. D' Souza**

Dr. med., Attending Physician, Dept. of Neurology, University Hospital Basel

### **A. Αθανασούλη**

Νευρολόγος, Νευρολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### **T. Αλεξόπουλος**

Δρ., Νευρολόγος-Νευροφυσιολόγος, Προϊστάμενος τμήματος Νευροφυσιολογίας Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### **K. Αμπέρτος**

Διευθυντής Νευροχειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### **E. Αντωνίου**

Διευθυντής Νευροχειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### **B. Αποστολόπουλος**

Dr., Διευθύνων Σύμβουλος Ομίλου Ιατρικού Αθηνών

### **Δ. Αρτέμης**

Νευρολόγος, Διδάκτωρ Δ.Π.Θ.

### **N. Αρτέμης**

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ

### **K. Βαδικόλιας**

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ

### **N. Βλαϊκίδης**

Ομοτιμος Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ

### **Σ. Γιαννακόδημος**

Νευρολόγος - Επιληπτολόγος, τέως Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής ΓΝΑ, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς»

### **E. Γιαννούλη**

Νευρολόγος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### **E. Δαρδιώτης**

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Π. Δούκας**

Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

### **Γ. Εμμανουήλ**

Νευρολόγος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### **I. Ευδοκιμίδης**

Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ, Διευθυντής Α' Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

### **I. Ηλιόπουλος**

Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

### **Θ. Καλαμάτας**

Νευρολόγος, Νευρολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### **M. Καλογεράς**

Διευθυντής Απεικονιστικού Τμήματος Ιατρικού Κέντρου Αθηνών, Κλινική Παλαιού Φαλήρου, Επιστημονικός Διευθυντής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών, Κλινική Παλαιού Φαλήρου

### **B. Καπιτζόγλου**

Νευρολόγος, Υπεύθυνη του Νευρολογικού Τμήματος του Ιατρικού Διαβαλκανικού Θεσσαλονίκης

### **Λ. Κάππος**

Professor of Neurology and Chair, Research Group Leader, Clinical Neuroimmunology and Neurobiology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

### **K. E. Καραγεωργίου**

Νευρολόγος Ψυχίατρος, MD PhD Διευθύντρια Νευρολογικού Τμήματος Ιατρικού Κέντρου Αθηνών, τ. Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας

### **Δ. Καράκαλος**

Διευθυντής Νευρολόγος ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική ΓΝΑ «Ευαγγελισμός»

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

## ΟΜΙΛΗΤΕΣ

### Ε. Καραρίζου

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

### Α. Καργάδου

Νευρολόγος, Νευρολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### Γ. Καρούσος

MRCP (UK), Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής και Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Κλινική Ψυχικού

### Μ. Καρύγιαννης

Επεμβατικός Νευροακτινολόγος Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### Κ. Κασάπας

Νευροχειρουργός, Νευροχειρουργική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### Ε. Κουρεμένος

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής, Νευρολογική Κλινική 251 ΓΝΑ

### Σ. Κυριαζή

Ακτινοδιαγνώστis, Επιμελήτρια Τμήματος Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### Α. Κωδούνης

Νευρολόγος MD PhD, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ

### Θ. Κωνσταντινίδης

Νευρολόγος MD PhD, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

### Κ. Κωσταβάρας

Νευροχειρουργός, Ινστιτούτο Σπονδυλικής Στήλης, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### Χ. Λιάπης

Ομότιμος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής Κλινικής Αγγειακής και Ενδοαγγειακής Χειρουργικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### Π. Μήτσιας

Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής ΠΑΓΓΝΗ

### Δ. Δ. Μησικώστας

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

### Χ. Μπαλτογιάννης

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευροφυσιολογικού Εργαστηρίου, Κλινική «Υγείας Μέλαδρον» – ΤΥΠΕΤ

### Ι. Μυλωνάς

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ, Συντονιστής Νευρολογίας Ιατρικού Διαβαλκανικού Κέντρου, Fellow of the European Academy of Neurology

### Γ. Ναούμ

Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### Γ. Νταχάμπρε

Διευθυντής Θωρακοχειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### Τ. Ντόσκας

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής ΝΝΑ

### Γ. Ορφανίδης

Διευθυντής Νευροχειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

### Γ. Παναγόπουλος

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς»

### Ι. Πανταζής

Ακτινοδιαγνώστis, Επιμελήτης Τμήματος Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### Γ. Παπαδήμας

Νευρολόγος MD PhD, Υπεύθυνος Μυοπαθολογικού Εργαστηρίου, Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

### Δ. Παπαδημητρίου

Νευρολόγος MD PhD, Επιμελήτρια Α' Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center»





## ΟΜΙΛΗΤΕΣ

### Δ. Παπαδόπουλος

MD, PhD FEBN, Νευρολόγος - Νευρο-  
ανοσολόγος, Διευθυντής Νευρολογι-  
κού Τμήματος και Υπεύθυνος Ιατρείου  
Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Ιατρικό  
Κέντρο Παλαιό Φάληρο

### Κ. Παπαδόπουλος

Νευρολόγος, MD, PhD

### Α. Παπαδοπούλου

Dr. med., Resident in Dept. of Neuro-  
logy, University Hospital Basel

### Α. Παπανδρέου

Νευροχειρουργός Ιατρικού Κέντρου  
Αθηνών

### Σ. Παπαστεφάνου

Χειρουργός Σπονδυλικής Στήλης  
Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### Γ. Παυλίδης

Ενδοαγγειακός Νευροχειρουργός  
Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### Χ. Πίπταρος

Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής  
Ιατρικού Κέντρου Αθηνών,  
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

### Γ. Σαλαμαλέκης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Πανεπιστημια-  
κός Υπότροφος Γ' Μαιευτικής Γυναικολογι-  
κής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α., ΠΓΝ "Αττικόν"

### Θ. Σαχινίδης

MD, PhD, Ειδικός Παθολόγος, Διευθυντής  
Παθολογικής Κλινικής, Ιατρικό Κέντρο  
Αθηνών

### Κ. Σπανάκη

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανε-  
πιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακή Νευρο-  
λογική Κλινική ΠΕΠΑΓΝΗ

### Κ. Σπέγγος

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολο-  
γίας Ε.Κ.Π.Α., Α' Νευρολογική Κλινική  
Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

### Α. Ταβερναράκης

Νευρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής  
ΕΣΥ, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινι-  
κής ΓΝΑ «Ευαγγελισμός»

### Η. Τριαντάφυλλος

Νευρολόγος, Επιστημονικός συνεργά-  
της Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### Δ. Τσιαχρής

Διευθυντής Εργαστηρίου Βηματοδότη-  
σης και Ηλεκτροφυσιολογίας στο  
Athens Heart Center

### Β. Τσιμούρτου

Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ., Πανεπιστημιακή  
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

### Ν. Φάκας

Νευρολόγος MD PhD, Διευθυντής  
Νευρολογικής Κλινικής 401 ΓΣΝΑ

### Ν. Φόρογλου

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχει-  
ρουργικής Α.Π.Θ.



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

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

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



ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΚΑΙ ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Το 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο που διοργανώνει το Νευρολογικό Τμήμα του Ιατρικού Κέντρου Αθηνών πραγματοποιείται στον Πολυχώρο Αίγλη Ζαππείου, από 03 έως 05 Ιουνίου 2016.

### ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Καθ' όλη τη διάρκεια του Συνεδρίου θα λειτουργεί Γραμματεία έξω από την Αίθουσα Εκπαίδευσης «ΟΛΥΜΠΙΑ».

### ΕΠΙΣΗΜΗ ΓΛΩΣΣΑ

Η επίσημη γλώσσα του Συνεδρίου είναι η Ελληνική.

### ΕΚΘΕΣΗ

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

### ΚΑΡΤΕΣ ΣΥΝΕΔΡΩΝ (BADGES)

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

### ΒΕΒΑΙΩΣΕΙΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Για την παραλαβή της βεβαίωσης παρακολούθησης, με βάση την εγκύκλιο του ΕΟΦ, απαιτείται η παρακολούθηση του 60% του συνολικού χρόνου του επιστημονικού προγράμματος. Η βεβαίωση θα σας σταλεί ηλεκτρονικά.

### ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ (CME)

Το Συνέδριο αξιολογείται με 14 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME – CPD) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο, αμοιβαίως αναγνωρίσιμα από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

### ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΡΑΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΔΟΚΙΜΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΩΝ

Κατά τη διάρκεια του Συνεδρίου λειτουργεί κέντρο παράδοσης και δοκιμής παρουσιάσεων στη Γραμματεία. Οι ομιλητές παρακαλούνται να παραδίδουν σε 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
- Data video Projector (Power Point Presentation).

## ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

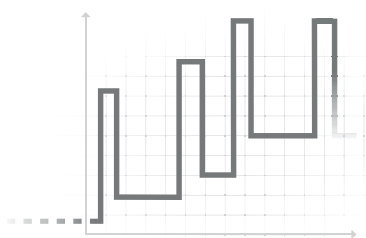
ONE TO ONE A.E.

Τηλ.: 210 7254383-385-386 • Fax: 210 7254384 • E-mail: info@one2onesa.com

Site: www.onetoone-congress.gr  onetoonecongress

# ΚΑΝΕΙ ΠΡΑΞΗ ΤΗΝ ΥΠΟΣΧΕΣΗ

για αλλαγή στην εικόνα της πολλαπλής σκλήρυνσης<sup>2</sup>



## ΝΕΑ δεδομένα **5** ετών<sup>2</sup>

- > Υπεροχή έναντι IFNB-1a SC στα 2 χρόνια\*<sup>1</sup>
- > **Απελευθερώνει με διάρκεια από τη δραστηριότητα της νόσου<sup>2</sup>**

**85%** ελεύθεροι υποτροπών<sup>2</sup>

**76%** χωρίς εξέλιξη αναπηρίας<sup>2</sup>

**43%** βελτίωσαν την προϋπάρχουσα αναπηρία<sup>2</sup>

**SANOFI GENZYME** 

**LEMTRADA**<sup>®</sup>  
alemtuzumab<sup>12mg</sup><sub>IV</sub>

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

\*Υπεροχή έναντι IFNB-1a υποδόρια χορηγούμενη  
1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος; 2. Fox EJ, Arnold DL, Cohen JA, et al. Durable efficacy of alemtuzumab on clinical outcomes over 5 years in CARE-MS II with most patients free from treatment for 4 years. Presented at the 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 7-10, 2015, Barcelona, Spain  
Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου.



(«λανθανούσα») λοίμωξη φυματίωσης, όπως ορίζουν οι κατά τύπους κατευθυντήριες οδηγίες. Επιπολής μυκητιασικές 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 IFNB-1a (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο να καθυστερήσουν την έναρξη της χορήγησης LEMTRADA σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη μέχρι να ελεγχθεί πλήρως η λοίμωξη. Η προφυλακτική αγωγή με κάποιον από τους στόματους 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 ακικλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΣ ταυτόχρονα ή με 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 ενδεχόμενες συνδυαστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η ταυτόχρονη χρήση του LEMTRADA με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκαταστολής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση του LEMTRADA με την επανενεργοποίηση 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 προσηματωματικού ελέγχου των ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, όπου 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 προϋπάρχουσας κατάστασής τους. **Κακοήθεια** Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προσοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή/και εξελισσόμενη κακοήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο η αλεμτουζουμάμη φέρει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θυροειδικών κακοηθειών, αφού η θυροειδική αυτοάνοση ενδέχεται να αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για κακοήθεια του θυροειδούς. **Αντιαιμόλυση** Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και δυναμική φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε ποικίλους κατά την κύηση και τον τοκετό. Γυναίκες 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 τύπους 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 μια 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 μια συνεδρία LEMTRADA. **Εξετάσεις αντισωμάτων / εμβολιασμός κατά του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα** Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, προτού ξεκινήσουν μια 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 φθάσει στην πλήρη δραστηριότητα το ο εμβολιασμός κατά του VZV, αναβλάτε 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 επί 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 νεφροπάθειες ή δυσλειτουργία του θυροειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξετάσεις. **Πληροφορίες 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 λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας Β κυττάρων (B-ΧΛΛ), καθώς και για την αγωγή άλλων διαταραχών, συνήθως σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερα χορηγούμενες (π.χ. 30 mg) από αυτές που συνιστώνται για την αγωγή της ΠΣ. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται αυθόρμητα από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της 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 πολυριζονευροπάθειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Ένα θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλεμτουζουμάμη. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοσχέυματος-έναντι-ξενιστή, σχετιζόμενη με μετάγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βροχοόσπασμο, υποξία, συγκοπή, 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 σοβαρά αναφυλαξία και άλλες αντιδράσεις υπερευαίσθησας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος. **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ιογενείς, βακτηριακές, πρωτοζωϊκές και μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που οφείλονται σε επανενεργοποίηση λανθανοσών λοιμώξεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με Β-ΧΛΛ με ή χωρίς αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Η συχνότητα της ΠΠΛ στους ασθενείς με Β-ΧΛΛ που έλαβαν αλεμτουζουμάμη δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** Σοβαρές μορφές αιμορραγικής αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ. **Καρδιακές διαταραχές** Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη που είχαν αντιμετωπίσει προηγουμένως με δυναμικούς καρδιοτοξικούς παράγοντες. **Λεμφόπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr** Λεμφόπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας. **4.5 Άλλη επιδράσεις 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 ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για την ΠΣ, ασθενείς που είχαν πρόσφατα αντιμετωπιστεί με β-ιντερφερόνη και οξική γλαταπρεμύλη χρειάστηκε να διακόψουν την αγωγή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία** Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενόσω μιας συνεδρίας 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 πλακουντιακό φραγμό η

