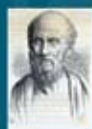


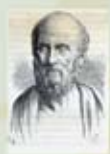


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ (ΕΛ.Ε.ΒΕ.ΘΕ.Ν.Α.)
 GREEK SOCIETY OPTIMIZING the TREATMENT of NEUROLOGICAL DISEASES
 GRIECHISCHE GESELLSCHAFT zur OPTIMIERUNG der BEHANDLUNG
 NEUROLOGISCHER KRANKHEITEN



4^ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ “ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΣΥΝΑΦΗ ΠΕΔΙΑ”

με Πανελλήνια και Διεθνή συμμετοχή



**20 - 22
 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2016**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
 The Met Hotel**

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ:



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
 ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
 Α.Π.Θ.



Γ' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
 Γ.Ν. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»



**ΤΕΛΙΚΟ
 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ**

ΚΑΝΕΙ ΠΡΑΞΗ ΤΗΝ ΥΠΟΣΧΕΣΗ

για αλλαγή στην εικόνα της πολλαπλής σκλήρυνσης²



ΝΕΑ δεδομένα **5** ετών²

- > Υπεροχή έναντι IFNB-1a SC στα 2 χρόνια*¹
- > Απελευθερώνει με διάρκεια από τη δραστηριότητα της νόσου²

85% ελεύθεροι υποτροπών²

76% χωρίς εξέλιξη αναπηρίας²

43% βελτίωσαν την προϋπάρχουσα αναπηρία²

SANOFI GENZYME 

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{iv}

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

*Υπεροχή έναντι 6-1a 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.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ	4
ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ	5
ΚΥΡΙΑ ΘΕΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ	5
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΤΕΛΕΤΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ	6
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	7-14
ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ	15-18
ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ	21-30
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ	31-33
ΚΑΤΟΨΗ	37
ΕΚΘΕΤΕΣ	37
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	38
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ	39-40

Θεσσαλονίκη, Οκτώβριος 2016

Αγαπητοί/ές Συνάδελφοι,

το 4^ο Ιατρικό Συνέδριο με θέμα «**ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΣΥΝΑΦΗ ΠΕΔΙΑ**» με Πανελλήνια και Διεθνή Συμμετοχή, που διοργανώνεται από την Ελληνική Εταιρεία Βελτιστοποίησης της Θεραπείας των Νευρολογικών Ασθενειών (ΕΛ.Ε.ΒΕ.ΘΕ.Ν.Α.) θα διεξαχθεί από τις **20 έως τις 22 Οκτωβρίου 2016** στο συνεδριακό κέντρο του Ξενοδοχείου «**THE MET HOTEL**» στη Θεσσαλονίκη.

Στο Συνέδριο αυτό - στην προσπάθεια της προώθησης των **πλέον σύγχρονων αλλά και ταυτόχρονα πρακτικών γνώσεων** - θα παρουσιαστούν και θα αναλυθούν οι πρόοδοι που επιτελέστηκαν, που πραγματοποιούνται και υπάρχει δικαιολογημένη αισιοδοξία ότι θα συνεχίσουν να πραγματώνονται και στο μέλλον, στους τομείς της **Διάγνωσης** και της **Θεραπείας** σχετικά με τις **Παθήσεις της Νευρολογίας και των Συναφών Πεδίων**.

Και το 4^ο Συνέδριο έχει σκοπό να εξιχνιάσει, να διευκρινίσει και να απαντήσει σε ερωτήματα, απορίες και αμφιβολίες που προκύπτουν από την κατακλυσμαία πληροφόρηση, κυρίως δια των ηλεκτρονικών μέσων και λιγότερο δια των παραδοσιακών ιατρικών και μη περιοδικών, που καταλήγουν συνήθως σε αντικρουόμενα συμπεράσματα και τροφοδοτούν καθημερινά τα ευήκοα ώτα των ασθενών (και ενίοτε και ορισμένων ιατρών) με αστήρικτες ελπίδες, αλλά και αδικαιολόγητα εκμηδενιστικές εκτιμήσεις.

Ιδιαίτερη βαρύτητα θα δοθεί στη διάγνωση, τη διαφορική διάγνωση και την αντιμετώπιση των **Απομυελινωτικών νοσημάτων**, την **Επιληψία**, των **Αγγειακών νοσημάτων του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού**, τα **Εξωπυραμιδικά νοσήματα**, τη **Νόσο του Alzheimer** και των άλλων **Εκφυλιστικών διεργασιών του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού**, την **Ψυχωσική σημειολογία των οργανικών βλαβών**, των **βλαβών του Περιφερικού νευρικού συστήματος** (πιέσεις, βλάβες, φλεγμονές, ανοσοποιητικές, ενδοκρινικές και γενικότερα μεταβολικές διαταραχές), τις παθήσεις από ιούς, καθώς και στην **Αλληλεξάρτηση** και την **αλληλεπίδραση των Νευρολογικών με άλλα Ιατρικά νοσήματα**.

Το Συνέδριο απευθύνεται όχι μόνο στους Νευρολόγους, αλλά και σε όλους τους Ιατρούς και η συμμετοχή υπολογίζεται στους 500 συνέδρους.

Με φιλικούς συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Ο Πρόεδρος του Συνεδρίου



Νικόλαος Δ. Βλαϊκίδης
Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Βλαϊκίδης Νικόλαος

Μέλη: Αγγελόπουλος Π. Καραπαναγιωτίδης Θ. Παπαδημητρίου Α.
Αργυροπούλου Ο. Κιμισκίδης Β. Παπαθανασόπουλος Π.
Αρναούτογλου Μ. Κονιτσιώτης Σ. Πιπερίδου Χ.
Βαδικόλιας Κ. Μαυρομάτης Ι. Σταμπούλης Ε.
Γρηγοριάδης Ν. Μήτσιας Π. Στεφανής Α.
Ηλιόπουλος Ι. Μησικώστας Δ. Τέγος Θ.
Ιωαννίδης Π. Μποσταντζοπούλου Σ. Τσιβγούλης Γ.
Κάζης Δ. Νηματούδης Ι. Χατζηγεωργίου Γ.
Καρακώστας Δ. Παπαγιαννόπουλος Σ. Ωρολογάς Α.

ΕΠΙΤΙΜΑ ΜΕΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Αμπατζόγλου Γ. Ιακωβίδης Α. Μπαλογιάννης Σ. Τσονίδης Χ.
Αρτέμης Ν. Ιεροδιακόνου Χ. Μυλωνάς Ι. Φέκας Α.
Γιώβος Ι. Κάζης Α. Πολυζωίδης Κ. Φωκάς Κ.
Γκιουζέπας Ι. Καραβάτος Α. Σελβιαρίδης Π.
Ζεμπεκάκης Π. Καρλοβασίτου Α. Ταρλατζής Β.
Ζηλίκης Ν. Λογοθέτης Ι. Τάσκος Ν.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αμοιρίδης Γ. Καπάκη Ε. Μαυρομάτης Ι. Παπαδημητρίου Α.
Αργυροπούλου Ο. Καρακώστας Δ. Μήτσιας Π. Πιπερίδου Χ.
Αρναούτογλου Μ. Καρλοβασίτου Α. Μησικώστας Δ. Σταμπούλης Ε.
Βαδικόλιας Κ. Κιμισκίδης Β. Μπαλογιάννης Σ. Στεφανής Α.
Γαρούφαλλος Γ. Κονιτσιώτης Σ. Μποσταντζοπούλου Σ. Τσονίδης Χ.
Γρηγοριάδης Ν. Κωνσταντινίδης Θ. Νηματούδης Ι. Φωκάς Κ.
Διβάνογλου Δ. Κώστα Α. Παπαγιαννόπουλος Σ. Χατζηγεωργίου Γ.
Ηλιόπουλος Ι. Κώστα Β. Παπαδόπουλος Δ. Ωρολογάς Α.
Κάζης Δ. Λιάκος Π. Παπαθανασόπουλος Π.

ΘΕΜΑΤΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

- Απομυελινωτικές παθήσεις
- Εξωπυραμιδικά και άλλες κινητικές διαταραχές
- Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
- Επεισόδια απώλειας συνείδησης - Επιληψία
- Εκφυλιστικές παθήσεις του ΚΝΣ
- Ζάλη - Ίλιγγος - Αστάθεια βάδισης - Αταξικές διαταραχές
- Αγγειακές παθήσεις του νωτιαίου μυελού
- Συγχυτική - Διεγερτική κατάσταση - Κώμα - Εγκεφαλικός θάνατος
- Ανώτερες φλοιικές λειτουργίες - Άνοια
- Φλεγμονές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού
- Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση
- Διαταραχές της κυκλοφορίας του ΕΝΥ
- Ενδοκρανιακοί όγκοι
- Παρανεοπλασματικές παθήσεις
- Τραυματικές παθήσεις του ΝΣ
- Μεταβολικές διαταραχές
- Τοξικές παθήσεις
- Πολυνευροπάθειες
- Βλάβες εγκεφαλικών νευρών
- Παθήσεις ριζών, πλεγμάτων και περιφερικών νευρών
- Παθήσεις περιφερικού νευρώνα - Νόσος κινητικού νευρώνα
- Παθήσεις του αυτονόμου νευρικού συστήματος
- Νευροπαθητικός πόνος
- Κεφαλαλγία και Προσωπαλγία
- Παθήσεις μυών - Μυοπάθειες, μυσθένεια
- Παθήσεις προκαλούμενες από στέρηση ή υπερχορήγηση βιταμινών
- Νευροορθοπαιδικές παθήσεις
- Επείγουσα νευρολογική αντιμετώπιση
- Νευροψυχοφαρμακολογία
- Καρδιονευρολογία
- Νευροανοσολογία
- Ψυχικές διαταραχές σε νευρολογικά νοσήματα
- Νευρολογικές εκδηλώσεις σε ψυχιατρικά νοσήματα
- Λειτουργικές διαταραχές του νευρικού συστήματος αδιευκρίνιστης αιτιολογίας
- Νευροφυσιολογικός έλεγχος, απεικόνιση, υπέρηχοι
- Νευρολογικές εκδηλώσεις ψυχικών νοσημάτων
- Ψυχικές εκδηλώσεις νευρολογικών νοσημάτων
- Οργανικά Ψυχοσύνδρομα

ΠΡΟΣΦΩΝΗΣΕΙΣ - ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ

Ν. Δ. Βλαϊκίδης Πρόεδρος του Συνεδρίου
Ι. Διακογιάννης Δ/ντής Τομέα Νευροεπιστημών, Καθηγητής Ψυχιατρικής Α.Π.Θ.

ΚΗΡΥΞΗ ΕΝΑΡΞΗΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΤΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Π. Αργυροπούλου-Πατάκα
Αναπληρώτρια Πρύτανη Ανθρώπινων Πόρων
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Α.Π.Θ., Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας
Γ.Ν. "Γ. Παπανικολάου", Θεσσαλονίκη

ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΟΜΙΛΙΑ

18.30-19.30

Η αντίληψις του Είναι του ανθρώπινου προσώπου εις την εποχήν της παγκοσμιοποιήσεως

Σ. Ι. Μπαλογιάννης
Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.

ΔΕΞΙΩΣΗ ΥΠΟΔΟΧΗΣ



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΕΜΠΤΗ 20 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2016

13.00 - 14.00 ΕΓΓΡΑΦΕΣ - ΥΠΟΔΟΧΗ

14.00 - 15.40 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

“ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ στα ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ του ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ”

Πρόεδροι: Π. Μήτσιας, Δ. Καρακώστας

Νεώτερα Δεδομένα στην αντιμετώπιση των ασθενών με κρυπτογενή εγκεφαλικά έμφρακτα

Θ. Καραπαναγιωτίδης

Παροδικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο: Έγκαιρη Διάγνωση και Βέλτιστη Αντιμετώπιση
Γ. Τσιβγούλης

Η θέση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο:
παλαιά και νέα δεδομένα

Θ. Τέγος

Η αντιμετώπιση του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου το 2016
Π. Μήτσιας

15.40 - 16.10 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ

16.10 - 16.35: ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδροι: Ο. Αργυροπούλου, Ν. Βλαϊκίδης

Η σύγχρονη αντιμετώπιση της καρωτιδικής αρτηριοσκληρωτικής νόσου
Π. Μήτσιας

16.35 - 17.00 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδροι: Α. Ωρολογάς, Σ. Μποσταντζοπούλου

Συνθετικές ψυχοδραστικές ουσίες και επιπτώσεις τους στο ΚΝΣ
Ι. Διακογιάννης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

17.00 - 18.30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

“ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ: ΠΑΡΕΛΘΟΝ, ΠΑΡΟΝ και ΔΙΚΑΙΟΛΟΓΗΜΕΝΗ ΑΙΣΙΟΔΟΞΙΑ για ΣΥΝΕΧΗ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ”

Πρόεδροι: Ι. Μαυρομάτης, Σ. Μποσταντζοπούλου

Συνομιλητές (και με το Ακροατήριο): Σ. Μποσταντζοπούλου, Ν. Τάσκος, Α. Κάζης, Ν. Βλαϊκίδης

18.30 - 19.30 ΤΕΛΕΤΗ ΕΝΑΡΞΗΣ

ΠΡΟΣΦΩΝΗΣΕΙΣ

ΕΝΑΡΞΗ του ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ: ΑΝΤΙΠΡΥΤΑΝΗΣ: Π. ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ-ΠΑΤΑΚΑ

ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΟΜΙΛΙΑ

Πρόεδροι: Π. Αργυροπούλου-Πατάκα, Ν. Βλαϊκίδης

Η αντίληψις του Είναι του ανθρωπίνου προσώπου εις την εποχήν της παγκοσμιοποιήσεως

Σ. Ι. Μπαλογιάννης

19.30 ΔΕΞΙΩΣΗ ΥΠΟΔΟΧΗΣ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 21 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2016

09.00 - 10.40 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

“ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ στα ΑΝΟΪΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ”

Πρόεδροι: Σ. Ι. Μπαλογιάννης, Ε. Καπάκη

Άτυπες μορφές της νόσου του Alzheimer
Π. Ιωαννίδης

Το Φάσμα: Μετωποκροταφική εκφύλιση και Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση
Ε. Καπάκη

Ο ρόλος των μιτοχονδρίων εις την παθογένειαν της νόσου του Alzheimer
Σ. Ι. Μπαλογιάννης