αλεμτουζουμάμη ενδέχεται να διαπεράσει επίσης τον πλακουντιακό φραγμό και συνεπώς να αποτελέσει 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 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 υποθυροειδισμός δεν αντιμετωπιστεί κατά την κύηση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολής και επιπτώσεων στο έμβρυο, όπως διανοητική καθυστέρηση και νανισμό. Στις μητέρες με νόσο του Graves, τα μητρικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της θυροειδοτρόπου ορμόνης μπορούν να μεταβιβαστούν στο αναπτυσσόμενο έμβryo και μπορούν να προκαλέσουν παροδική νεογνική νόσο του Graves. **Θηλασμός** Η αλεμτουζουμάμη ανιχνεύθηκε στο γάλα και στα νεύρα θηλακτικών ποικιλιών που γαλουχούσαν. Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια κάθε θεραπευτικής συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Πατόσο, τα οφέλη από την ανασία που προσδίδεται μέσω του μητρικού γάλακτος ενδέχεται να υπερσχύουν των κινδύνων από την δυνητική έκθεση του θηλάζοντος βρέφους στην αλεμτουζουμάμη. **Γονιμότητα** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα κλινικής ασφάλειας σχετικά με την επίδραση του LEMTRADA στη γονιμότητα. Σε μια υπο-μελέτη με 13 άνδρες ασθενείς που έλαβαν αλεμτουζουμάμη (είτε 12 mg είτε 24 mg), δεν παρατηρήθηκε ασπερμία, αζωοσπερμία, σταθμά μειούμενος αριθμός σπερματοζωαρίων, διαταραχές κινητικότητας ή αύθηση στις μορφολογικές αναμιαλίες των σπερματοζωαρίων. Είναι γνωστό ότι η CD52 απαντάται στους αναπαραγωγικούς ιστούς του ανθρώπου και των τρωκτικών. Τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ανθρώποποιημένων ποικιλιών (βλ. παράγραφο 5.3), ωστόσο μια δυνητική επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα κατά την περίοδο της έκθεσης είναι άγνωστη με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις του LEMTRADA στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι περισσότεροι ασθενείς εκδηλώνουν ΑΣΕ οι οποίες παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την αγωγή με το LEMTRADA. Κάποιες από τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (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 Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας** Συνολικά 1.188 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα ΠΣ (RRMS) που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12 mg ή 24 mg) αποτέλεσαν τον πληθυσμό ασφαλείας σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την παρακολούθηση της ασφαλείας επί 2.363 έτη-ασθενών και ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 24 μηνών. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αυτοάνοση (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) είναι 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 ασφαλείας για διάστημα μέχρι 24 μηνών από ασθενείς με RRMS που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την είσοδο στη μελέτη και επί 3 διαδοχικές ημέρες κατά τον 12ο μήνα της Μελέτης. 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 Κανονιστικούς Δραστηριότητες (MedDRA). Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ) συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. **Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη 1, 2 και 3 που παρατηρήθηκαν σε  $\geq 0,5\%$  των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη	Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, στοματικές έρπης, καντιντίαση του στόματος, αιδιοοικολπική καντιντίαση, γρίπη, λοίμωξη του ωτός	Οδοντική λοίμωξη, έρπης των γεννητικών οργάνων, ονχομυκητίαση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφαδοπάθεια	Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Νόσος του Basedow, υπερθυροειδισμός, αυτοάνοση θυροειδίτιδα, υποθυροειδισμός, 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, υπεραίσθησία
Οφθαλμικές διαταραχές		Όραση θαμπή	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία*, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη*	Υπόταση*, υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια*, βήχας, επίσταξη, άλγος στοματοφάρυγγα	Συσφικτικό αίσθημα λαιμού, λόγγυκας, ερεθισμός του λαιμού
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα, γαστροεσφαγική παλινδρόμηση, ουλορραγία, δυσφαγία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*	Γενικευμένο εξάνθημα*, ερύθημα, εκχύμωση, αλωπεκία, υπεριδρώσια, ακμή	Φλύκταινα, νυκτερινοί ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος άκρου, μυϊκοί σπασμοί, αυχενάλγια	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία, αιματοουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση	Δυσπλασία τραχήλου (μήτρας), αμηνόρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*	Θωρακική δυσφορία*, ρίγη*, άλγος*, οίδημα περιφερικό, εξασθένιση, γριπτιπόδης συνδρομή, κακουχία, άλγος της θέσης έγχυσης	
Παρακλινικές εξετάσεις			Σωματικό βάρος μειωμένο
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπας	

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών** Οι όροι που επισημαίνονται με αστερίσκο (\*) στον Πίνακα 1 περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι ΑΣΕ περιλαμβάνουν επίσης την κολπική μαρμαρυγή και την αναφυλαξία, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστό μικρότερο από την οριακή τιμή 0,5% για τα σχετιζόμενα συμβάματα (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> **4.9 Υπερδοσολογία** Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, δύο ασθενείς με ΠΣ έλαβαν τυχαία μέχρι 60 mg LEMTRADA (δηλαδή τη συνολική δόση για την πρώτη συνεδρία) με μία έγχυση και εκδήλωσαν σοβαρές αντιδράσεις (κεφαλαλγία, εξάνθημα και είτε υπόταση είτε φλεβοκομβική ταχυκαρδία). Δόσεις LEMTRADA μεγαλύτερες από αυτές που δοκιμάστηκαν στις κλινικές μελέτες ενδέχεται να αυξήσουν την ένταση ή/και τη διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση ή τη ανοσοολογικές επιδράσεις του. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της αλεμτουζουμάμπης. Η αγωγή αποτελείται από διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηρικτική θεραπεία.

#### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA34. **Μηχανισμός δράσης** Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται από DNA και στρέφεται κατά της κυτταρικής επιφάνειας, μεγέθους 21-28 kD. Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα κάππα αντίσωμα IgG1 με δομή από ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές και σταθερές περιοχές, και με περιοχές καθορισμού συμπληρωματικότητας από μονοκλωνικό αντίσωμα τρακτικό (αουραίου). Το αντίσωμα έχει κατά προσέγγιση μοριακό βάρος 150 kD. Η αλεμτουζουμάμπη συνδέεται με το CD52, ένα αντιγόνο της κυτταρικής επιφάνειας που απαντάται σε υψηλά επίπεδα στα T (CD3+) και τα B (CD19+) λεμφοκύτταρα και σε χαμηλότερα επίπεδα στα φυσικά φονικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η ποσότητα του CD52 που ανιχνεύεται στα ουδετερόφιλα, τα πλασματοκύτταρα και τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι μικρή ή μηδενική. Η αλεμτουζουμάμπη δρα μέσω αντισωματοεξαρτώμενης δια κυττάρων επιτελομένης κυτταρόλυσης και μέσω λύσης που επιτελείται από το συμπλήρωμα, μετά τη σύνδεσή της με την κυτταρική επιφάνεια των T και των B λεμφοκυττάρων. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το LEMTRADA ασκεί τη θεραπευτική του δράση στην ΠΣ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ωστόσο, έρευνες δείχνουν ότι ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση μέσω εξάλειψης και επαναποικισμού των λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των εξής: - Μεταβολές στον αριθμό, τις αναλογίες και τις ιδιότητες ορισμένων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών μετά τη θεραπεία - Αυξημένη παρουσία ρυθμιστικών υποπληθυσμών T κυττάρων - Αυξημένη παρουσία T και B λεμφοκυττάρων μνήμης - Παροδικές επιδράσεις σε συστατικά της εγγενούς ανοσίας (δηλαδή, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, φυσικά φονικά κύτταρα) Η μείωση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων B και T κυττάρων από το LEMTRADA και ο επακόλουθος επαναποικισμός τους ενδέχεται να ελαττώνουν την πιθανότητα υποτροπής, το οποίο τελικά επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις** Το LEMTRADA εξαλείφει τα κυκλοφορούντα T και B λεμφοκύτταρα μετά από κάθε συνεδρία, με τις κατώτατες τιμές να παρατηρούνται 1 μήνα μετά από μία συνεδρία (το πρωτότυπο χρονικό σημείο μετά τη θεραπεία στις μελέτες φάσης 3). Τα λεμφοκύτταρα επαναποικίζουν με την πάροδο του χρόνου, με την ανάκαμψη των B κυττάρων συνήθως να ολοκληρώνεται εντός 6 μηνών. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων CD3+ και CD4+ αυξάνονται πιο αργά προς το φυσιολογικό, αλλά γενικά δεν επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέχρι τους 12 μήνες μετά την αγωγή. Το 40% των ασθενών περίπου παρουσίασε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) μέχρι τους 6 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, και το 80% των ασθενών περίπου είχε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το LLN μέχρι τους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία. Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα και τα φυσικά φονικά κύτταρα επηρεάζονται μόνο παροδικά από το LEMTRADA. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA αξιολογήθηκαν σε 3 τυχαίοποιημένες, τυφλές ως προς τον αξιολογητή κλινικές δοκιμές, σε σύγκριση με δραστική ουσία, σε ασθενείς με RRMS. **Για τις μελέτες 1 και 2, το Σχεδιασμό/τα δημογραφικά στοιχεία των Μελετών και τα αποτελέσματά τους φαίνονται στον Πίνακα 2 και στον Πίνακα 3 αντίστοιχα.**