ΜΗ-Alzheimer Άνοιες. Θεραπευτική αντιμετώπιση
Β. Κώστα

10.40 - 11.10 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ

(με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας *Genesis Pharma S.A.*)

11.10 - 13.00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

“ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ στην ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ“

Πρόεδροι: Δ. Μητσικώστας, Θ. Κωνσταντινίδης

Νεώτερες Εξελίξεις στο φάσμα της κεφαλαλγίας
Δ. Μητσικώστας

Σύνδρομο Κεφαλαλγίας μετά από Κακώσεις της ΑΜΣΣ
Ν. Βλαϊκίδης

Η Συμβολή της κλινικής Νευροφυσιολογίας στη Διάγνωση και τη Θεραπεία της
Ημικρανίας
Θ. Κωνσταντινίδης

Θεραπεία της ημικρανίας: από την κλασσική φαρμακοθεραπεία στα μονοκλωνικά
αντισώματα
Μ. Βικελής

Κεφαλαλγία και Κατάθλιψη
Α. Κώνστα

13.00 - 14.40 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

“ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ, ΡΙΖΩΝ, ΠΛΕΓΜΑΤΩΝ και ΝΕΥΡΩΝ”

Πρόεδροι: Ε. Σταμπουλής, Σ. Παπαγιαννόπουλος

Παρανεοπλασματικές Νευροπάθειες
Ε. Σταμπουλής

Στοχευμένη Νευροφυσιολογική Διερεύνηση στη Νόσο του Κινητικού Νευρώνα
Μ. Αρναούτογλου

Νεώτερα Δεδομένα για την ακριβή Διάγνωση της «Μυασθένειας» και την
Αντιμετώπιση της Μυασθενικής κρίσης
Σ. Παπαγιαννόπουλος

Νευροχειρουργική αντιμετώπιση των όγκων του Νωτιαίου Σωλήνα
Χ. Τσονίδης

14.40 - 15.00: ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδροι: Α. Ιακωβίδης, Κ. Φωκάς

Τα τελευταίας γενεάς αντιψυχωσικά φάρμακα (Προσδοκίες και Πραγματικότητα)
Ι. Νηματούδης

15.00 - 16.30 ΕΛΑΦΡΟ ΓΕΥΜΑ

16.30 - 17.00 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ

Πρόεδροι: Δ. Κάζης, Σ. Παπαγιαννόπουλος

17.00 - 17.30 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδροι: Ο. Αργυροπούλου, Α. Κάζης

Αντιμετώπιση Ενδοκρανιακών Ανευρυσμάτων: «Clip or Coil?»
Κ. Πολυζωίδης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

17.30 - 18.00 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδροι: Γ. Χατζηγεωργίου, Δ. Κάζης

Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός: Νεώτερες Εξελίξεις
Β. Κιμισκίδης

18.00 - 18.30 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδροι: Κ. Πολυζωίδης, Β. Κιμισκίδης

Κλινικοεργαστηριακή Διερεύνηση Μεταβολικών Μυοπαθειών και Μιτοχονδριακών Εγκεφαλομυοπαθειών
Γ. Χατζηγεωργίου

18.30 - 19.00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ

(με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας Sanofi Genzyme)

19.00 - 21.00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

“ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ στα ΕΞΩΠΥΡΑΜΙΔΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ”

Πρόεδροι: Λ. Στεφανής, Σ. Μποσταντζοπούλου

Διάγνωση και Θεραπεία της Δυστονίας
Μ. Αρναούτογλου

Διαταραχή του ελέγχου των Παρορμήσεων στη νόσο του Parkinson
Σ. Κονιτσιώτης

Μετακινούμενη εικόνα της άνοιας με σωμάτια Lewy
Λ. Στεφανής

Βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αγωγής στη Νόσο του Parkinson
Π. Στάθης

Σπάνια εξωπυραμидικά σύνδρομα: Σημαίνοντα Διαγνωστικά Νευροπαθολογικά Ευρήματα
Σ. Ι. Μπαλογιάννης

ΣΑΒΒΑΤΟ 22 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2016

09.00 - 10.40 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

“ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ στην ΕΠΙΛΗΨΙΑ”

Πρόεδροι: Β. Κιμισκίδης, Δ. Κάζης

Πρόοδοι στην αντιμετώπιση του συνδρόμου West
Α. Galanopoulou

Η συνοσηρότητα της επιληψίας
Β. Κιμισκίδης

Το ΗΕΓ στους όγκους του Εγκεφάλου
Π. Αγγελόπουλος

Η διαγνωστική αξία των περιοδικών εκφορτίσεων στο ΗΕΓ
Δ. Κάζης

10.40 - 11.20 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδροι: Σ. Μποστταντζοπούλου, Ν. Βλαϊκίδης

New perspectives in MS therapy - from immunomodulation to repair
H.-P. Hartung

11.20 - 11.50 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ

(με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.)

11.50 - 13.00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

“ΑΛΛΗΛΟΕΠΙΚΑΛΥΨΕΙΣ με τη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ”

Πρόεδροι: Π. Ζεμπεκάκης, Χ. Τσονίδης

Νευροχειρουργική αντιμετώπιση των όγκων του Εγκεφάλου
Χ. Τσονίδης

Απόψεις και προβληματισμοί για τον Εγκεφαλικό Θάνατο
Ν. Τάσκος

Η Αρτηριακή Υπέρταση και η Επιβάρυνση στο Νευρικό σύστημα
Π. Ζεμπεκάκης

13.00 - 15.00 ΕΛΑΦΡΟ ΓΕΥΜΑ

15.00 -18.00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

“ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ στην ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ”

Πρόεδροι: Ν. Γρηγοριάδης, Ν. Βλαϊκίδης

Ο ρόλος των Τ-Λεμφοκυττάρων στην Πολλαπλή Σκλήρυνση
Δ. Παπαδόπουλος

Ο ρόλος των Β-Λεμφοκυττάρων στην Πολλαπλή Σκλήρυνση
Ν. Γρηγοριάδης

Οπισθοβολβική Νευρίτιδα (ON), Οπτική Νευρομυελίτιδα Devic (NMO) και Φάσμα
Οπτικής Νευρομυελίτιδας (NMOSD)
Ν. Βλαϊκίδης

Διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση
Ι. Ηλιόπουλος

Το OCT στη διάγνωση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης
Α. Κοσκοσάς

Η Μαγνητική Φασματοσκοπία (MRS) στην πολλαπλή σκλήρυνση
Ε. Τσατσαλή-Φόρογλου

Παθολογικά κλάσματα ολιγοκλωνικών ανοσοσφαιρινών IgG στο ENY ασθενών με
Πολλαπλή Σκλήρυνση
Π. Λιάκος

18.00 - 19.00 ΤΙ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΞΕΧΑΣΟΥΜΕ: ΕΥΧΑΡΙΣΤΕΣ και ΔΥΣΑΡΕΣΤΕΣ
ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ και ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΕΙΣ

Πρόεδροι: Σ. Μποστταντζοπούλου, Ν. Βλαϊκίδης

19.00 ΛΗΞΗ του ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ



ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ

- Galanopoulou A.** Professor of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, N.Y., USA
- Hartung H.-P.** MD FRCP, Professor and Chairman, Department of Neurology, Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany
- Αγγελόπουλος Π.** Νευρολόγος, Δ/ντής ΕΣΥ, Γ' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη
- Αργυροπούλου Ο.** Αν. Καθηγήτρια Νευρολογίας Α.Π.Θ., Γ' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη
- Αργυροπούλου-Πατάκα Π.** Αν. Πρύτανη Ανθρώπινων Πόρων, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Α.Π.Θ., Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη
- Αρναούτογλου Μ.** Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας Α.Π.Θ., Α' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
- Βικελής Μ.** Νευρολόγος, MSc, PhD, Αθήνα
- Βλαϊκίδης Ν.** Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.
- Γρηγοριάδης Ν.** Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Δ/ντής Β' Νευρολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
- Διακογιάννης Ι.** Δ/ντής Τομέα Νευροεπιστημών, Καθηγητής Ψυχιατρικής Α.Π.Θ., Γ' Ψυχιατρική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
- Ζεμπεκάκης Π.** Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ., Δ/ντής Α' Παθολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
- Ηλιόπουλος Ι.** Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Νοσ. Αλεξανδρούπολης
- Ιακωβίδης Α.** Ομ. Καθηγητής Ψυχιατρικής Α.Π.Θ.
- Ιωαννίδης Π.** Επ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Β' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
- Κάζης Δ.** Επ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Γ' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη
- Κάζης Α.** Ομ. Καθηγητή Νευρολογίας Α.Π.Θ., τέως Αντιπρύτανη
- Καπάκη Ε.** Καθηγήτρια Νευρολογίας-Νευροχημείας Ε.Κ.Π.Α., Τμήμα Νοητικών και Κινητικών Διαταραχών, Μονάδα Νευροχημείας, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Καρακώστας Δ.	Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.
Καραπαναγιωτίδης Θ.	Επ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Β' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
Κιμισκίδης Β.	Αν. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Δ/ντής Εργαστηρίου Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
Κονιτσιώτης Σ.	Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Κοσκοσάς Α.	Χειρουργός-Οφθαλμίατρος, Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Οφθαλμολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
Κώνστα Α.	Επ. Καθηγήτρια Α.Π.Θ., Α' Ψυχιατρική Κλινική, Γ.Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
Κωνσταντινίδης Θ.	Δρ. Νευρολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Αθήνα
Κώστα Β.	Καθηγήτρια Νευρολογίας Α.Π.Θ., Α' Νευρολογική Κλινική Υπεύθυνη του Ιατρείου Διαταραχών Μνήμης και Νόσου Alzheimer, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
Λιάκος Π.	Επ. Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Μαυρομάτης Ι.	Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.
Μήτσιας Π.	Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Δ/ντής Νευρολογικής Κλινικής, ΠΑΓΝΗ
Μητσικώστας Δ.	Αν. Καθηγητής Νευρολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Μπαλογιάννης Σ. Ι.	Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.
Μποστταντζοπούλου Σ.	Καθηγήτρια Νευρολογίας Α.Π.Θ., Δ/ντρια Γ' Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη
Νηματούδης Ι.	Καθηγητής Ψυχιατρικής Α.Π.Θ., Δ/ντής Γ' Ψυχιατρικής Κλινικής, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
Παπαγιαννόπουλος Σ.	Επ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Γ' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη
Παπαδόπουλος Δ.	Νευρολόγος - Νευροανοσολόγος, Δ/ντής Νευρολογικού Τμήματος και Υπεύθυνος Ιατρείου Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Ιατρικό Κέντρο Παλαιού Φαλήρου
Πολυζωίδης Κ.	Ομ. Καθηγητής Νευροχειρουργικής Α.Π.Θ.

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ

- Στάθης Π.** Νευρολόγος, Δ/ντής Νευρολογικού Τμήματος, Νοσοκομείο Mediteranneo
- Σταμπουλής Ε.** Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας, Αθήνα
- Στεφανής Λ.** Καθηγητής Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α., Δ/ντής Β' Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Αττικό», Αθήνα
- Τάσκος Ν.** Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.
- Τέγος Θ.** Επ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Α' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
- Τσατσαλή-Φόρογλου Ε.** Δρ. Ακτινολογίας Α.Π.Θ., Μετεκπαίδευση Νευροακτινολογίας
- Τσιβγούλης Γ.** Αν. Καθηγητής Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
- Τσονίδης Χ.** Καθηγητής Νευροχειρουργικής Α.Π.Θ., Δ/ντής Β' Νευροχειρουργικής Κλινικής, Γ.Ν. «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη
- Φωκάς Κ.** Καθηγητής Ψυχιατρικής Α.Π.Θ., Δ/ντής Α' Ψυχιατρικής Κλινικής, Γ.Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκης
- Χατζηγεωργίου Γ.** Καθηγητής Νευρολογίας, Δ/ντής Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Ωρολογάς Α.** Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Δ/ντής Α' Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

ΕΠΑΝΑΣΧΕΔΙΑΖΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΕΠΑΝΑΚΑΘΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

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

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



PLG-42/04/2016

Βιβλιογραφία:

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Plegridy
2. Tramacere 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 57 & 58 του εντύπου Περατέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

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

 **GENESIS**
pharma

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

 **Biogen**

BETAFERON®

Use first, start strong,
for benefits that last*



L GR MKT SM 06/2015 0205



 **BETAFERON®** 250 µg
INTERFERON BETA-1b

Βιβλιογραφικές Αναφορές:

*Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT.
Edan G, Kappos L, Montalbán X, et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Nov;85(11):1183-9*

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:
Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Γερμανία
Τοπικός αντιπρόσωπος του κατόχου άδειας κυκλοφορίας στην
Ελλάδα: Bayer Ελλάς ABEE, Σωρού 18-20, 151 25 Μαρούσι,
Τηλ: 2106187500, Fax: 2106187522
Τοπικός αντιπρόσωπος του κατόχου άδειας κυκλοφορίας στην
Κύπρο: Novagem Ltd, Τηλ: 00357 22483858
Τμήμα Επιστημονικής Ενημέρωσης
Τηλ.: +30210 6187742, Fax: +30210 6187522
Email: medinfo.gr.cy@bayer.com

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται στο εκθετήριο.



ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

ΡΟ.01

Η ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΩΣ ΠΙΘΑΝΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΝΟΙΑΣ

Μ. Σιδηροπούλου, Μ. Τσολάκη

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή-Σκοπός: Δεδομένα πρόσφατων μελετών δίνουν ενδείξεις για την εμπλοκή της κεφαλαλγίας ως παράγοντα κινδύνου στην εμφάνιση άνοιας. Σκοπός της δικής μας μελέτης είναι η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ κεφαλαλγίας και άνοιας, μέσω σύγκρισης των χαρακτηριστικών της εμφάνισης κεφαλαλγίας σε ομάδα ασθενών με νοητική διαταραχή και σε ομάδα υγιών ατόμων σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού.

Μέθοδος: Στην παρούσα επιδημιολογική μελέτη ασθενών-μαρτύρων συμμετείχαν 195 άτομα: (α) 83 ασθενείς από το εξωτερικό ιατρείο Μνήμης και Άνοιας του Νοσοκομείου «Γ. Παπανικολάου» και τη Μονάδα Αντιμετώπισης Προβλημάτων Νόσου Alzheimer “ΑΓΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ” στη Θεσσαλονίκη, μέσης ηλικίας $74,9 \pm 7,4$ ετών (εύρος 60-92 έτη) και (β) 112 φυσιολογικοί μάρτυρες, μέσης ηλικίας $73,6 \pm 8,4$ ετών (εύρος 60-91 έτη). Η συλλογή των στοιχείων έγινε με τη χρήση ειδικά διαμορφωμένου ερωτηματολογίου κεφαλαλγίας.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση κεφαλαλγίας και άνοιας [OR=1.88, 1.057-3.346, p=0,03]. Το ποσοστό των ασθενών με νοητική διαταραχή που είχαν ιστορικό κεφαλαλγίας ήταν 53% έναντι 37,5% του ποσοστού των μαρτύρων. Και στις δύο ομάδες, η πλειοψηφία των ασθενών με κεφαλαλγία ήταν γυναίκες με συχνότερη διάγνωση τις μη ημικρανιακές κεφαλαλγίες. Το προηγούμενο ιστορικό κεφαλαλγίας δεν απεδείχθη ότι σχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τα στάδια της άνοιας, όπως ορίζονται από την επίδοσή τους στη δοκιμασία MMSE. Επίσης στην ομάδα των ασθενών παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά έναρξης κεφαλαλγίας μετά το 50^ο έτος ηλικίας (31% έναντι 16% της ομάδας ελέγχου).

Συμπεράσματα: Τα δεδομένα της μελέτης συνηγορούν στο ότι η κεφαλαλγία, ειδικότερα μετά το 50^ο έτος ηλικίας στο ατομικό ιστορικό, μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας.

ΡΟ.02

ΥΠΟΞΕΙΑ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΧΟΡΕΙΑΣ ΤΟΥ HUNTINGTON ΣΕ ΤΡΕΙΣ ΔΙΑΔΟΧΙΚΕΣ ΓΕΝΕΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Κ. Κοντόκωστας¹, Γ. Μασούρη², Χ. Μουτάφη², Σ. Κοντόκωστας², Β. Φωτόπουλος²

¹Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείου Θείας Πρόνοιας «Παμμακάριστος»

²Κλινική «Ευεργετών» Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής «Δρομοκαϊτειο»

Εισαγωγή: Η χορεία του Huntington συνιστά κληρονομική νευροεκφυλιστική διαταραχή, χαρακτηριζόμενη από κινητικές εκδηλώσεις, γνωσιακή έκπτωση και σωρεία ψυχιατρικών συμπτωμάτων. Οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κυρίως διαταραχές συμπεριφοράς και καταθλιπτική συμπτωματολογία ενώ οι ψυχωτικές εκδηλώσεις είναι σπανιότερες με το ποσοστό εμφάνισής τους να κυμαίνεται μεταξύ 6-25% ανάλογα με τη μεθοδολογία των διαφόρων μελετών.

Σκοπός: Παρουσιάζουμε την περίπτωση νεαρού άρρενα ασθενούς με υποξέως εγκατεστημένα ψυχωτικά συμπτώματα ως πρώτη κλινική εκδήλωση νόσου Huntington. Ίδια κλινική πορεία αναφέρεται σε δύο άμεσους συγγενείς του ασθενούς.

Υλικό-Μέθοδος: Ο προαναφερθέντας ασθενής εισήχθη προς διερεύνηση παραληρητικών ιδεών δίωξης, συσχέτισης και αναφοράς καθώς και ακουστικών ψευδαισθήσεων, υποξείας εγκατάστασης. Το παθολογικό και ψυχιατρικό ατομικό αναμνηστικό αναφέρονταν ελεύθερα, ενώ από το οικογενειακό ιστορικό αναφέρονταν δύο πάσχοντες από χορεία του Huntington στις δύο προηγούμενες γενεές. Ο απεικονιστικός έλεγχος (CT και MRI εγκεφάλου), η εργαστηριακή διερεύνηση και ο νευροφυσιολογικός έλεγχος (ΗΕΓ) απέβη φυσιολογικός. Από την κλινική εκτίμηση και τη χρήση κλιμάκων διεπιστώθησαν θετικά, ψυχωτικά συμπτώματα καθώς και ήπια γνωσιακή έκπτωση ενώ η ANE ήταν φυσιολογική πλην σπάνιων ακουσίων κινήσεων αριστερού άνω άκρου. Υπό αλοπεριδόλη και ολανζαπίνη η συμπτωματολογία υφέθηκε. Λόγω του οικογενειακού ιστορικού και της επιθυμίας του ίδιου και των οικείων παραπέμφθηκε σε ειδικό κέντρο γενετικών νοσημάτων.

Αποτελέσματα-Συμπεράσματα: Ο γενετικός έλεγχος απέβη θετικός και ο ασθενής παρακολουθείται σε ειδικό κέντρο. Βάσει των περιγραφών και των ιατρικών αρχείων και οι δύο πάσχοντες πρόγονοι του ασθενούς είχαν παρουσιάσει αρχικά ψυχωτικόμορφες εκδηλώσεις και ελάχιστα κινητικά συμπτώματα επιτρέποντάς μας να υποθέσουμε σε συνδυασμό με δεδομένα της βιβλιογραφίας πιθανή ευαλωτότητα ορισμένων οικογενειών πασχόντων από κληρονομική χορεία στην εκδήλωση ψυχωτικών συμπτωμάτων.

ΡΟ.03

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΡΟΜΟΥ ΩΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΓΕΝΗ ΑΝΟΡΕΞΙΑ

Α. Δεμερτζή, Ε. Τσαμαδού, Β. Νταφούλης

Ψυχιατρική κλινική παιδιών και εφήβων Ιπποκράτειο Γ.Ν.Θ.

Εισαγωγή - Σκοπός: Αναφορά έφηβης 17 ετών με διάγνωση ΣΕΛ και νευρογενούς ανορεξίας υπό φαρμακευτική αγωγή και εμφάνιση περιστοματικού τρόμου.

Υλικό - Μέθοδος: Από το καλοκαίρι 2015 αναφέρεται σταδιακή απώλεια βάρους έντονη ενασχόληση με την διατροφή. Νοσηλεύτηκε στην παιδιατρική κλινική για διερεύνηση του πιθανού αυτοάνοσου νοσήματος. Έγινε έναρξη αγωγής με prezolon 6x1 και plaquenil. Λίγους μήνες μετά νοσηλεύτηκε στην παιδοψυχιατρική κλινική λόγω της συνεχιζόμενης απώλειας βάρους και της συναισθηματικής της κατάστασης. Κατά την διάρκεια της νοσηλείας της πέρα από ψυχοθεραπευτική αντιμετώπιση έγινε έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με φλουοξετίνη 20mg 1x1, αργότερα 1 1/2x1 και Αλπραζολάμη 0.5 0-1/2-1/2 Από τον εργαστηριακό έλεγχο (γενική αίματος και βιοχημικός έλεγχος) δεν προέκυψαν ιδιαίτερα ευρήματα ενώ ο ανοσολογικός έλεγχος έδειξε μικρή μείωση του συμπληρώματος C3.Κρίθηκε απαραίτητο η προσθήκη ολανζαπίνης 5mg 0-0-1 λόγω της έντονα διαστρεβλωμένης εικόνας σώματος. Παράλληλα έγινε έναρξη Azathioprine 50mg 1/2x1 και αυξήθηκε η πρεζολόνη σε 8x1. Κάποιες μέρες μετά ξεκίνησε περιστοματικός τρόμος ο οποίος παρουσιαζόταν κυρίως σε περιόδους άγχους αλλά και τρόμος άνω άκρων με συνοδό μικρή αστάθεια βάδισης. Αποφασίστηκε σταδιακή μείωση της πρεζολόνης και αύξηση της Azathioprine 50mg 0-1-1/2. Την ίδια περίοδο διακόπηκε σταδιακά και η αλπραζολάμη καθώς επίσης μειώθηκε και η δόση της ολανζαπίνης σε 2,5mg 1x1 και αυξήθηκε η δόση της φλουοξετίνης. Σταδιακά ο τρόμος μειώθηκε.

Αποτελέσματα- Συμπεράσματα: Ο ΣΕΛ έχει συχνά νευροψυχιατρική συμμετοχή. Υποθέτουμε ότι η νευρογενής ανορεξία μπορεί να είναι μία άλλη εκδήλωση των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων του λύκου. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η νευρογενής ανορεξία σε εφήβους με ΣΕΛ μπορεί να προκληθεί και από τα στεροειδή τα οποία προκαλούν αλλαγές στο σωματικό βάρος και στο σχήμα του σώματος.

PO.04

ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΣΥΝΕΧΗ ΕΣΤΙΑΚΗ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΔΙΑΧΥΤΗΣ ΓΛΟΙΩΜΑΤΩΣΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Γ. Κωνσταντινίδης, Θ. Τέγος, Α. Νικολαΐδου, Κ. Νώτας, Χ. Ξέρρας, Α. Ωρολογάς
Α' Νευρολογική Κλινική Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή: Η γλοιωμάτωση του εγκεφάλου (Gliomatosis Cerebri) είναι μια πρωτοπαθής διάχυτη διηθητική νεοπλασματική νόσος που εξ ορισμού περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις λοβούς του εγκεφάλου. Επεκτείνεται διηθητικά σεβόμενη ωστόσο τις φυσιολογικές ανατομικές δομές. Αναφέρουμε περιστατικό 67χρ άρρυνα ασθενή με δεύτερο επεισόδιο συνεχούς εστιακής επιληψίας σε διάστημα 6 μηνών ως πρώτη εκδήλωση διάχυτης γλοιωμάτωσης εγκεφάλου.

Παρουσίαση περιστατικού - Σκοπός: Άρρην ασθενής 67χρ, εμφανίζει οξείας έναρξης συνεχείς μυοκλονίες του αριστερού ημιμορίου προσώπου (Epileptia Parialis Continua). Αντιμετωπίστηκε με επιθετική αντιεπιληπτική και αποιδηματική αγωγή. Αναφέρεται παρόμοιο επεισόδιο προ εξαμήνου, το οποίο είχε αποδοθεί σε ερπητική λοίμωξη. Διαπιστώθηκε κλινικά σύγχυση και σημείο Babinski αριστερά. Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά παρατηρήθηκε καταγραφή συχνών παροξυσμικών εκφορτίσεων βραδένων κυμάτων δέλτα υψηλού δυναμικού στις δεξιές μετωποκροταφικές περιοχές με τάσεις επέκτασης στις σύστοιχες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου.

Υλικό και Μέθοδοι - Αποτελέσματα: Πραγματοποιήθηκε MRI εγκεφάλου όπου κατέδειξε εστίες υψηλού σήματος στις T2 και FLAIR ακολουθίες, μετωποκροταφικά δεξιά, με εστίες δακτυλιοειδούς εμπλουτισμού. Στην MR Spectroscopy, παρατηρήθηκε ελάττωση του επιπέδου του NAA και του λόγου Cho/Cr: 1,5, στις ίδιες περιοχές, ευρήματα συμβατά με διάχυτη διηθητική εξεργασία. Αρνητικός έλεγχος της Οσφύονωτιαίας Παρακέντησης, των VGKC και NMDA-R καθώς και ο ιολογικός έλεγχος. Νέα MRI εγκεφάλου 5 μήνες αργότερα καταδεικνύει εξέλιξη της νόσου. Η βιοψία εγκεφάλου αναδεικνύει διάχυτη γλοιωμάτωση αναπλαστικού τύπου, III βαθμού.

Συζήτηση - Συμπεράσματα: Τίθεται η διάγνωση της διάχυτης γλοιωμάτωσης εγκεφάλου. Ακτινολογικά εντός της διαφορικής διάγνωσης τίθεται η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, η ερπητική εγκεφαλίτιδα και το πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ. Τονίζεται η δυσκολία διάγνωσης της Gliomatosis Cerebri καθώς και η σπουδαιότητα της βιοψίας. Αναδεικνύεται η ανάγκη δημιουργίας διεθνούς μητρώου καταγραφής και έρευνας για την γλοιωμάτωση εγκεφάλου, με στόχο την καλύτερη αντιμετώπιση της.

ΡΟ.05

Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΘΑ ΜΠΟΡΟΥΣΕ ΝΑ ΞΑΝΑΓΡΑΦΕΙ: ΟΙ ΗΓΕΤΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΣΑΝ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΤΟΥΣ

Ε.-Π. Κούκη¹, Χ. Πρώιου², Θ. Καρβουναράκης³

¹Τμήμα Ψυχολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

²Τμήμα Εκπαιδευτικής και Κοινωνικής Αγωγής, Πανεπιστήμιο Μακεδονίας

³Τμήμα Διεθνών και Ευρωπαϊκών Σπουδών, Πανεπιστήμιο Μακεδονίας

Οι νευρολογικές παθήσεις μπορούν να επηρεάσουν την επικοινωνία ποικιλοτρόπως. Βλάβες σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου μπορούν να επηρεάσουν διάφορες εκφάνσεις της επικοινωνίας, όπως την πραγματολογία, την έκφραση ή την κατανόηση, συστατικά μέρη της προσοχής (π.χ., εργαζόμενη μνήμη), και την σαφήνεια στην άρθρωση. Αναμφίβολα, οι επικοινωνιακές δεξιότητες είναι σημαντικός παράγοντας για το κύρος ενός πολιτικού ηγέτη καθώς συμβάλλει στην επιτυχή επίλυση εσωτερικών και εξωτερικών ζητημάτων. Στην παρούσα εργασία, σκοπός είναι η διερεύνηση του αντίκτυπου που έχουν η διαταραγμένες επικοινωνιακές δεξιότητες στην πολιτική καριέρα σημαντικών πολιτικών ηγετών και ιστορικών προσώπων, και στην έκβαση των ιστορικών γεγονότων που ακολούθησαν. Χρησιμοποιήθηκαν ως πηγές περιοδικά νευροεπιστημών, καθώς και βιογραφίες των πολιτικών ηγετών. Αναφέρουμε αναλυτικά τις διαταραχές που επηρέασαν την επικοινωνία, χωρισμένες σε οξείες και νευροεκφυλιστικές. Καταλήξαμε σε πέντε περιπτώσεις οξείων (Thomas Woodrow Wilson, Clair Engle, Winston Churchill, Vladimir Lenin, and Dwight Eisenhower), και δύο περιπτώσεις νευροεκφυλιστικών νευρολογικών παθήσεων (Joseph Stalin και Paul von Hindenburg). Επίσης, μελετάται η περίπτωση του Franklin Roosevelt, ο οποίος έπασχε από οξεία και από νευροεκφυλιστική πάθηση. Είναι ενδιαφέρον ότι στις περισσότερες περιπτώσεις, οι δεξιότητες επικοινωνίας επηρέασαν αρνητικά την πολιτική σταδιοδρομία των ηγετών, αλλά, υπάρχουν εξαιρέσεις, όπως οι περιπτώσεις των Clair Engle και Dwight Eisenhower. Η ιστορική ανασκόπηση αυτή δείχνει πως οι νευρολογικές παθήσεις και οι δευτερογενείς τους επικοινωνιακές διαταραχές μπορούν όντως να επηρεάσουν το κύρος και τη λήψη αποφάσεων των ηγετών, αλλά ο τρόπος που θα διαχειριστούν την εικόνα του νευρολογικού ασθενή μπορεί να οδηγήσει σε θετικά αποτελέσματα.