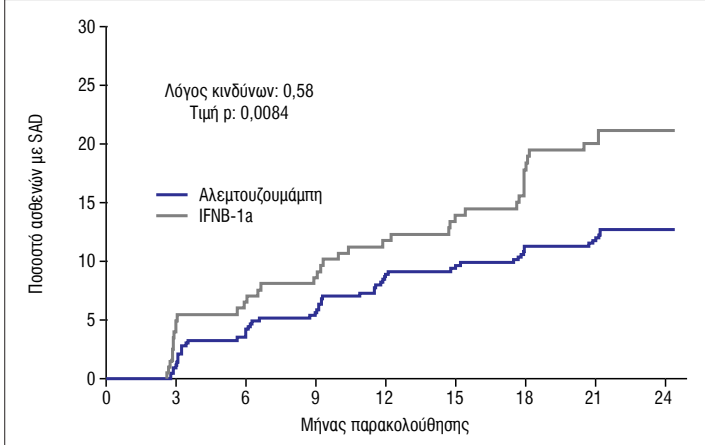
Πίνακας 2: Σχεδιασμός Μελέτης και Χαρακτηριστικά κατά την Εισαγωγή για τις Μελέτες 1 και 2		
	Μελέτη 1	Μελέτη 2
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Σχεδιασμός μελέτης		
Ιστορικό νόσου	Ασθενείς με ενεργή ΠΣ, οριζόμενη ως τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των προηγούμενων 2 ετών.	
Παρακολούθηση	2 έτη	
Πληθυσμός μελέτης	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς	Ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία*
Χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή		
Μέση ηλικία (χρόνια)	33	35
Μέση/Διάμεση διάρκεια νόσου	2/1,6 χρόνια	4,5/3,8 χρόνια
Μέση διάρκεια προηγούμενης θεραπείας για την ΠΣ (χρήση ≥1 φαρμάκου)	Καμία	36 μήνες
Ποσοστό που είχε λάβει ≥2 προηγούμενες θεραπείες για την ΠΣ	Δεν εφαρμόζεται	28%
Μέση βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή	2,0	2,7

\* Ορίζονται ως οι ασθενείς που εκδήλωσαν τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια θεραπείας με β-ιντερφερόνη ή οικείη γλατιραμερή αφού είχαν ακολουθήσει τη θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν επί 6 μήνες τουλάχιστον.

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 <sup>1</sup> Ετησιοποιημένο 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 <sup>2</sup> [Εμμένουσα Επίδειξη της Αναπηρίας (SAD) ≥ 6 μήνες] Ασθενείς με 6μηνη SAD (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 <sup>2</sup> στο 2ο Έτος - Εκτίμηση (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)
<b>Τελικά σημεία MRI (0-2 έτη)</b>				
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 υπόπυκνες T1 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Διάμεση % Μεταβολή στο Κλάσμα Εγκεφαλικού Παρεγχύματος	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810

1 Συμπρωτεύονται τελικά σημεία: ARR & SAD. Η μελέτη θεωρείτο επιτυχής αν είχε επιτευχθεί τουλάχιστον ένα από τα τελικά σημεία του σύνθετου πρωτεύοντος τελικού σημείου.  
2 Ο χρόνος μέχρι την έναρξη της SAD 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.

**Εικόνα 1: Χρόνος μέχρι την βμηνη Εμμένουσα Επίδειξη της Αναπηρίας (Sustained Accumulation of Disability, SAD) στη Μελέτη 2**



**Βαρύτητα υποτροπής** Σε αντιστοιχία με την επίδραση στο ποσοστό υποτροπών, οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 1 (CAMMS323) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή που 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 υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 2 (CAMMS2400507) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς 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. **Εμμένουσα μείωση αναπηρίας (Sustained reduction of disability, SRD)** Ο χρόνος μέχρι την έναρξη της SRD ορίστηκε ως η μείωση κατά τουλάχιστον έναν βαθμό στην κλίμακα EDSS από βαθμολογία EDSS  $\geq 2$  κατά την εισαγωγή, η οποία διατηρήθηκε για 6 μήνες τουλάχιστον. Η SRD είναι μέτρο της εμμένουσας βελτίωσης της αναπηρίας. Το 29% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σημείωσαν SRD 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 ασφαλεία και την αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε ασθενείς με RMS για ένα διάστημα 5 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν EDSS μεταξύ 0-3,0, τουλάχιστον 2 κλινικά επεισόδια ΠΣ κατά τα 2 προηγούμενα χρόνια και  $\geq 1$  βλάβη προσλαμβάνουσα γαδολίνιο κατά την εισόδο τους στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την ΠΣ. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα ( $N=108$ ) ή 24 mg/ημέρα ( $N=108$ ), χορηγούμενο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες τον Μήνα 0 και για 3 ημέρες τον Μήνα 12, η υποδόρια IFNB-1a 44  $\mu$ g ( $N=107$ ) 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 βμηνης SAD κατά 76% [λόγος κινδύνου 0,24 (95% CI: 0,110, 0,545),  $p<0,0006$ ] και ελάττωσε το ARR κατά 67% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,33 (95% CI: 0,196, 0,552),  $p<0,0001$ ] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNB-1a. Η αλεμτουζουμάπη 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 ( $p<0,0001$ ). Στα 5 χρόνια, το LEMTRADA ελάττωσε τον κίνδυνο SAD κατά 69% [λόγος κινδύνου 0,31 (95% CI: 0,161, 0,598),  $p=0,0005$ ] και ελάττωσε το ARR κατά 66% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,34 (95% CI: 0,202, 0,569),  $p<0,0001$ ] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNB-1a. Στις περιόδους παρακολούθησης των κλινικών δοκιμών LEMTRADA, με ανοικτή θεραπεία, κάποιοι ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία με LEMTRADA «ανάλογα με τις ανάγκες», μετά από τεκμηριωμένες ενδείξεις επανενεργοποίησης της δραστηριότητας της ΠΣ. 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. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη χορήγηση  $>2$  συνεδριών δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως, αλλά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφαλείας δεν φαίνεται να αλλάζει με τις πρόσθετες συνεδρίες. Εάν απαιτούνται πρόσθετες συνεδρίες, πρέπει να χορηγηθούν τουλάχιστον 12 μήνες μετά την προηγούμενη συνεδρία. **Ανοσογονικότητα** Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν το ποσοστό των ασθενών των οποίων τα αποτελέσματα εξέτασης θεωρήθηκαν θετικά για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάπης, με μια ενζυμική δοκιμή ανοσοπροσρόφησης (ELISA) και επιβεβαιώθηκαν με μια δοκιμή ανταγωνιστικής δέσμωσης. Τα θετικά δείγματα αξιολογήθηκαν περαιτέρω για ενδείξεις αναστολής *in vitro* με χρήση μιας μεθόδου κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ έδωσαν δείγματα ορού στον 1, στους 3 και στους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, για να προσδιοριστούν τα αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάπης. Το 85% περίπου των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA ήταν θετικοί για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάπης κατά τη διάρκεια της μελέτης και το 92% αυτών των ασθενών ήταν επίσης θετικοί για αντισώματα που αντέστησαν τη δέσμωση του LEMTRADA *in vitro*. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάπης, το έκαναν μέχρι τους 15 μήνες μετά την αρχική έκθεση. Δεν υπήρχε συσχέτιση της παρουσίας αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάπης ή ανασταλτικών αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάπης με μείωση στην αποτελεσματικότητα, μεταβολή στη φαρμακοδυναμική ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Η επίπτωση των αντισωμάτων εξαρτάται σημαντικά από την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου ανάλυσης. Επιπλέον, η παρατηρούμενη επίπτωση θετικού αποτελέσματος για τα αντισώματα (συμπεριλαμβανομένων και των ανασταλτικών αντισωμάτων) σε κάποια μεθοδό 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 RRMS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA αξιολογήθηκε σε 216 συνολικά ασθενείς με RRMS, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες ενέσεις είτε 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 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 5 της

δευτέρας συνεδρίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής  $t_{1/2}$  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 αλεμτουζουμάπη είναι πρωτεΐνη για την οποία η αναμενόμενη οδός μεταβολισμού είναι η αποικοδόμηση σε μικρά πεπτιδία και μεμονωμένα αμινοξέα από ευρέως διαεπάρμενα πρωτεολυτικά ένζυμα. Δεν έχουν διεξαχθεί κλασικές μελέτες βιομετασχηματισμού. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της φύλης ή 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 αλεμτουζουμάπης. **Γονιμότητα και αναπαραγωγή** Η αγωγή με ενδοφλέβια αλεμτουζουμάπη 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 CDS2. 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 αξιών θεωρήθηκαν δυσμενείς. Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ενδοφλέβια αλεμτουζουμάπη 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 άγριου τύπου, ο μέσος αριθμός ωρών σπέρματος και των σημείων εμφύτευσης ανά ποντικό ήταν σημαντικά μειωμένες σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που έλαβαν φορέα μόνο. Σε σχέση με τους μάρτυρες που έλαβαν φορέα, οι κυοφορούμενες ποντίκοι που έλαβαν 10 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν μειωμένη αύξηση βάρους κατά την κύηση. Μια μελέτη αναπαραγωγικής τοξικότητας σε κυοφορούμενες ποντίκοι που εκτέθηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις αλεμτουζουμάπης 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 διαμέσου του πλακούντα και πιθανή φαρμακολογική δράση της αλεμτουζουμάπης 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 αλεμτουζουμάπη 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 την γαλουχία σε δόσεις αλεμτουζουμάπης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**  
**6.1 Κατάλογος εκδόχων** • Δινάτριο φωσφορικό, διυδρικό (E339) • Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διυδρικό • Κάλιο χλωριούχο (E508) • Κάλιο φωσφορικό δισόζιο (E340) • Πολυσορβικό 80 (E433) • Νάτριο χλωριούχο • Ύδωρ 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 πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C - 8°C, υπό προστασία από το φως. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος Πυκνό διάλυμα** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατευτεί από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και στατιστικά του περιεκτώ** Το LEMTRADA διατίθεται σε διαυγές υδατικό φιαλίδιο των 2 ml, με πόμα εισχώρησης από ελαστικό βουτυλιό και σφράγιση ασφαλείας από αλουμίνιο με πλαστικό αποστρώμενο πάμα (flip-off). Μέγεθος συσκευασίας: κομμάτι με 1 φιαλίδιο. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παρουσία σωματιδιακού υλικού ή αλλοίωση του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή εάν το πυκνό διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια πριν τη χρήση. Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναρρόφηστε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μια σύριγγα, εφαρμόζοντας άσπρη τεχνική. Εγγύστε την ποσότητα αυτή σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή 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 αντιμικροβιακό συντηρητικό και συνεπώς απαιτείται προσοχή για το διαφωτιστεί η σπηψία του παρασκευασμένου διαλύματος. Συνιστάται το αραιωμένο προϊόν να χορηγείται αμέσως. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Ηνωμένο Βασίλειο  
**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
EU/1/13/869/001  
**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**  
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2013  
**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
12/2013

Λιανική τιμή 7.699,62€

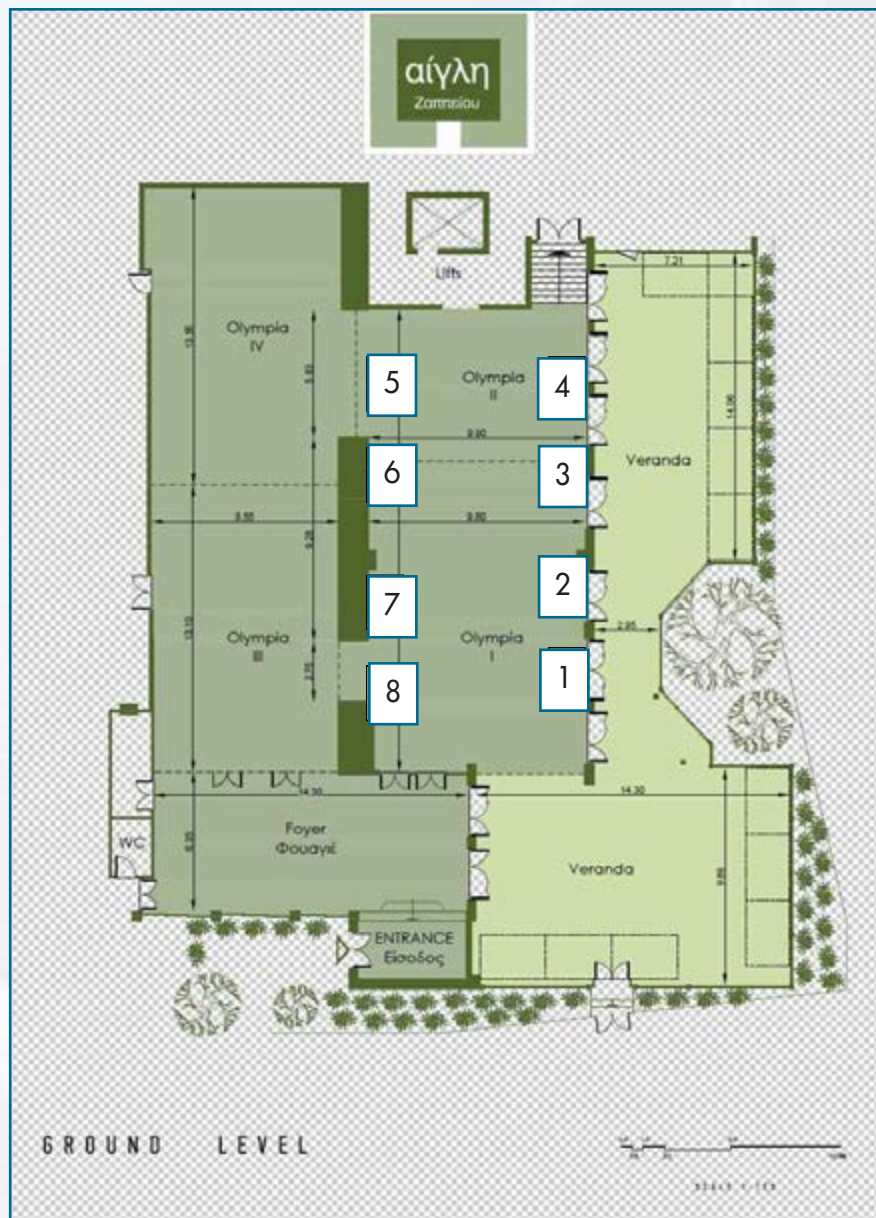
Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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





## ΚΑΤΟΨΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟΥ ΧΩΡΟΥ



1. GENESIS PHARMA

2. MERCK A.E.

3. BAYER HELLAS

4. LAVIPHARM

5. TEVA

6. AN. MAYPOΓENHΣ - COLOPLAST

7. NOVARTIS PHARMACEUTICALS

8. SANOFI GENZYME

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

## ΧΟΡΗΓΟΙ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Με την ευγενική χορηγία των εταιριών

ONMED.GR

**Σοφοκλέουςin**  
www.sofokleousin.gr

**MEDsin**  
www.medsin.gr



ιατρικές εξελίξεις  
ΚΥΚΛΟΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

**iatrika**  
NE 

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΟΛΥΧΩΡΟΣ ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ • ΑΘΗΝΑ



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

03 - 05 ΙΟΥΝΙΟΥ 2016

## ΧΟΡΗΓΟΙ

Με την ευγενική χορηγία των εταιριών

SANOFI GENZYME 

 **GENESIS**  
pharma

**TEVA**

**MERCK**

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

  
**MAVROGENIS**

 **Coloplast**

 **Bayer**

 **Lavipharm**

 **Roche**

 **SPECTIFAR**  
PHARMACEUTICALS

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε 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 τεριφλουνομίδη. **Έκδοχο με γνωστές δράσεις:** Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοϋδρίκη). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