ΡΟ.06

ΡΙΝΟΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΠΡΟΣΩΠΑΛΓΙΑΣ

Ι. Μυλωνάκης¹, Α. Δρύλλη², Γ. Ψιλοβασιλόπουλος¹, Γ. Μαρκογιαννάκης¹,
Γ. Χατζηγεωργίου¹, Χ. Κελέσης¹, Γ. Αρεάλης¹, Φ. Χατζηγεωργίου¹, Β. Βάρσος¹

¹Νευροχειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Α. Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο»

²ΩΡΛ Κλινική, Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης

Εισαγωγή: Η παροξυσμική διαξιφιστική προσωπαλγία διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή και αποτελεί διαφοροδιαγνωστική πρόκληση σε γυναίκες μέσης ηλικίας.

Σκοπός: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού ρινοοφθαλμικής νευραλγίας σε γυναίκα, μέσης ηλικίας, ως δευτεροπαθή διαξιφιστική προσωπαλγία.

Υλικό και Μέθοδοι: Γυναίκα, 50 ετών, προσέρχεται στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία της Νευροχειρουργικής Κλινικής του Γ.Ν.Α. Ε.Ε.Σ. αιτιώμενη διαλείπον διαξιφιστικό άλγος, εντοπιζόμενο στο δεξιό, άνω ήμισυ, του προσώπου με επίταση οπισθοβολβικά και πλαγιορινικά, συνοδευόμενο από ρινική συμφόρηση και δακρύρροια, αρχόμενο από μηνός. Η ασθενής αναφέρει ότι έχει διαγνωσθεί με ιογενή συνδρομή και έχει λάβει την ενδεικνυόμενη συμπτωματική αγωγή για 20 ημέρες, χωρίς βελτίωση της συμπτωματολογίας της. Κατά την κλινική εξέταση η ασθενής ελέγχεται χωρίς εστιακή σημειολογία. Από την ενδοσκόπηση ρινός προκύπτει ήπια δεξιά σκολίωση ρινικού διαφράγματος, με σύστοιχη ορώδη ρινόρροια, υπεραιμία βλεννογόνου, διόγκωση κάτω ρινικής κόγχης και απουσία παθολογικών ευρημάτων ρινοφάρυγγα. Η ασθενής παρουσιάζει έντονο άλγος κατά την ψηλάφηση της δεξιάς παρειάς και της σύστοιχης πλαγιορινικής περιοχής καθώς και ένεση δεξιού επιπεφυκότα. Το ατομικό αναμνηστικό της περιλαμβάνει εμβολισμό ανευρύσματος της βασικής αρτηρίας προ 6 έτη.

Αποτελέσματα: Η ασθενής εισάγεται στη Νευροχειρουργική κλινική και υποβάλλεται σε αγγειογραφία εγκεφάλου, στην οποία αναδεικνύεται επανασηραγγοποιηθέν ανεύρυσμα στον αυχένα της βασικής αρτηρίας. Ακολούθως, αντιμετωπίζεται με εμβολισμό του υπολείμματος του ανευρύσματος. Η ασθενής ανανήπτει καλώς.

Συμπεράσματα: Η ρινοοφθαλμική νευραλγία εμφανίζεται με προσωπαλγία και κλινικές εκδηλώσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, συνεπεία προσβολής του οφθαλμορινικού νεύρου. Στη διάγνωση συμβάλλει η λήψη εκτενούς ιστορικού, η ενδελεχής κλινική εξέταση και ο απαραίτητος νευροαπεικονιστικός έλεγχος του ασθενούς.

PO.07

ΓΑΒΑΕΡΓΙΚΗ & ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΕΡΓΙΚΗ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΗ: ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

A. Syrnioti^{1,2}, B. Groschup¹, F. Hellal¹, N. Plesnila¹

¹Ινστιτούτο Έρευνας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων και Άνοιας, Μόναχο, Γερμανία

²Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

Εισαγωγή: Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν την κυρίαρχη αιτία επίκτητης αναπηρίας και την τρίτη αίτια θανάτου στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, παρά την πρόοδο στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας τους, οι διαθέσιμες φαρμακευτικές παρεμβάσεις αδυνατούν ακόμη να προσφέρουν ουσιαστική αποκατάσταση των προκληθέντων αισθητικοκινητικών διαταραχών.

Ο συχνότερος τύπος ΑΕΕ είναι τα ισχαιμικά (ΙΑΕΕ), κατά τα οποία επέρχεται ανεπανόρθωτη απώλεια νευρώνων σε ένα τμήμα του εγκεφάλου, ως επακόλουθο διακοπής της παροχής αίματος. Μέχρι πρόσφατα, οι κλινικές εκδηλώσεις τους αποδίδονταν αποκλειστικά στο πρωταρχικό αυτό συμβάν. Ωστόσο, νέα δεδομένα καταδεικνύουν σημαντικές αλλαγές στη νευροδιαβίβαση απομακρυσμένων εγκεφαλικών περιοχών, οι οποίες φαίνεται να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην κλινική εξέλιξη του ασθενούς.

Σκοπός: Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν οι τροποποιήσεις στα μονοπάτια GABAεργικής & γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης, τόσο του σύστοιχου όσο και του ετερόπλευρου εγκεφαλικού ημισφαιρίου, σε πειραματικό πρότυπο εστιακής εγκεφαλικής ισχαιμίας μυών.

Μέθοδοι: Το μοντέλο που εφαρμόστηκε για την προσομοίωση της εγκεφαλικής ισχαιμίας ήταν ο αποκλεισμός με ηλεκτροκαυτηρίαση του άπω τμήματος της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, μετά από κρανιοτομή. Χρησιμοποιήθηκαν μύες, που θανατώθηκαν μετά από ένα 24ωρο. Έπειτα, ακολούθησε απομόνωση του εγκεφάλου και υλοποίηση ανοσοϊστοχημείας και ομοεστιακής μικροσκόπησης, αλλά και ανάλυσης πρωτεϊνών με ανοσοαποτύπωμα κατά Western.

Αποτελέσματα: Τα ευρήματά μας καταδεικνύουν ουσιαστικές μεταβολές στη διεγερτική και ανασταλτική νευροδιαβίβαση εντός του φλοιικού κυκλώματος. Συγκεκριμένα, επικεντρωθήκαμε στον αριθμό εναπομείναντων νευρώνων, στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών, στην έκφραση υπομονάδων των ιονοτροπικών GABAεργικών & γλουταμινεργικών υποδοχέων και στη μετασυναπτική πυκνότητα.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα αυτά συνεισφέρουν στη διαλεύκανση των μηχανισμών φλοιικής αναδιοργάνωσης κατά την αποκατάσταση των ΙΑΕΕ, γεγονός που πιθανόν να συντελέσει στο σχεδιασμό στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

ΡΟ.08

ΚΑΛΟΗΘΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΟΣ ΙΛΙΓΓΟΣ ΘΕΣΕΩΣ (ΚΠΙΘ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ 12 ΕΤΩΝ

Γ. Γρίβας¹, Α. Δρύλλη², Ε. Χατζοπούλου¹, Ν. Περιβολάρης¹, Π. Κοροβέση¹

¹Β Παιδιατρική Κλινική, Γ. Ν. Παίδων Πεντέλης

²ΩΡΛ Κλινική, Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης

Εισαγωγή: Ο ΚΠΙΘ συνίσταται σε επεισόδια ιλίγγου που μπορεί να συνοδεύονται από ναυτία, εμέτους, ωχρότητα, εφίδρωση και αστάθεια. Τα επεισόδια συνήθως εκλύονται από αλλαγή στη θέση της κεφαλής, δεν παρουσιάζουν πρόδρομη συμπτωματολογία, διαρκούν λίγα λεπτά και μεταξύ των επεισοδίων η νευρολογική εξέταση, οι ακοολογικές και λαβυρινθικές δοκιμασίες καθώς και η MRI εγκεφάλου και το ΗΕΓ είναι φυσιολογικά. Προσβάλλει κυρίως ενήλικες ενώ στα παιδιά εμφανίζεται σπανιότερα.

Σκοπός: Παρουσίαση περιστατικού ΚΠΙΘ σε ασθενή με άτυπη για τη νόσο ηλικία προσβολής.

Υλικό και Μέθοδοι: Έφηβη, 12 ετών, προσήλθε στο νοσοκομείο μας αιτιώμενη επεισόδιο περιστροφικού ιλίγγου, διάρκειας ενός λεπτού, που συνοδεύονταν από ναυτία και αστάθεια μετά από υπερέκταση της κεφαλής. Το ατομικό της ιστορικό ήταν ελεύθερο ενώ η μητέρα έπασχε από ημικρανία με αύρα και ο πατέρας από κεφαλαλγία τάσεως.

Αποτελέσματα: Κατά την κλινική εξέταση η ασθενής εμφάνιζε φυσιολογικά ωτοσκοπικά ευρήματα άμφω, Rinne 512Hz θετικό άμφω, Weber 512Hz στη μέση γραμμή, απουσία αυτόματου νυσταγμού και δεν παρατηρήθηκε νευρολογικό έλλειμμα. Κατά τη δοκιμασία Dix-Hallpike η ασθενής παρουσίασε δεξιά οριζοντιοκυκλικό γεωτροπικό νυσταγμό, με ένα κάθετο στοιχείο προς τα άνω, ενδεικτικό προσβολής του οπίσθιου ημικύκλιου σωλήνα. Πραγματοποιήθηκε χειρισμός Epley προς τα αριστερά. Η ασθενής βελτιώθηκε κλινικά. Διενεργήθηκε ακοολογικός έλεγχος και διακριτικότητα ομιλίας χωρίς παθολογικά ευρήματα. Οι γονείς αρνήθηκαν περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο.

Συμπεράσματα: Η κλινική υποψία των παιδιάτρων σχετικά με τον ΚΠΙΘ καθώς και η συνεργασία με τους ωτορινολαρυγγολόγους και τους νευρολόγους οδηγούν στην επιτυχή διάγνωση της καλοήθους διαταραχής και στον αποκλεισμό σοβαρότερων νόσων.

ΡΟ.09

TALKBANK - ΠΕΡΙΠΤΩΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ - ΠΡΑΓΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΦΑΣΙΑ

Γ. Χατζόπουλος¹, F. Diaz², Χ. Πρώιου^{1,3}

¹Τμήμα Εκπαιδευτικής και Κοινωνικής Πολιτικής, Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

²Department of Psychology, University of Castilla-La Mancha, Spain

³Κέντρο Αποθεραπείας-Αποκατάστασης «Η Αναγέννηση», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Εισαγωγή: Ο χώρος της πραγματολογίας είναι ένα ερευνητικό πεδίο, το οποίο δεν έχει λάβει την αρμόζουσα προσοχή. Για την κατανόηση των προτάσεων είναι απαραίτητη και η κατανόηση της πραγματολογίας (Nakano, and Blumstein, 2003). Η πραγματολογία αναφέρεται στην κοινωνική χρήση του λόγου. Πιο συγκεκριμένα, λαμβάνονται υπόψη τα μη λεκτικά στοιχεία επικοινωνίας, καθώς και οι κοινωνικοί κανόνες επικοινωνίας (McCullough, *et al*, 2006; Rad, 2014).

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει την ανάλυση περιπτωσιολογικών μελετών, και σκοπός της είναι να διερευνηθούν πραγματολογικές και νευροεπικοινωνιακές διαταραχές έπειτα από Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ).

Υλικό και Μέθοδοι: Για την εκπόνηση αυτής της εργασίας βιντεοσκοπήθηκαν συζητήσεις, διάρκειας 15-20 λεπτών, ασθενών με έναν συνεντευκτή και ενός οικείου προσώπου (Key Conversational Partner). Η συζήτηση πραγματοποιούταν σε έναν οικείο χώρο προκειμένου να εξασφαλιστεί μια άνετη συζήτηση, η οποία θα προσεγγίζει όσο το δυνατόν περισσότερο μια πραγματική καθημερινή συζήτηση του ασθενούς. Ο ρόλος του οικείου προσώπου είναι διττός. Αφενός, καθοδηγεί τη συζήτηση και ηρεμεί τον ασθενή, αφετέρου δίνει πληροφορίες στον συνεντευκτή για τις στρατηγικές που μπορεί να χρησιμοποιεί ο ασθενής. Στη συνέχεια επακολούθησε λεπτομερής απομαγνητοφώνηση των οπτικοακουστικών πληροφοριών. Η αξιολόγηση των πραγματολογικών διαταραχών πραγματοποιήθηκε μέσω του Pragmatic Evaluation Protocol- Revised (PREP-R). Το εργαλείο αυτό έχει ήδη σταθμιστεί στην Ισπανία (Protocolo Rapido de Evaluacion Pragmatica Revisado; Fernandez Urquiza *et al.*, 2015) και αναμένεται η στάθμισή του και στην Ελλάδα.

Αποτελέσματα και Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα και η λεπτομερής ανάλυση των βίντεο έχουν δημοσιευθεί ήδη στη διεθνή βάση δεδομένων Aphasia Bank, δείχνοντας μια σειρά πραγματολογικών ελλειμμάτων, τα οποία ποικίλλουν ανάλογα με την περιπτωσιολογική μελέτη.