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

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες για τον πληθυσμό στον οποίο η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η αγωγή πρέπει να ξεκινάει να επιβλέπεται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση του AUBAGIO είναι 14 mg άπαξ ημερησίως. **Ειδικό πληθυσμοί: Ηλικιωμένος πληθυσμός:** Το AUBAGIO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά. **Νεφρική δυσλειτουργία:** Η προσρμογή της δόσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3). **Ηπατική δυσλειτουργία:** Η προσρμογή της δόσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** 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:** Υπερνεοπλασία στη δραστηριότητα ή σε κάποιο από τα εκδόχα 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 αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6). Ασθενείς με σοβαρές καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. AIDS. Ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή σοβαρή 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. νεφρωσκόπιο σύνδρομο.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Παρακολούθηση: Πριν την αγωγή:** Πριν την έναρξη της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: • Η αρτηριακή πίεση • Η αμιοτρονοφεράση της αλανίνης (ALT/SGPT) • Ο πλήρης αριθμός κυττάρων του αίματος περιλαμβανομένου του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος και του αριθμού αιμοπεταλίων. **Κατά τη διάρκεια της αγωγής:** Κατά τη διάρκεια της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: • Η αρτηριακή πίεση • Η αμιοτρονοφεράση της αλανίνης (ALT/SGPT) • Η μέτρηση του πλήρους αριθμού κυττάρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα (π.χ. λωμώξεις) κατά τη διάρκεια της αγωγής. **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης:** Η τεριφλουνομίδη απομακρύνεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, απαιτούνται κατά μέσο όρο 8 μήνες έως ότου η συγκέντρωση στο πλάσμα να φθάσει κάτω από 0,02 mg/l, αν και λόγω των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ασθενών, η κάθαρση της ουσίας από το πλάσμα ενδέχεται να διαρκέσει έως και 2 χρόνια. Μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης μπορεί να εφαρμοστεί ανά πάσα στιγμή μετά τη διακοπή λήψης της τεριφλουνομίδης (βλ. παράγραφο 4.6 και 5.2 για τις διαδικαστικές λεπτομέρειες). **Ηπιακές επιδράσεις:** Παρατηρήθηκε αύξηση των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν κυρίως εντός του πρώτου μμήνου 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 ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκουρόχρωμα ούρα. Σε αυξήσεις της ALT (SGPT) μεταξύ 2- και 3-φορών του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαίως. Η θεραπεία με τεριφλουνομίδη πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει ύπωση ηπατικής βλάβης- πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με τεριφλουνομίδη εάν επιβεβαιωθούν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τιμές υψηλότερες από 3 φορές το ULN). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων των ηπατικών ενζύμων όταν λαμβάνουν τεριφλουνομίδη και πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία ηπατικής νόσου. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς, οι οποίοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες οινόπνευματων. Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες και καθώς η δεσμεύση εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της λευκαμίνης, οι μη δεσμευόμενες 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 ελεγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με τεριφλουνομίδη και στη συνέχεια ανά τακτά διαστήματα. Τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. **Λωμώξεις:** Η έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι την υποχώρησή της. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λωμώξεων με την τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεδομένης της ανοσοτροποποιητικής δράσης του AUBAGIO, εάν ένας ασθενής εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και να αξιολογηθούν εκ νέου τα οφέλη έναντι των κινδύνων πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή άνθρακα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα λωμώξεων σε έναν ιατρό. Οι ασθενείς με ενεργές οξείες ή χρόνιες λωμώξεις δεν πρέπει να ξεκινούν αγωγή με AUBAGIO μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης/των λωμώξεων. Η ασφάλεια του AUBAGIO σε άτομα με λανθάνουσα ψωμάτωση δεν είναι γνωστή,

καθώς στις κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικό προσυμπτωματικό έλεγχο για ψωμάτωση. Στους ασθενείς που είναι θετικοί κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο για ψωμάτωση, πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία με AUBAGIO. **Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα:** Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) στις κλινικές δοκιμές με τεριφλουνομίδη. Ωστόσο, η ILD που είναι μια δυνητικά θανατηφόρος διαταραχή, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, τη μητρική ουσία. Η ILD ενδέχεται να συμβεί οξείως κατά τη διάρκεια της θεραπείας· ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν ιστορικό ILD όταν αντιμετωπίστηκαν με τεριφλουνομίδη. Πνευμονικά συμπτώματα, όπως επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν αυτά διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. **Αιματολογικές επιδράσεις:** Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.8). Ως μέτρο προφύλαξης, πριν από την έναρξη της αγωγής με AUBAGIO πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, στην οποία να περιλαμβάνεται λευκοκυτταρικός τύπος και αριθμός αιμοπεταλίων και να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λωμώξεις). Ο κίνδυνος εμφάνισης αιματολογικών 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) για τη μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα. Σε περιπτώσεις σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της πανκυταροπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με AUBAGIO και άλλων μυελοκατασταλτικών 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 Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (σύνδρομο DRESS). Η χορήγηση τεριφλουνομίδης πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εκλάδους στοματίτιδας. Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους, οι οποίες θέτουν ύπωση για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell), η τεριφλουνομίδη και οποιαδήποτε άλλη πιθανών 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, υπήρξε μια ευρεία ποικιλομορφία στο τελικό αποτέλεσμα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιοι ασθενείς είχαν επίμονα συμπτώματα. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει AUBAGIO εμφανίσει επιβεβαιωμένη περιφερική νευροπάθεια, 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 αναμνηστικά αντιγόνα (επανεκθεση) ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εξασθενημένων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λωμώξης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται. **Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες:** Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδη αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, δε συνιστάται η συγχρόνηση τεριφλουνομίδης με τεριφλουνομίδη. 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 για διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφαλείας, αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία τεριφλουνομίδης. Η μακροχρόνια ασφάλεια αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχει τεκμηριωθεί. **Αλληλία της θεραπείας από ή σε AUBAGIO:** Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης με ιντερφερόν-β ή με οξική γλατιραμίνη, δεν απαιτείται περίοδος αναμονής 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 ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονης ανοσολογικής επίδρασης έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμης, εφόσον το AUBAGIO άρχισε αμέσως μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από ναταλιζουμάμη σε AUBAGIO. Βάσει της ημίσειας ζωής της φινγκολιδόνης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς τεριφλουνομίδη να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου να λεμφοκύτταρα να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φινγκολιδόνης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιδόνη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή. Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή  $t_{1/2}$  ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημίσειων ζωών (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. **Διακλιση** Δεδομένου ότι τα δισκία AUBAGIO περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα θανάσεως στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γαλακτικής-γαλακτικής δεν πρέπει να πάρουν από το φαρμακευτικό προϊόν. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις** άλλων φαρμάκων με την τεριφλουνομίδη: Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξειδωτική, Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μεταφορέων. Η συγχρόνηση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg άπαξ ημερησίως για 22 ημέρες) φαρμακικών (επαγωγέων των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορέων εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη [P-gp] και πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με τεριφλουνομίδη (70 mg εφάπαξ δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομίδη κατά 40% περίπου. Η φαρμακική και άλλοι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος CYP και επαγωγείς μεταφορέων, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φανοβαρβιτάλη, η φανουτοΐνη και το υπερικό (βάλαμο 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 χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα, διότι αυτό προκαλεί ταχεία και σημαντική μείωση της συγκεντρώσεως στο πλάσμα, εκτός εάν επιδιώκεται ταχεία απομάκρυνση. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός αφορά στη διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης ή/και στη γαστρεντερική διαπίδυση της τεριφλουνομίδης. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της τεριφλουνομίδης με άλλες ουσίες:** **Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP2C8: ρεπαγλινιδή:** Σημειώθηκε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της ρεπαγλινιδής (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινιδή, η πακλιταξέλη, η πιολιταζόνη ή η ροσιγλιταζόνη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη. **Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο από του στόματος αντισυλληπτικό: 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλη:** Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της αιθινυλοιστραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) καθώς και της  $C_{max}$  και της AUC της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπιδράση της τεριφλουνομίδης δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητά των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται η προσρμογή της θεραπείας των από του στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την τεριφλουνομίδη. **Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP1A2: καφεΐνη:** Επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης επέφεραν μείωση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η