Βιβλιογραφία

McCullough, K. C., McCullough, G. H., Ruark, J. L., & Rainey, J. (2006). Pragmatic performance and functional communication in adults with aphasia. *The Journal of Speech and Language Pathology - Applied Behavior Analysis*, 1(2), 164-178. <http://dx.doi.org/10.1037/h0100193>

Nakano, H., & Blumstein, S., E. (2003). Deficits in thematic integration processes in Broca's and Wernicke's aphasia. *Brain and Language*, 88, 9

Rad, D., S. (2014). A review on adult pragmatic assessments. *Iranian Journal of Neurology*, 13(3), 113-118

Fernandez Urquiza, Maite, Diaz Fernandez, Felix, Moreno Campos, Veronika, Lazaro Lopez-Villasenor, Miguel &, Simon Lopez, Tereza (2015). Protocolo Rapido de Evaluacion Pragmatica Revisado. Valencia: Guada Impresores.



ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Ημερομηνίες Διεξαγωγής

Πέμπτη 20 - Σάββατο 22 Οκτωβρίου 2016

Τόπος

The Met Hotel, 26^{ης} Οκτωβρίου 48, ΤΚ 546 27 Θεσσαλονίκη, τηλ. +30 2310 017 000
Το ξενοδοχείο και συνεδριακό κέντρο **The Met Hotel** βρίσκεται στη δυτική είσοδο της Θεσσαλονίκης, στην περιοχή του νέου λιμανιού, μόλις 1,8 km από την Πλατεία Αριστοτέλους, το κέντρο της πόλης.

Οργάνωση Συνεδρίου - Γραμματεία - Πληροφορίες

PRAXICON

Εθν. Αντιστάσεως 101, Τ.Κ. 55134, Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη

Τηλ. +30 2310 460 682, 2310 460 652 Fax. +30 2310 435 064

Email: info@praxicon.gr website: www.praxicon.gr

ΜΗΤΕ 0933Ε60000071200

Έκθεση

Κατά τη διάρκεια του Συνεδρίου θα λειτουργεί έκθεση φαρμακευτικών και ιατρικών προϊόντων, όπως και εκδοτικών οίκων και βιβλιοπωλείων, για την ενημέρωση των συμμετεχόντων.

Διακριτικό Σήμα και Κάρτα barcode

Για την παρακολούθηση των εργασιών του Συνεδρίου οι συνέδροι είναι απαραίτητο να φέρουν τη διακριτική κονκάρδα εγγραφής που χορηγείται από τη γραμματεία on site και παρακαλούνται να τη φορούν καθ' όλη τη διάρκεια του Συνεδρίου.

Επίσης, με την εγγραφή του ο κάθε συνέδρος θα παραλαμβάνει από τη γραμματεία **κάρτα με γραμμωτό κωδικό (barcode)**, την οποία θα σκανάρει στο ειδικό μηχάνημα κάθε φορά κατά την είσοδο και έξοδο του από τη συνεδριακή αίθουσα.

Με τον τρόπο αυτό θα γίνεται καταμέτρηση των ωρών παρακολούθησης κάθε συνέδρου και με τη συμπλήρωση του 60% των συνολικών ωρών του προγράμματος θα δίνεται το πιστοποιητικό παρακολούθησης.

Πιστοποιητικό Παρακολούθησης

Το Πιστοποιητικό Παρακολούθησης θα δίνεται από τη γραμματεία την τελευταία ημέρα του Συνεδρίου, κατόπιν επίδειξης της κονκάρδας εγγραφής, της κάρτας barcode καθώς και του ερωτηματολογίου αξιολόγησης του Συνεδρίου. **Ελάχιστες ώρες παρακολούθησης: το 60% των συνολικών ωρών του Επιστημονικού Προγράμματος.**

Το πιστοποιητικό έχει μοριοδότηση από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο 16 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME Credits).

Γλώσσα Συνεδρίου

Η επίσημη γλώσσα του Συνεδρίου είναι η Ελληνική.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Γραμματεία - Εγγραφές

Η γραμματεία θα λειτουργεί και θα πραγματοποιεί εγγραφές καθ' όλη τη διάρκεια του Συνεδρίου.

Προβολικός Εξοπλισμός

Στην αίθουσα των εργασιών του Συνεδρίου θα πραγματοποιούνται προβολές με data video projectors και διαφανειών μέσω PowerPoint για τις ανάγκες των ομιλητών.

Παρακαλούνται όλοι οι ομιλητές να παραδίδουν το υλικό της παρουσίασης τους έγκαιρα (τουλάχιστον 1 ώρα πριν την έναρξη της ομιλίας τους) στη γραμματεία του προβολικού εξοπλισμού.

Παρουσίαση Εργασιών

Η παρουσίαση εργασιών θα γίνει με τη μορφή αναρτημένων (posters).

Δικαίωμα Συμμετοχής

Το δικαίωμα συμμετοχής έχει οριστεί ως εξής:

	Μέχρι 29/08/2016	Από 30/08/2016
Ειδικοί Ιατροί	50€	80€
Ειδικευόμενοι Ιατροί	30€	50€
Λοιπά Επαγγέλματα	20€	30€
Νοσηλεύτριες/τριες	10€	10€
Προπτυχιακοί Φοιτητές	10€	10€

Το δικαίωμα συμμετοχής περιλαμβάνει:

Παρακολούθηση των εργασιών του Συνεδρίου

Παραλαβή της τσάντας και του υλικού του Συνεδρίου

Παραλαβή κονκάρδας

Παραλαβή πιστοποιητικού παρακολούθησης (κατόπιν συμπλήρωσης του απαραίτητου χρόνου παρακολούθησης)

Καφέ στα διαλείμματα

Συμμετοχή στις κοινωνικές εκδηλώσεις

Επίσημη Ιστοσελίδα Συνεδρίου

www.praxicon.gr/neurology.html

we deliver the joy of health



Είμαστε η Merck. Μια κορυφαία εταιρεία επιστημών και τεχνολογίας, που εστιάζει στην υγεία, τις βιοεπιστήμες και τα υλικά υψηλής απόδοσης.

Από το 1668, προσφέρουμε προϊόντα και υπηρεσίες υψηλής ποιότητας και αξιοπιστίας και πρωτοστατούμε στην εξέλιξη της επιστημονικής γνώσης, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Στην Ελλάδα, εστιάζουμε τις δραστηριότητές μας σε δύο τομείς:

Biopharma

Συνταγογραφούμενα σκευάσματα για την αντιμετώπιση του καρκίνου, της πολλαπλής σκλήρυνσης, της υπογονιμότητας, του διαβήτη τύπου II και των καρδιομεταβολικών παθήσεων.

Life Science

Καινοτόμος εξοπλισμός και προμήθειες εργαστηρίου που βρίσκουν εφαρμογή στις βιοεπιστήμες, τη φαρμακευτική έρευνα, τη χημική ανάλυση και την παραγωγή φαρμάκων και τροφίμων.

Εμείς στη MERCK, όλα αυτά τα χρόνια, διασφαλίζουμε τις συνθήκες για μία καλύτερη καθημερινότητα.

Με επίκεντρο τον άνθρωπο, προβάλλουμε τη χαρά της ζωής!

Λ. Κηφισίας 41-45 (Κτίριο Β)
151 23 | Μαρούσι | Αθήνα
Τηλ. 210 6165100

www.merck.gr

MERCK

Σκέψου το Μέλλον. Σκέψου Rebif.[®]

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



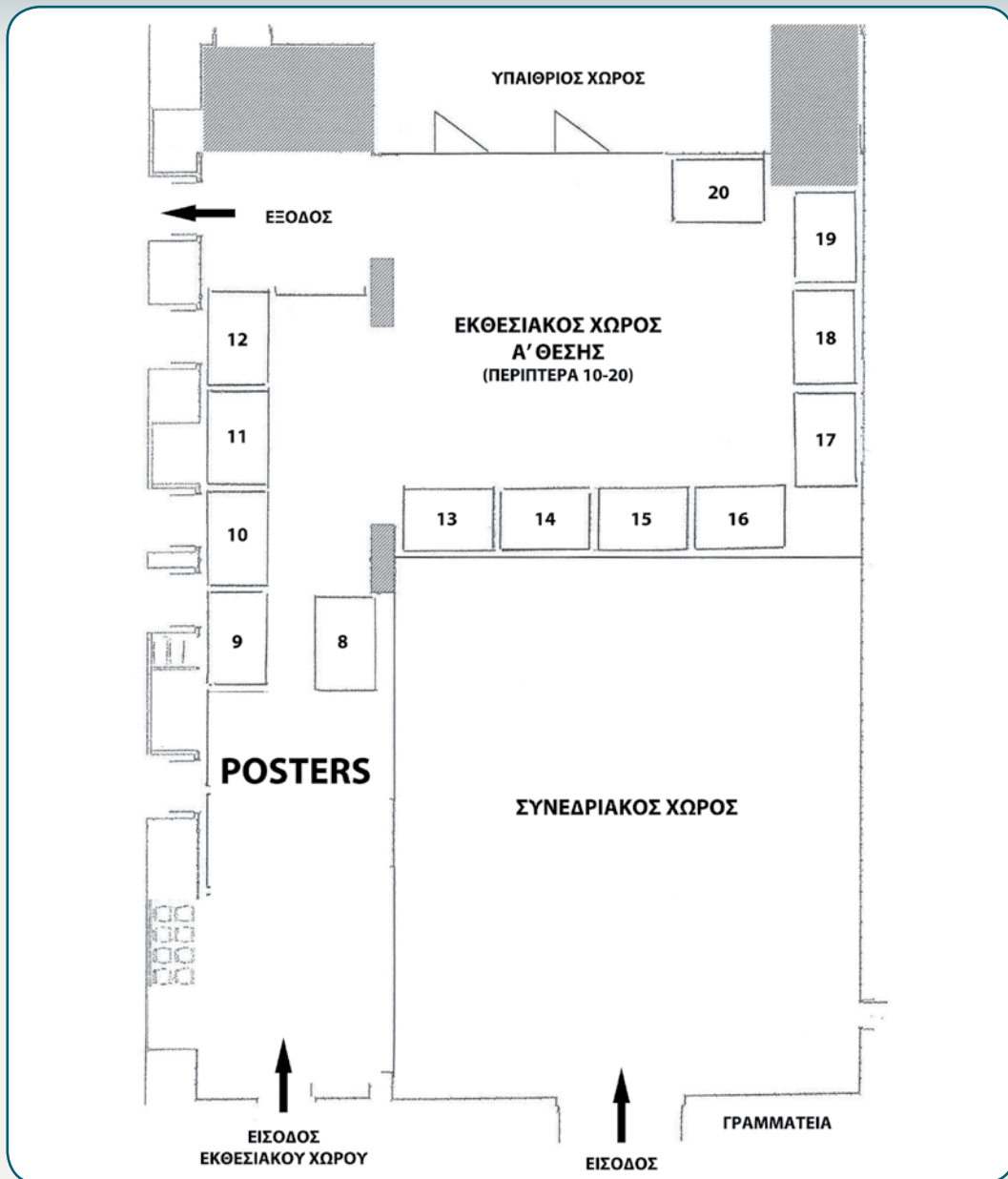
AZILECT[®]
rasagiline 1mg 10 tabs

Εργαζόμαστε

με γνώμονα την
προσφορά ποιοτικών
και αποτελεσματικών
ηύσεων για την νόσο
Parkinson



 **SPECIFAR**
PHARMACEUTICALS



ΕΚΘΕΤΕΣ

No. 11 UNIVERSITY STUDIO PRESS
No. 12 ANABIΩΣΙΣ IKE
No. 13 BAYER ΕΛΛΑΣ ΑΒΕΕ
No. 14 Merck Serono

No. 15 NOVARTIS PHARMACEUTICALS
No. 18 Sanofi Genzyme
No. 20 GENESIS PHARMA S.A.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο Πρόεδρος και η Οργανωτική Επιτροπή του 4^{ου} Συνεδρίου με θέμα «Νεότερες Εξελίξεις στη Νευρολογία και στα Συναφή Πεδία» με Πανελλήνια και Διεθνή Συμμετοχή, ευχαριστούν θερμά τις παρακάτω εταιρίες για την ευγενική υποστήριξη και συμβολή τους στη διοργάνωση του Συνεδρίου.

SANOFI GENZYME 

 GENESIS
pharma

 BAYER Bayer

MERCK

 NOVARTIS

 Lilly
Φ Α Ρ Μ Α Σ Ε Ρ Β

 GLOBAL ESTABLISHED PHARMA BUSINESS

anaBIOsis
PHARMACEUTICALS

 SPECIFAR
PHARMACEUTICALS

 UNIVERSITY STUDIO PRESS
Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων & Περιοδικών



**ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ
ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ**

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

D

DIAZ F. PO.09

G

GROSCHUP B. PO.07

H

HELLAL F. PO.07

P

PLESNILA N. PO.07

A

ΑΡΕΑΛΗΣ Γ. PO.06

B

ΒΑΡΣΟΣ Β. PO.06

Γ

ΓΡΙΒΑΣ Γ. PO.08

Δ

ΔΕΜΕΡΤΖΗ Α. PO.03

ΔΡΥΛΛΗ Α. PO.06, PO.08

K

ΚΑΡΒΟΥΝΑΡΑΚΗΣ Θ. PO.05

ΚΕΛΕΣΗΣ Χ. PO.06

ΚΟΝΤΟΚΩΣΤΑΣ Κ. PO.02

ΚΟΝΤΟΚΩΣΤΑΣ Σ. PO.02

ΚΟΡΟΒΕΣΗ Π. PO.08

ΚΟΥΚΗ Ε.- Π. PO.05

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Γ. PO.04

M

ΜΑΡΚΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ Γ. PO.06

ΜΑΣΟΥΡΗ Γ. PO.02

ΜΟΥΤΑΦΗ Χ. PO.02

ΜΥΛΩΝΑΚΗΣ Ι. PO.06

N

ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ Α. PO.04

ΝΤΑΦΟΥΛΗΣ Β. PO.03

ΝΩΤΑΣ Κ. PO.04

Ξ

ΞΕΡΡΑΣ Χ. PO.04

Π

ΠΕΡΙΒΟΛΑΡΗΣ Ν. PO.08

ΠΡΩΪΟΥ Χ. PO.05, PO.09

Σ

ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΥ Μ. PO.01

ΣΥΡΝΙΩΤΗ Α. PO.07

T

ΤΕΓΟΣ Θ. PO.04

ΤΣΑΜΑΔΟΥ Ε. PO.03

ΤΣΟΛΑΚΗ Μ. PO.01

Φ

ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ Β. PO.02

Χ

ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ Φ. PO.06

ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ Γ. PO.06

ΧΑΤΖΟΠΟΥΛΟΣ Γ. PO.09

ΧΑΤΖΟΠΟΥΛΟΥ Ε. PO.08

ΨΙΛΟΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ Γ. PO.06

Ω

ΩΡΟΛΟΓΑΣ Α. PO.04

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ LEMTRADA 12 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12 mg αλεμτζουμάμπης σε 1,2 ml (10 mg/ml). Η αλεμτζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε ενιαίωρα καλλιέργεια, κυττάρων θηλαστικού (Βοθήκης Κινεζικού Κριτικού) μέσα σε θρεπτικό υλικό. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αποστερωμένο πυκνό διάλυμα). Διαυδής, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό διάλυμα με pH 7,0 - 7,4.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το LEMTRADA ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ενεργή νόσο που ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η αγωγή με LEMTRADA πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από νευρολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ΠΣ. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα οι ειδικευμένοι ιατροί και ο εξοπλισμός που απαιτούνται για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα των αυτώνσων παθήσεων και λοιμωδών. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αντιδράσεων υπερευαίσθησης ή/και αναφυλακτικών αντιδράσεων. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του LEMTRADA (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης). **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση του LEMTRADA είναι 12 mg/ημέρα, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε 2 συνεδρίες. • Πρώτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 60 mg) • Δεύτερη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), χορηγούμενη 12 μήνες μετά την πρώτη συνεδρία. Δόσεις που έχουν παραλειφθεί θα πρέπει να χορηγούνται την ίδια ημέρα με άλλη προγραμματισμένη δόση. **Παρακολούθηση ασθενών** Η θεραπεία συνιστάται ως 2 συνεδρίες (βλ. δοσολογία) με παρακολούθηση της ασφαλείας των ασθενών από την έναρξη της αγωγής μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Προβλεπόμενη Οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε προβλεπόμενη με κορτικοστεροειδή αμέσως πριν από τη χορήγηση του LEMTRADA σε καθεμία από τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική αγωγή με 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης για τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας με LEMTRADA. Επιπλέον, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικής λήψης αντισταμινών και/ή αντιυπερτασικών πριν τη χορήγηση του LEMTRADA. Πρέπει να χορηγηθεί σε όλους τους ασθενείς από το στόματος προφυλακτική αγωγή κατά της λοιμώξεων από έρπητα η οποία να ξεκινά από την πρώτη ημέρα κάθε συνεδρίας και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. επίσης την ενότητα «Λοιμώξεις» στην παράγραφο 4.4). Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν σε μελέτες 200 mg ακαμικλοβίρ δύο φορές την ημέρα ή άλλη ισοδύναμη αγωγή. **Ηλικιωμένοι** Οι κλινικές μελέτες δεν περιελάμβαναν ασθενείς άνω των 55 ετών. Δεν έχει διαπιστωθεί εάν οι ηλικιωμένοι αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά απ' ό,τι νεότεροι ασθενείς. **Νεφρική ή ηπατική διαταραχή** Το LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική διαταραχή.

Παιδιατρικές πληροφορίες Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε παιδιά με ΠΣ ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αλεμτζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το LEMTRADA πρέπει να αραιωθεί πριν την έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 4 ωρών. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Λοίμωξη από τον αιμόφιλο της ανώτερης αναπνευστικής οδού (HIV). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλακτικές κατά τη χρήση** Το LEMTRADA δεν ενδείκνυται για ασθενείς με μη ενεργή νόσο ή για εκείνους που είναι σταθεροποιημένοι με την τρέχουσα θεραπεία. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς. Πριν την αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και τα οφέλη, καθώς και για την ανάγκη δέσμευσής του σε παρακολούθηση για 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του LEMTRADA. **Αυτοάνοση** Η αγωγή ενδέχεται να οδηγήσει στη δημιουργία αυτοαντισωμάτων και να αυξήσει τον κίνδυνο αυτώνσων παθήσεων, όπως η αυτώνσων βρομοπνευμική ποροφύση (ITP), οι θυροειδικές διαταραχές ή, σπάνια, κάποιες νεφροπαθείες (π.χ., νόσος κατά της βασιλικής μεμβράνης του σπερμάτος). Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενες αυτώνσων παθήσεις εκτός της ΠΣ, παρότι τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει επίδειξη των προτύπων αυτώνσων παθήσεων μετά τη θεραπεία με αλεμτζουμάμπη. **Αυτόσων βρομοπνευμική ποροφύση (ITP)** Σοβαρά συμβλήματα ITP έχουν παρατηρηθεί στο 1% περίπου των ασθενών που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ΠΣ. Σε μη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ΠΣ, ένας ασθενής ανέπτυξε ITP που παρέμεινε αδιάγνωστη πριν την εφαρμογή των απαιτήσεων για μηνιαία αιματολογική παρακολούθηση και απειρώσε από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η εκδήλωση της ITP παρατηρήθηκε κατά κανόνα μεταξύ 14 και 36 μηνών μετά από την πρώτη έγχυση. Τα συμπτώματα της ITP μπορούν να περιλαμβάνουν (χωρίς να περιορίζονται σε) εύκολη δημιουργία μώλωπα, πτεχιέρες, αυτώματα βλεννογονοεπιθηλιακή αιμορραγία (π.χ. επιτίεση, αιμόπτυση) και εμμηνορροια εντονότερη από το κανονικό ή ακανόνιστη. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη νόσου anti-BGM (βλ. παρακάτω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θυμώστε στον ασθενή ότι θα πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι και 48 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτή την χρονική περίοδο, εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται βάσει των κλινικών ευρημάτων που υποδηλώνουν ITP. Εάν υπάρχουν υποψίες για ITP, πρέπει να γίνεται άμεσος γενική εξέταση αίματος. Εάν επιβεβαιωθεί η εκδήλωση ITP, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσος κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την άμεση παραπομπή σε ειδικό ιατρό. Στοιχεία από κλινικές δοκιμές στην ΠΣ έχουν δείξει ότι η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις αιματολογικής παρακολούθησης και η εκπαίδευση σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της ITP έχουν οδηγήσει στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ITP, με τα περισσότερα περιστατικά να ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανάληψη της αγωγής με LEMTRADA μετά από την εκδήλωση ITP είναι άγνωστος. **Νεφροπαθείες** Νεφροπαθείες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου κατά της βασιλικής μεμβράνης του σπερμάτος (anti-BGM), παρατηρήθηκαν στο 0,3% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και γενικά εκδηλώθηκαν εντός 39 μηνών μετά από την τελευταία χορήγηση του LEMTRADA. Στις κλινικές δοκιμές υπήρξαν 2 περιπτώσεις νόσου anti-BGM. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν σοβαρές, αναγνωρίστηκαν έγκαιρα μέσω κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης και οδήγησαν σε θετική έκβαση μετά από θεραπευτική αγωγή. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφροπαθείας ενδέχεται να περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, αιματουρία ή πρωτεϊνουρία. Αν και δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές, κυψελιδική αιμορραγία που εκδηλώνεται ως αιμόπτυση ενδέχεται

να εμφανιστεί με τη νόσο anti-BGM. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη ITP (βλ. παραπάνω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στον ασθενή ότι πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που ενδέχεται να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Η νόσος anti-BGM ενδέχεται να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια που χρήζει αιμοκάθαρσης ή/και μεταμόσχευσης αν δεν αντιμετωπιστεί γρήγορα, ενώ μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή αν δεν αντιμετωπιστεί καθόλου. Πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Πρέπει να γίνεται ανάλογα ούρων με μικροσκοπική εξέταση πριν την έναρξη και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Η παρατήρηση κλινικών σημαντικών αλλαγών σε σχέση με τις τιμές αναφοράς στα επίπεδα κρεατινίνης ορού, η ανεξήγητη αιματουρία ή/και η πρωτεϊνουρία πρέπει να οδηγήσει σε περαιτέρω αξιολόγηση για νεφροπαθείες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης παραπομπής σε ειδικό ιατρό. Η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των νεφροπαθειών ενδέχεται να μειώσουν τον κίνδυνο δυνητικών έκβασης. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, πρέπει να γίνεται εξέταση με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπαθείες. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανάληψη της θεραπείας με LEMTRADA μετά από εκδήλωση νεφροπαθειών είναι άγνωστος. **Θυροειδικές διαταραχές** Υπολογίζεται ότι αυτώνσων θυροειδικών διαταραχών παρατηρήθηκαν στο 36% των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, σε διάστημα 48 μηνών μετά από την πρώτη έγχυση στο LEMTRADA. Η επίπτωση συμβαμάτων από τον θυροειδή ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ιστορικό ιστορικό θυροειδικών διαταραχών τόσο στην ομάδα αγωγής με LEMTRADA όσο και στην ομάδα αγωγής με ιντερφερόνη β-1α (IFNβ 1α). Σε ασθενείς με εξελισσόμενες θυροειδικές διαταραχές, το LEMTRADA πρέπει να χορηγείται εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τους πιθανούς κινδύνους. Οι αυτώνσων θυροειδικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν υπερθυροειδισμό ή υποθυροειδισμό. Τα περισσότερα συμβλήματα ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας. Πριν από την έγκριση, σοβαρά συμβλήματα εκδηλώθηκαν σε <1% των ασθενών, ενώ μόνο η νόσος Basedown (γνωστή και ως νόσος του Graves), ο υπερθυροειδισμός και ο υποθυροειδισμός εκδηλώθηκαν σε περισσότερους από έναν ασθενείς. Τα περισσότερα συμβλήματα από τον θυροειδή αντιμετώπιζαν με συμβατική ιατρική θεραπεία, ωστόσο, κάποιος ασθενής χρειάστηκε χειρουργική επέμβαση. Σε κλινικές δοκιμές, στους ασθενείς που ανέπτυξαν συμβλήματα από τον θυροειδή, επιπρόσθετα να λάβουν ένα θετικό αποτέλεσμα με LEMTRADA. Αν και η συμπτωτική είναι περιορισμένη, οι ασθενείς που έλαβαν ένα θετικό αποτέλεσμα, γενικά, δεν εκδήλωναν επανάληψη της σοβαρότητας των θυροειδικών διαταραχών. Η περαιτέρω θεραπεία με LEMTRADA θα πρέπει να εξετάζεται, ανά περίπτωση, αφού ληφθεί υπόψη η κλινική κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς. Θα πρέπει να γίνεται εξέταση της λειτουργίας του θυροειδούς, όπως μέτρηση των επιπέδων θυροειδοτρόπου ορόσηρου, πριν από την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, θα πρέπει να γίνεται εξέταση με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν θυροειδική δυσλειτουργία. Η νόσος του θυροειδή συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για γυναίκες, οι οποίες είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6). Σε κλινικές δοκιμές, η κατάσταση των αντισωμάτων έναντι της θυροειδικής υπερέκδοσης (anti-TPO) του ασθενούς πριν από την αγωγή, δεν ήταν ενδεικτική εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενδογόνιας σχετιζόμενης με τον θυροειδή. Οι μισοί ασθενείς που εξετάστηκαν και βρέθηκαν θετικοί πριν τη θεραπεία και το ένα τρίτο των ασθενών που εξετάστηκαν και βρέθηκαν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO εκδήλωναν σύμβολα από τον θυροειδή. Η συντριπτική πλειοψηφία (περίπου 80%) των ασθενών που εκδήλωναν σύμβολα από τον θυροειδή μετά την αγωγή ήταν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO. Συνεπώς, ανεξάρτητα από την κατάσταση των αντισωμάτων anti-TPO πριν από την αγωγή, οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητη ενέργεια από τον θυροειδή και πρέπει να κάνουν περιοδικά όλες τις εξετάσεις, όπως περιγράφεται παραπάνω. **Κυτταρογενέσι** Πιθανολογούνται αυτώνσων κυτταρογενέσι, όπως ουδετεροπενία, αιμοκλιτική αναιμία και πανκυταροπενία, δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Τα αποτελέσματα της γενικής εξέτασης αίματος (βλ. παραπάνω στην ενότητα περί ITP) πρέπει να χρησιμοποιούνται για να παρακολουθούνται οι ασθενείς για κυτταροπενία. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία κυτταρογενέσι, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσος κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την παραπομπή σε ειδικό ιατρό. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (AZE)** Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, ως αντίδοτο σχετιζόμενες με την έγχυση (AZE) οριστικές κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε κατά τη διάρκεια ενός 24 ωρών μετά την έγχυση του LEMTRADA. Οι περισσότερες από αυτές ενδέχεται να οφείλονται στην έκλυση κυτταροκινών κατά την έγχυση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που αντιμετώπιζαν με LEMTRADA σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, εκδήλωναν ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας AZE κατά τη διάρκεια ή/και μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση του LEMTRADA 12 mg, στις οποίες συχνά περιλαμβάνονταν κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρεξία, ναυτία, κνίδωση, κνημιάς, αυτία, ριγί, έρση, κόπωση, δύσπνοια, δυσγαστρία, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο εξάνθημα, ταχυκαρδία, βροχοκαρδία, δυσπεψία, ζάλη και άλλες. Σοβαρές αντιδράσεις εκδηλώθηκαν στο 3% των ασθενών και περιλαμβάνουν περιπτώσεις πυρεξίας, κνίδωσης, κολπικής μαρμαρυγής, ναυτίας, θωρακικής δυσφορίας και υπότασης. Οι κλινικές εκδηλώσεις αναμφισβήτως ενδέχεται να μοιάζουν με τις κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά τείνουν να είναι πιο σοβαρές ή ενδογενώς απειλητικές για τη ζωή. Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που αποδίδονται σε αναφυλαξία, σε αντίθεση με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι οι αντιδράσεις στην έγχυση να είναι ήπιότερες (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότεροι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έλαβαν αντιισταμινικά ή/και αντιυπερτασικά πριν από τουλάχιστον μία έγχυση LEMTRADA. AZE ενδέχεται να εκδηλωθούν παρά την προκαταρκτική αγωγή. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν αντιδράσεις στην έγχυση, κατά τη διάρκεια και για 2 ώρες μετά την έγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθεί AZE, θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Εάν η έγχυση δεν είναι καλά ανεκτή, η διάρκεια της μπορεί να παραταθεί. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις σοβαρής μορφής στην έγχυση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της ενδοφλέβιας έγχυσης. Στις κλινικές δοκιμές, η αναφυλαξία ή οι σοβαρές αντιδράσεις που επέβλεψαν τη διακοπή της αγωγής ήταν πολύ σπάνιες. Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς οι ταχυκαρδίες που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιολογικά συμπτώματα, όπως η αντιστασία. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αναφυλαξίας ή σοβαρών αντιδράσεων. **Λοιμώξεις** Λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 71% των ασθενών που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA 12 mg έναντι του 53% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη β-1α (IFNβ 1α) υποδορίως (44 μg 3 φορές εβδομαδιαίως) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ με διάρκεια έως και 2 έτη και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας. Οι λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA απ' ό,τι στους ασθενείς υπό IFNβ 1α περιλάμβαναν ρινοφαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κοιλίτιδα, στοματικό έρπητα, γρίπη και βρογχίτιδα. Σοβαρές Λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 2,7% των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με LEMTRADA συγκρινόμενο με 1% των ασθενών που έλαβαν IFNβ-1α σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του LEMTRADA περιλάμβαναν: ακυλοβακτηρίδια, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, έρπητα ζωστήρα και οδοντικές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είχαν κατά κανόνα τη συνήθη διάρκεια και υποχώρησαν μετά από συμβατική ιατρική αγωγή. Σοβαρές λοιμώξεις από αιμοβλαστική-ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς αιμοβλαστικής και της επανεργαστοποίησης από αιμοβλαστική-ζωστήρα, εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA 12 mg (0,3%) στις κλινικές δοκιμές συγκρινόμενα με την IFNβ-1α (0%). Έχει αναφερθεί τραχηλική λοίμωξη από τον τριτογενή θάλαμο του ανθρώπου (HPV), συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας του τραχήλου, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονταν με LEMTRADA 12 mg (2%). Συνιστάται επίσης προσομοιωματικός έλεγχος για τον HPV στις θήλικες ασθενείς. Έχει αναφερθεί ψωμάτιο στους ασθενείς που αντιμετωπίζονταν με LEMTRADA και IFNβ-1α σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ενεργή και λανθάνουσα ψωμάτιση αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που

αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA, με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές ενδομυϊκής της νόσου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό, όσο και για ανενεργό («Ανθάνουσα») λοίμωξη φυματίωσης, όπως ορίζουν οι κατά τύπους κατευθυντήριες οδηγίες. Λιστερίνη/μηνιγγίτιδα από λιστερία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA, γενικά εντός ενός μηνός από την έναρξη LEMTRADA. Για να μειωθεί αυτό ο κίνδυνος, οι ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να αποφευχθούν την κατάλληλη φροντίδα ή μη επαρκώς μαγειρεμένων κρεάτων, τα μαλακά τυριά και τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα για τουλάχιστον ένα μήνα μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. Επιπλέον, μολυσματικές λοιμώξεις, ιδίως καντιντίαση του στόματος και κακή καντιντίαση, εκδηλώθηκαν κυρίως στους ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν με LEMTRADA (12%) απ' ό,τι στους ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν με IFN β1 (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι παύσεις θα πρέπει να εξετάζονται να ενδεχόμενα να καθυστερήσουν την έναρξη της χορήγησης LEMTRADA σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη μέχρι να ελεγχθεί πλήρως η λοίμωξη. Η προφυλακτική αγωγή με κάποιον από τα στόματα παράγοντα κατά του έρπητα θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ημέρα της έναρξης με LEMTRADA και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από κάθε συνεδρία. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση 1 μήνα μετά από κάθε συνεδρία. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΣ ταυτόχρονα με ή μετά από αντιανοσολαμτικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του LEMTRADA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδεχόμενες συνδυαστικές επιπτώσεις 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 αποκλείονται από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προσημπτιατικού ελέγχου των ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, εάν απαιτείται προαγωγή κατά τη συνταγογράφηση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς του HBV ή/και του HCV, καθώς αυτό οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο μη-αναμενόμενης ηπατικής βλάβης σχετιζόμενης με πιθανή επανενεργοποίηση του ιού ως συνέπεια της προπύρριξης κατάστασης τους. **Κακοήθεια** Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προαγωγή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προδιάγωση ή/και εξελισσόμενη κακοήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο η αλειτουργουζουμίμη φέρει ψευδώς κίνδυνο για ανάπτυξη θυροειδικών κακοήθων, αφού η θυροειδική αυτοαντιστό ενδέχεται να αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για κακοήθειες του θυροειδούς. **Αντιοίληξη** Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και δυναμική φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε ποντικούς κατά την κύηση και μετά 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 ανοσολογικής τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με το LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσολογικής απόκρισης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζωικές ισχύς 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. **Εξέταση 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 του αρνητικού για αντισώματα ασθενών έναντι του VZV πριν την έναρξη αγωγής με LEMTRADA. Προκειμένου να φθάσει στην πλήρη δραστηριότητα του ο εμβολιασμός κατά του VZV, αναβάλετε την αγωγή με LEMTRADA για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. **Συνδυασμένες γρυπτοπριακές 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 πρώια σημεία αυτόνομης νόσου: • Γενική εξέταση αίματος με διαφορικά προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Επίπεδα κρεατινίνης στον ορό (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Έλεγχος της θυροειδικής λειτουργίας, όπως επίπεδα θυροειδοτρόπου ορμόνης (πριν την έναρξη της αγωγής και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια) Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, τυχόν κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθεια ή δυσλειτουργία του θυροειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξετάσεις. **Πληροφορίες από τη χρήση της αλειτουργουζουμίνης πριν την οδία 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 αλειτουργουζουμίνης για τη θεραπεία της χρόνιας λευκοκυτταρικής λευγαμίας Β κτύπων (B-XLL), 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 ένα πληθυσμό οφθαλμικών μεγεθών, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητας τους ή της τεκμηρίωσης της αιτιολογικής σχέσης τους με την έκθεση στην αλειτουργουζουμίμη. **Αυτόνοση νόσος** Τα αυτόνοσα συμβλήματα που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αλειτουργουζουμίμη περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία (συμπεριλαμβανόμενος ενός θανατηφόρου περιστατικού), επίκτητη αιμοφροφιλία, νόσο anti-GBM και νόσο του θυροειδούς. Σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αυτόνοσα φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αυτόνομης αιμολυτικής αναιμίας, της αυτόνομης θρομβοπενίας, της απλαστικής αναιμίας, του συνδρόμου Guillain-Barre και της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυμυοσίτιδας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλειτουργουζουμίμη. Ένα θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλειτουργουζουμίμη. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοσχέματος-έναντι-Ένιστι, σχετιζόμενης με μετάγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλειτουργουζουμίμη. **Αντίδραση σχετιζόμενες με την έναρξη** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βρογχόσπασμο, οπεία, συσπικ, πνευμονική διήθηση, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνευστική ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, έξαρση καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετώπιστηκαν με αλειτουργουζουμίμη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχουν αναφερθεί επίσης σοβαρά αναφλαξία και άλλες αντιδράσεις υπερευαίσθησης, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοίδηματος. **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ιογενείς, βακτηριακές, πρωτοζωικές και μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που οφείλονται σε επανενεργοποίηση λανθάνουσων λοιμώξεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετώπιστηκαν με αλειτουργουζουμίμη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί προίωση πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με B-XLL με ή χωρίς αγωγή με αλειτουργουζουμίμη. Η συχνότητα της ΠΠΛ στους ασθενείς με B-XLL που έλαβαν αλειτουργουζουμίμη δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό. **Διαταραχές του αμοινοπτικού και του λεμφικού συστήματος** Σοβαρές μορφές αμφοργανικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ. **Καρδιακές διαταραχές** Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξόθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλειτουργουζουμίμη που είχαν αντιμετωπίσει προηγούμενες με δυναμικές καρδιοθετικές παράγοντες. **Λεμφοεπιπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ο Epstein-Barr** Λεμφοεπιπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ο Epstein Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας. **4.5 Άλλη φαρμακολογία** 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 αντιμετωπίσει με β-ιντερφερόνη και οξική γλαταμερή χορηγήθηκε να διακόψουν την αγωγή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. **4.6 Γονιότητα, κύηση και γαλουγία** **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 πλακουντικό φράγμα ή αλειτουργουζουμίμη ενδύεται να διαπεράσει επίσης τον πλακουντικό φράγμα και συνεπώς να αποτελέσει δυναμική κίνδυνο για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η αλειτουργουζουμίμη 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 και είναι έγκυες. Εάν ο υποθυροειδισμός δεν αντιμετωπιστεί κατά τη 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 έμβρυο και μπορούν να προκαλέσουν παροδική νεογνική νόσο του Graves. **Θηλασμός** Η αλειτουργουζουμίμη ανιχνεύθηκε στο γάλα και στα νεογνά θηλακών ποντικών που γαλουχούσαν. Δεν είναι γνωστό εάν η αλειτουργουζουμίμη 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. Ωστόσο, τα οφέλη από την ανασία που προσδίδεται μέσω του μητρικού γάλακτος ενδέχεται να υπερσυντάξουν τον κίνδυνο από την δυναμική έκθεση του θηλάζοντος βρέφους στην αλειτουργουζουμίμη. **Γονιότητα** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα κλινικής ασφάλειας σχετικά με την επίδραση του LEMTRADA στη γονιότητα. Σε μια υπο-μελέτη με 13 άνδρες ασθενείς που έλαβαν αλειτουργουζουμίμη (είτε 12 mg είτε 24 mg), δεν παρατηρήθηκε اسپερμία, αζοοσπερμία, σταθερό μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων, διαταραχές κινητικότητας ή αύξηση στις μορφολογικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων. Είναι γνωστό ότι η CD52 απαντάται στους αναπαραγωγικούς ιστούς του ανθρώπου και των τρωκτικών. Τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιπτώσεις στη γονιμότητα ανθρώπινων ποντικών (βλ. παράγραφο 5.3), ωστόσο μια δυναμική επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα κατά την περίοδο της έκθεσης είναι άγνωστη με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη επίδραση του LEMTRADA στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι περισσότεροι ασθενείς εκπόλησαν ΑΣΕ οι οποίες παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την αγωγή με το LEMTRADA. Κάποιος 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 προαγωγή μέχρι να υποχωρήσουν. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας** Συνολικά 1188 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διάλειπια 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 ασφάλειας επί 2.366 έτη-ασθενών και ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 24 μηνών. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αυτοάνοση (ITP, θυροειδικές διαταραχές, νεφροπάθειες, κυτταροπενίες), οι ΑΣΕ και οι λοιμώξεις. Αυτές περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το LEMTRADA (σε ≥20% των ασθενών) είναι το ελάττωμα, η κεφαλαλγία, η πυρεξία ή 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 αντιμετώπιστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την εισόδηση στη μελέτη και επί 3 διαδοχικές ημέρες κατά τον 12ο μήνα της Μελέτης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν σε ≥0.5% των ασθενών παρατίθενται κατά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και κατά Πρωτογενές Όρο (ΠΟ) του Ιατρικού Λεξικού για Κανονιστικές Δραστηριότητες (MedDRA). Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥ 1/10) συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100). Σε κάθε ομάδα συστημάτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες στην μελέτη 1, 2 και 3 που παρατηρήθηκαν σε ≥0,5% των ασθενών που αντιμετώπιστηκαν με LEMTRADA 12 mg