τεριφλουνομίδη ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλοξετίνη, η αλοσετρόνη, η θεοφυλλίνη και η τζιανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, αφού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων. **Επίδραση της τεριφλουνομίδης στη βαρφαρίνη:** Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η τεριφλουνομίδη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) όταν η τεριφλουνομίδη συγχρηγήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχρηγείται με τεριφλουνομίδη, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR. **Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):** Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της κεφακλόρης (κατά 1,43 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η τεριφλουνομίδη συγχρηγείται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόρη, η βενζυλοπενικιλίνη, η σπιροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδα, η μετιμιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβοδίνη. **Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα υποστρώματα της BCRP ή/και των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων B1 και B3 (OATP1B1/B3):** Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της ροσουβαστατίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης. 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 τεριφλουνομίδη. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζίνη, δαουνορουμικίνη), δοξορουμικίνη) και της οικογένειας των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγής HMG-Co (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, νατεγλινίδα, ρεπαγλινίδα, ριφαμπικίνη), η ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Χρήση σε άνδρες: Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της αγωγής με τεριφλουνομίδη θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3). Εγκυμοσύνη: Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της τεριφλουνομίδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τεριφλουνομίδη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η τεριφλουνομίδη 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 τεριφλουνομίδης 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 εμμήνου ρύσης ή οποιαδήποτε άλλη αιτία που εγείρει υποψίες εγκυμοσύνης, πρέπει να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμοσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και η ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την κύηση. Η ταχεία μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο αίμα μέσω της εφάρμοσης της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμμήνου ρύσης, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβryo. Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με τεριφλουνομίδη, 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 τεριφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l για μέσο διάστημα 8 μηνών, ωστόσο, σε ορισμένες ασθενείς μπορεί να απαιτούνται έως και 2 χρόνια για τη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση τεριφλουνομίδης 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 έμβryo. 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 τεριφλουνομίδη: • χολεστυραμίνη 8 g χορηγείται 3 φορές ημερησίως για διάστημα 11 ημερών ή χολεστυραμίνη 4 g, τρεις φορές την ημέρα, εάν η δόση των 8 g, τρεις φορές την ημέρα, δεν είναι καλώς ανεκτή. • εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμη 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 χολεστυραμίνη όσο και η κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόνι ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης. **Θηλασμός:** Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της τεριφλουνομίδης στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, οι γυναίκες που θηλάζουν δεν πρέπει να λαμβάνουν τεριφλουνομίδη. **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 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Το AUBAGIO δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, η ικανότητα συγκέντρωσης και ορθής αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:** Συνολικά 2267 ασθενείς εκτέθηκαν στην τεριφλουνομίδη (1155 σε τεριφλουνομίδη 7 mg και 1112 σε τεριφλουνομίδη 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1045 και 1002 ασθενείς στις ομάδες τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία μελέτη σύγκρισης με άλλη δραστική ουσία (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με τεριφλουνομίδη) που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ). Η τεριφλουνομίδη είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης. Το προφίλ ασφαλείας της λεφλουνομίδης σε ασθενείς με ρευματιοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται τεριφλουνομίδη σε ασθενείς με ΠΣ. Η συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών βασίστηκε σε 2047 ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που λάμβαναν τεριφλουνομίδη μία φορά ημερησίως. Εντός αυτού του πληθυσμού ασφαλείας, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 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 στην 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 τεριφλουνομίδη 7 mg ή 14 mg σε  $\geq 1\%$  υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότερες ορίστηκαν σύμφωνα με την παρακάτω συνθηκή: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ): συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ): όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ): σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ): πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις (βλ. παράγραφο 4.4)		Γρίπη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Παραρρινοκολλιτίδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτιδα, Στοματικός έρπης, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών			Σοβαρές λοιμώξεις υπερελαμβανομένης της σημασίας*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), Αναμία	Ήπιες θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100$ G/l)		Αντιδράσεις υπερευαίσθησης (άμεσες ή όψιμες) υπερελαμβανομένων της αναφαιλάσις και του αγγειοοιδήματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθησία, Ισχιαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	Υπερ-αισθησία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια		
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών			
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Διάμεση πνευμονοπάθεια*			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδονταλγία			Παγκρεατίτιδα, Στοματίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα, Ακμή			Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πολυουρία			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Άλγος			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) (βλ. παράγραφο 4.4)	Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT) (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση ασαρπτικής αμινοτρανσφεράσης (βλ. παράγραφο 4.4), Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροφίλων (βλ. παράγραφο 4.4), Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση της κρεατινινοφωσφοκινάσης αίματος			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Μετα-τραυματικός πόνος		

\*: Μόνο βάσει των δεδομένων για τη λεφλουνομίδη      \*: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων:** *Αλωπεκία:* Η αλωπεκία αναφέρθηκε ως λείπτωση των τριχών, μειωμένη πυκνότητα της τριχοφυΐας, απώλεια μαλλιών, σχετιζόμενη ή όχι με την αλλαγή της υφής 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 περιγράφηκαν ως διάχυτες ή γενικευμένες σε ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης απώλεια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες και υποχώρησαν στους 121 από τους 139 (87,1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με 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 ασφάλειας 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 TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Ήπιες αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν 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 λοιμώξεων 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 σφαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. *Αιματολογικές επιδράσεις:* Μια μέση μείωση που επηρέασε 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 την έναρξη συνέβη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά σταθεροποιήθηκε 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. *Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβανόμενα κύστες και πολύποδες):* Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τεριφλουνομίδη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοεπιπλαστικών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας). *Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις:* Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε 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>

**4.9 Υπερδοσολογία: Συμπτώματα:** Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τεριφλουνομίδη σε ανθρώπους. Τεριφλουνομίδη 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμφωνούσαν με το προφίλ ασφάλειας της τεριφλουνομίδης σε ασθενείς με ΠΣ. *Αντιμετώπιση:* Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας ή τοξικότητας, συνιστάται η χορήγηση χολεστυραμίνης ή μονοποποιημένου άνθρακα για την επιτάχυνση της αποβολής. Η συνιστώμενη διαδικασία απομάκρυνσης είναι η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι καλώς ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, όταν η χολεστυραμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Επιπλέον, η χολεστυραμίνη ή ο ενεργοποιημένος άνθρακας δεν χορεύεται 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 ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA31. *Μηχανισμός δράσης:* Η τεριφλουνομίδη είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διϋδροροσική αφυδρογονάση (DHO-DH), που απαιτείται για τη *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης. Ως συνέπεια, η τεριφλουνομίδη μειώνει τον πολλαπλασιασμό των διαοριζόμενων 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 που ανοσοποιητικό στο αίμα: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η τεριφλουνομίδη 14 mg μία φορά την ημέρα οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του 0,3 x 10<sup>9</sup>/l, η οποία σημειώθηκε κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής και τα επίπεδα αυτά διατηρήθηκαν

μέχρι το τέλος της αγωγής. *Δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT:* Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ενδελεχρή μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η τεριφλουνομίδη σε μέγιστο συγκέντρωση σταθερής κατάσταση δεν έδειξε δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT 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 ανώτατο όριο του 90% CI να βρίσκεται στα 6,45 ms. *Επίδραση στη λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων:* Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μια κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του φωσφόρου 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 ημερησίες δόσεις τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg σε ασθενείς με ΥΠΣ. Συνολικά 1088 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TEMSO να λάβουν 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 εισόδου τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,5 στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού στη μελέτη ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (91,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (4,7%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (3,9%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4 με 36,2% των ασθενών να έχουν βλάβες που προσαμβάνουν γαδολίνιο κατά την έναρξη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50· 249 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά 1169 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) τεριφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n= 389) για μεταβατικό διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδου τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,5 στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού στη μελέτη ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (97,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (0,8%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (1,7%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4. Βλάβες που προσαμβάνουν γαδολίνιο κατά την αρχική αξιολόγηση: χωρίς δευτερογενή. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50 ασθενείς (25,5%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,0 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (67,2%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Κύρια Αποτελέσματα (για την εγκεκριμένη δόση, πληθυσμός ITT)				
N	Μελέτη TEMSO		Μελέτη TOWER	
	Τεριφλουνομίδη 14 mg 358	Εικονικό φάρμακο 363	Τεριφλουνομίδη 14 mg 370	Εικονικό φάρμακο 388
<b>Κλινικές Εκβάσεις</b>				
Επισημοποιημένο ποσοστό υποτροπών	0,37	0,54	0,32	0,50
Διαφορά κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Ελεύθεροι υποτροπών εβδομάδα 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Λόγος κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Λόγος κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Λόγος κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
<b>Τελικά σημεία MRI</b>				
Μεταβολή στο BOD <sup>(1)</sup> εβδομάδα 108 <sup>(1)</sup>	0,72	2,21		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	67%***			
Μέσος Αριθμός βλαβών που προσαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	1,18		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI <sub>95%</sub> )	-0,80 (-1,20, -0,39)****		Δεν μετρήθηκε	
Αριθμός μονοδικών ενεργών βλαβών/απεικόνιση	0,75	2,46		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI <sub>95%</sub> )	69%, (59% 77%)****			
**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο (1) BOD: φορτίο νόσου: συνολικός όγκος βλαβών (υπόπυκνες στις T2 και T1) σε ml				

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου: Παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές και το χρόνο έως την 3μηνη διατηρούμενη εξέλιξη της αναπηρίας σε μια υποομάδα ασθενών στην TEMSO (n=127) με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μια ή περισσότερες βλάβες που προσαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εκκεφαίου. 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 υπόπυκνες βλάβες στις T2 σε MRI κranίου ή τουλάχιστον 1 βλάβη που

προσλαμβάνει 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 άπας ημερήσιες δόσεις τερπιφλουνομιδής 7 mg και 14 mg για έως και 108 εβδομάδες σε ασθενείς με ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο απομεινωμένης (μέσος όρος ηλικίας 32,1 έτη). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ενός δεύτερου κλινικού επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) τερπιφλουνομιδής ή εικονικό φάρμακο (n=197). Ο κίνδυνος για ένα δεύτερο κλινικό επεισόδιο σε διάστημα 2 ετών ήταν 35,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 24,0% στην ομάδα της τερπιφλουνομιδής 14 mg (ηλικιακό κίνδυνος: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης TOPIC επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της τερπιφλουνομιδής στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) (περιλαμβανομένης και της αρχόμενης RRMS με πρώτο κλινικό απομεινωτικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο). Η αποτελεσματικότητα της τερπιφλουνομιδής συγκρίθηκε με αυτή της υποδόριας ιντερφερόνης β-1a (στη συνιστώμενη 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, όπου από τα δύο προηγείται χρονικά) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τερπιφλουνομιδής 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 τερπιφλουνομιδή 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την ιντερφερόνη β1a ως προς το πρωτεύον 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% (τερπιφλουνομιδή 14 mg έναντι ιντερφερόνης β-1a, p=0,595). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας από τη γέννησή τους έως μικρότερα των 10 ετών στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες στην παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πολλαπλή σκλήρυνση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** **Απορρόφηση:** Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τερπιφλουνομιδής, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%). Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τερπιφλουνομιδής. Σύμφωνα με τις μέσες 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 κατάστασης προσεγγίζεται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης] και ο εκτιμώμενος λόγος άθροισης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον. **Κατανάλυση:** Η τερπιφλουνομιδή δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκωματίνη και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l μετά από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Ωστόσο, αυτό αποτελεί πιθανότατα υποεκτίμηση, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανομή στα όργανα αρουραίων. **Βιομετασχηματισμός:** Η τερπιφλουνομιδή μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τερπιφλουνομιδής είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξειδωση. Οι δευτερεύουσες οδοί είναι η οξειδωση, η N-ακετυλίωση και η σύζευξη με θειικά. **Αποβολή:** Η τερπιφλουνομιδή απεκκρίνεται στη γαστρεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν και πιθανότατα με άμεση έκκριση. Η τερπιφλουνομιδή είναι ένα υποστρώμα του μεταφορέα εκροής 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 χολεστυραμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένων πρβλεψών της φαρμακοκινητικής παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της τερπιφλουνομιδής 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 κθάραση της τερπιφλουνομιδής είναι 30,5 ml/h. **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης:** Χολεστυραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της τερπιφλουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις τερπιφλουνομιδής που μετρήθηκαν στο πλαίσιο μιας διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τερπιφλουνομιδής με 8 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με τερπιφλουνομιδή κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τερπιφλουνομιδής, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκεντρώσεων τερπιφλουνομιδής στο πλάσμα και με τη χολεστυραμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της τερπιφλουνομιδής και τη χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκέντρωση τερπιφλουνομιδής 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 χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολεστυραμίνης 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 τερπιφλουνομιδής στο πλάσμα). **Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα:** Η ουστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση τερπιφλουνομιδής 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 τερπιφλουνομιδής. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η τερπιφλουνομιδή 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 τερπιφλουνομιδής. 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 τερπιφλουνομιδής σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους για διάστημα 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα, έδειξε ότι η τοξικότητα εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των οστών, στα λεμφοειδή όργανα, στη στοματική κοιλότητα/γαστρεντερική οδό, στα αναπαραγωγικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης στα ερυθροκύτταρα. Αναμια, μειωμένοι αριθμοί αιμοπεταλίων και επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκοπενία, λεμφοπενία και δευτερογενείς λοιμώξεις, συσχετίστηκαν με τις επιδράσεις στο μυελό των οστών ή/και στα λεμφοειδή όργανα. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις αντανακλών τον βασικό τρόπο δράσης της ουσίας (αναστολή των διαιρούμενων κυττάρων). Τα ζώα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον άνθρωπο στη φαρμακολογία, επομένως και στην τοξικότητα της

τερπιφλουνομιδής. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο. Η τερπιφλουνομιδή δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* θεωρήθηκε έμμεση επίδραση οφειλόμενη στην ανομοιογένεια της δεξαμενής νουκλεοτιδίων που προκύπτει από τη φαρμακολογία της αναστολής της DHO-DH. Ο ελάσσων μεταβολίτης TFMA (4-τριφθορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε μεταλλαξιογένεση και κλαστογένεση *in vitro* αλλά όχι *in vivo*. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκτινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς. Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε στους αρουραίους, παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της τερπιφλουνομιδής στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Δεν υπήρξαν εξωτερικές δυσπλασίες στους απογόνους αρσενικών αρουραίων στους οποίους είχε χορηγηθεί τερπιφλουνομιδή πριν από το ζευγάρωμα με θηλυκούς αρουραίους που δεν είχαν λάβει την ουσία. Η τερπιφλουνομιδή ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις που εμπίπτουν στο θεραπευτικό εύρος τιμών για τον άνθρωπο. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους παρατηρήθηκαν επίσης όταν η τερπιφλουνομιδή χορηγήθηκε σε έγκυους αρουραίους κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της θεραπείας με τερπιφλουνομιδή 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 τερπιφλουνομιδής από το στόματος.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου

- λακτόζη μονοϋδρική
- άμυλο αραβοσίτου
- κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
- άμυλο καρβοξυμεθυλωμένου νατρίου (τύπου A)
- υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- μαγνήσιο στεατικό
- υπρομελλόζη
- τιτανίου διοξειδίου (E171)
- τάλκης
- πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
- λάκα αργιλίου ινδοκαοκαμινίου (E132)

#### Επικάλυψη δισκίου

### 6.2 Ασυμβατότητες Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής 3 χρόνια

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

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

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε χρησιμοποιητό φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τύπους 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/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Οκτώβριος 2015

Λανική τιμή 836,72€

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

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



# Αθόρυβη ΔΥΝΑΜΗ

Για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα  
διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

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

SANOFI GENZYME 

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

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις προηγούμενες σελίδες του εντύπου