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη	Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, έρπητ ζωστήρας, γαστρεντερικά, σταματικές έρπητ, καντιντίαση του στόματος, αιδιολογική καντιντίαση, γρίπη, λοίμωξη του ωτός	Οδοντική λοίμωξη, έρπητ των γεννητικών οργάνων, ονχομυκητίαση
Διαταραχές του αμοινοπτικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφοδεονοπάθεια	Αυτόνοση θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκίνων	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Νόσος του Basedow, υπερθυροειδισμός, αυτόνοση θυροειδοπάθεια, υποθυροειδισμός, βρογχόκληψη, εξέταση για αντιθυροειδικά αντισώματα θετική	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία*, άγχος		Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Υποπνοή της ΠΣ, ζάλη*, υπαισθησία, παραοσθσία, τρόμος, δυσανεξία*	Διαταραχή αισθητικότητας, υπερασθσία
Οφθαλμικές διαταραχές		Οραση θαμιά	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία*, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές	Έξωση*	Υπόταση*, υπέρταση	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια*, βήχας, επίσπασξη, άλγος στοματοφάρυγγα	Συσφιγκτικό αίσθημα λαϊμού, λήγικας, ερεθισμός του λαϊμού
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκολιότητα, γαστροσφαιγική παλινδρομηση, ούλωρραγία, δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Άσπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*	Γενικευμένο εξάνθημα*, ερύθημα, εκχύμωση, αλωπεκία, υπεριδρώσια, ακμή	Φλύκταινα, νυκτερινού ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος άκρου, μμικοί σπασμοί, αυχεναλγία	
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*, σίδημα περιφερικό, εξασθένιση, γριπώδης συνδρομή, κακουχία, άλγος της θέσης έγχυσης	
Παρακλινικές εξετάσεις			Σωματικό βάρος μειωμένο
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπας	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (Ο όροι που επισημάνονται με αστερίσκο (*) στον Πίνακα 1 περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Ο ΑΣΕ περιλαμβάνουν επίσης την κοιλιακή μαρμαρυγή και την αναίμαξη, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστό μικρότερο από την οριακή τιμή 0,5% για τα σχετιζόμενα συμβλήματα (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/οικιακή περιθαλψη 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 Ιστοτόπος: <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 ανεπιθύμητες (κεφαλαλγία, εξάνθημα και είτε υπόταση είτε εμβολοκμβή ταχυκαρδία). Δόσεις LEMTRADA μεγαλύτερες από αυτές που δοκιμάστηκαν στις κλινικές μελέτες ενδέχεται να αυξήσουν την ένταση ή/και τη διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση ή τις ανοσολογικές επιδράσεις του. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της αλεμτουζομίμης. Η αγωγή αποτελείται από διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανασταλκτικά, κωδικός ATC: L04AA34. **Μηχανισμός δράσης** Η αλεμτουζομίμη είναι ένα ανασυνδυσμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται από DNA και στρέφεται κατά της γλυκοπρωτεΐνης CD52 της κυτταρικής επιφάνειας, μεγέθους 21-28 kD. Η αλεμτουζομίμη είναι ένα κάπια αντίσωμα IgG1 με δομή από ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές και σταθερές περιοχές, και με περιοχές καθορισμού συμπληρωματικής από μονοκλωνικό αντίσωμα τρωκτικού (αρουαίου). Το αντίσωμα έχει κατά προσέγγιση μοριακό βάρος 150 kD. Η αλεμτουζομίμη συνδέεται με το CD52, ένα αντίγονο της κυτταρικής επιφάνειας που αναπτάται σε υψηλά επίπεδα στο 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 πλασμακυτταρα και τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι μικρή ή μηδενική. Η αλεμτουζομίμη δρα μέσω αντισωματοεξαρτημένης δια κύτταρων επιτελούμενης κυτταρολύσης και μέσω λύσης που επιτελείται από το συμπλήρωμα, μετά τη σύνδεση της με την κυτταρική επιφάνεια των T και των B λεμφοκυτταρών. 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 λεμφοκυτταρών, συμπεριλαμβανομένων και των εξής: - Μεταβολές στον αριθμό, τις αναλογίες και τις ιδιότητες ορισμένων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών μετά τη θεραπεία - Αύξημένη παρουσία ρυθμιστικών υποπληθυσμών T κυτταρών - Αύξημένη παρουσία T και B λεμφοκυτταρών μνήμης - Παροδικές επιδράσεις σε στατιστικά μη εγγενώς ανοσίας (δηλαδή, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, φυσικά φονικά κύτταρα) Η μείωση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων B και T κυτταρών από το LEMTRADA και ο επακόλουθος επαναποικισμός τους ενδέχεται να ελαττώνουν την πιθανότητα υποτροπής, το οποίο τελικά επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις** Το LEMTRADA εξαλείφει τα κυκλοφορούντα T και B λεμφοκύτταρα μετά από κάθε συνεδρία, με τις κατώτατες τιμές να παρατηρούνται 1 μήνα μετά από μία συνεδρία (το πρωιότερο χρονικό σημείο μετά τη θεραπεία στις μελέτες φάσης 3). Τα λεμφοκύτταρα επαναποικίζονται με την πάροδο του χρόνου, με την ανάκαμψη των B κυτταρών συνήθως να ολοκληρώνεται εντός 6 μηνών. Οι αριθμοί των λεμφοκυτταρών 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 παρουσιάζει συνολικό αριθμό λεμφοκυτταρών που έφθανε το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) μέχρι τους 6 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, και το 80% των ασθενών περίπου είχε συνολικό αριθμό λεμφοκυτταρών που έφθανε το LLN μέχρι τους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία. Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα πωινόφιλα, 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 τυχαιοποιημένες, τυφλές ως προς τον αξιολογητή κλινικές δοκιμές, σε σύγκριση με δραστική ουσία, σε ασθενείς με RMS. **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 οξική γαλιναμείρη αφού είχαν ακολουθήσει τη θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν επί 6 μηνών τουλάχιστον.

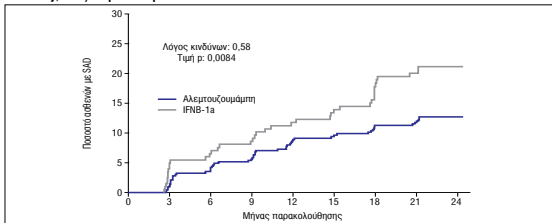
Πίνακας 3: Βασικά Κλινικά Τελικά Σημεία και Τελικά Σημεία Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) από τις Μελέτες 1 και 2				
	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Κλινικά τελικά σημεία	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNβ-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNβ-1a (N=202)
Ποσοστό Υποτροπών ¹ Επηρεασμένου 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 ² [Εμμένουσα Επιδείνωση της Αναπηρίας (SAD) ≥ 6 μήνες] ³ Ασθενείς με μμηνη 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 ² 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)
Τελικά σημεία MRI (0-2 έτη)				
Διάμεση % μεταβολή στον όγκο των T2 βλάβων 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%

Πίνακας 3: Βασικά Κλινικά Τελικά Σημεία και Τελικά Σημεία Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) από τις Μελέτες 1 και 2				
Τελικά σημεία MRI (0-2 έτη)	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	Ασθενείς με βλάβες προλαμπάνουσας Γαδολίνιο μέχρι το 2ο Έτος	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)
Ασθενείς με νέες υποπίκνες 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 Ψηφρωτέωτα τελικά σημεία: ARR & SAD. Η μελέτη θεωρείται επιτυχής αν είχε επιτευχθεί τουλάχιστον ένα από τα τελικά σημεία του συνθέτου πρωτείνος τελικού σημείου.

² Ο χρόνος της έναρξης της SAD ορίστηκε ως η αύξηση κατά τουλάχιστον 1 βαθμό στη διευρυνμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS) από μια βαθμολογία EDSS $\geq 1,0$ 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 βρμηγή Εμμονοσυσσώρευση στην Αναπηρία (Sustained Accumulation of Disability, SAD) στη Μελέτη 2



Βαρύτητα υποπρώξης Σε αντιπαράθεση με την επίδραση στο ποσοστό υποπρώξεων, οι υποπρώξιακές αναλύσεις από τη Μελέτη 1 (CAMS323) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερες ασθενείς με σοβαρή υποπρώξη που βρισκόταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μερίδα 61%, p=0,0056) και σε σημαντικά λιγότερες υποπρώξεις που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 58%, p<0,0001) σε σύγκριση με την IFNβ-1α. Οι υποπρώξιακές αναλύσεις από τη Μελέτη 2 (CAMS32400507) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερες ασθενείς με σοβαρή υποπρώξη ενώ βρισκόταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 48%, p=0,0121) και σε σημαντικά λιγότερες υποπρώξεις που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 56%, p<0,0001) ή σε νοσηλεία (μείωση 55%, p=0,0045) σε σύγκριση με την IFNβ-1α. **Εμμονοσυσσώρευση 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 ≥ 2 κατά την εισαγωγή, η οποία διατηρήθηκε για 6 μήνες τουλάχιστον. Η SRD είναι μέτρο της εμμονοσυσσώρευσης 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 IFNβ-1a έφθασαν σε αυτό το τελικό σημείο. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,0002). Η Μελέτη 3 (μελέτη φάσης 2 CAMS223) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε ασθενείς με ARR σε ένα διάστημα 5 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν EDSS μεταξύ 0-3,0, τουλάχιστον 2 κλινικά επεισόδια ΠΣ κατά τα 2 προηγούμενα χρόνια και ≥ 1 βλάβη προλαμπάνουσας γαδολίνιο κατά την εισαγωγή του στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την ΠΣ. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα (N=108) ή 24 mg/ημέρα (N=108), χορηγούμενο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες τον Μήνα 0 και για 3 ημέρες τον Μήνα 12, ή υποδόρια IFNβ-1a 44 μg (N=107) χορηγούμενη 3 φορές ανά εβδομάδα για 3 χρόνια. Σαράντα έξι ασθενείς έλαβαν μια τρίτη συνεδρία με LEMTRADA 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 3 ημέρες τον Μήνα 24. Στα 3 χρόνια, το LEMTRADA ελάττωσε τον κίνδυνο διημέρας SAD κατά 76% [λόγος κινδύνου 0,24 (95% CI: 0,110, 0,545), p<0,0006] και ελάττωσε τον ARR κατά 67% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,33 (95% CI: 0,196, 0,552), p<0,0001] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNβ 1a. Η αλεμτουζουμπίνη 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες EDSS (βελτιώσεις σε σύγκριση με τις βαθμολογίες κατά την εισαγωγή) επί 2 χρόνια παρακολούθησης, σε σύγκριση με την IFNβ-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 τον ARR κατά 66% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,34 (95% CI: 0,202, 0,569), p<0,0001] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNβ 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 αντικαταπτόμενων το ποσοστό των ασθενών των οποίων τα αποτελέσματα εξέτασης θεωρήθηκαν θετικά για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμπίνης, με μια ενζυμική δοκιμή ανοσοπροσροφής (ELISA) και επιβεβαιώθηκαν με μια δοκιμή ανταγωνιστικής δέσμωσης. Τα θετικά δείγματα αξιολογήθηκαν περαιτέρω για ενδείξεις αναστολής in vitro με χρήση μιας μεθόδου κυτταρομετρίας και στους. Οι ασθενείς σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ έδωσαν αντισώματα ορό στον 1, στους 3 και στον 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, για να προσδιοριστούν τα αντισώματα κατά της αλεμτουζουμπίνης. Το 85% περίπου των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA ήταν θετικοί για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμπίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης και το 92% αυτών των ασθενών ήταν επίσης θετικοί για αντισώματα που αντέταλαν τη δέσμωση του LEMTRADA in vitro. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά της αλεμτουζουμπίνης, το εκάναν μέχρι τους 15 μήνες μετά την αρχική έκθεση. Δεν υπήρξε συσχέτιση της παρουσίας αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμπίνης ή ανασταλτικών αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμπίνης 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 αντισώμα και την ειδικότητα της μεθόδου ανάλυσης. Επιπλέον, η παρατηρούμενη επίπτωση θετικού αποτελέσματος για τα αντισώματα (συμπεριλαμβανομένων και των ανασταλτικών αντισωμάτων) σε κάποια μέθοδο ανάλυσης ενδέχεται να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η μεθοδολογία της ανάλυσης, ο χειρισμός των δείγματος, ο χρόνος διημιτοποίησης, οι συγχρονισμένες φαρμακευτικές αγωγίες και η υποκείμενη νόσος. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της επίπτωσης των αντισωμάτων κατά του LEMTRADA με την επίπτωση των αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική. **Παιδιατρικός πληθυσμός.** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει

απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε παιδιά από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην RRMS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA αξιολογήθηκε σε 216 συνολικά ασθενείς με RRMS, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες έγχυσεις στις 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 αυξανόταν 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 Cmax 3014 ng/ml την Ημέρα 5 της πρώτης συνεδρίας και 2276 ng/ml την Ημέρα 3 της δεύτερης συνεδρίας. Ο χρόνος ημίσειας (ώση α ήταν περίπου 4-5 ημέρες και ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των συνεδριών, καθλώνοντας σε υψηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στον ορό μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Η αλεμτουζουμπίνη είναι πρωτεΐνη για την οποία η αναμενόμενη οδός μεταβολισμού είναι η αποικοδόμηση σε μικρά πεπτιδία και μεμονωμένα αμινοξέα από ευρέως διασποράζομενα πρωτεολυτικά ένζυμα. Δεν έχουν διεξαχθεί κλασικές μελέτες βιομετασχηματισμού. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της φυλής και του φύλου στη φαρμακοκινητική του LEMTRADA. Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια Καρδιοκυκλοφορία και μεταλλάξεις** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση του καρκινογόνου ή μεταλλάξιμου δυναμικού της αλεμτουζουμπίνης. **Γονιμότητα και αναπαραγωγή** Η αγωγή με ενδοφλέβια αλεμτουζουμπίνη σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενες επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC 7,1 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών διαγονιδιακών ποντικών με ανθρώπινο CD52. Ο αριθμός των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων ήταν σημαντικά μειωμένος (<10%) σε σχέση με τους μάρτυρες και το ποσοστό ανώμαλων σπερματοζωαρίων (με απόπτωση ή απουσία κεφαλής) ήταν σημαντικά αυξημένο (μέχρι 3%). Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και συνεπώς δεν θεωρήθηκαν δυσμενείς. Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ενδοφλέβια αλεμτουζουμπίνη 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 ωρίων σωματίων και των σημείων εμφύτευσης ανά ποντίκι ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που έλαβαν φορέα μόνο. Σε σχέση με τους μάρτυρες που έλαβαν φορέα, οι κυσφορογόνες ποντικοί που έλαβαν 10 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν μειωμένη αύξηση βάρους κατά την κύηση. Μια μελέτη αναπαραγωγικής τοξικότητας σε κυσφορογόνους ποντικούς που εκτέθηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις αλεμτουζουμπίνης 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 μπηρών των οποίων όλα τα έμβρυα νεκρώθηκαν ή απορροφήθηκαν, με παράλληλη μείωση στον αριθμό των μπηρών με βιώσιμα έμβρυα. Δεν παρατηρήθηκε καμία δυσπλασία ή παραλλαγή των εξωτετρικών μορφών, των μαλακών μορφών ή του σκελετού σε δόσεις μέχρι τα 10 mg/kg/ημέρα. Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και πιθανή φαρμακολογική δράση της αλεμτουζουμπίνης 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 αλεμτουζουμπίνη κατά τη διάρκεια της κύησης, σε δόσεις 3 mg/kg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC 12 με 0,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα). Η γνωστική, η οπτική και η σεξουαλική ανάπτυξη των νεογνών που εκτέθηκαν κατά τη γαλακτοσία σε δόσεις αλεμτουζουμπίνης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** • Δινάτριω φασφορικό, διυδρικό (E339) • Αιθυλονοδιωμεντετραεσικό διαντρίω άλας, διυδρικό • Κάλιο χλωριούχο (E508) • Κάλιο φωσφορικό διοξείδιο (E340) • Πολυσορβικό 80 (E433) • Νάτριο χλωριούχο • Υδαρ για ενέσιμο **6.2 Ασυμβατότητες** Ελαφίσει μελετών σχετικών με τη συμβατότητα, το παρόν φάρμακο προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 **6.3 Διάραξη ζωής Πυκνό διάλυμα** 3 χρόνια **Αραιωμένο διάλυμα** Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 2°C - 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται από το προϊόν να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φυλάξεως 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 Ιατρικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος Πυκνό διάλυμα** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κοίλο για να προστατευτεί από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Το LEMTRADA διατίθεται σε διαγυγμένο υάλιο φιαλίδιο 2 ml, με πάγια εισαγωγή από ελαστικό βουτύλιο και σφράγιση ασφαλείας από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώσιμο πώμα (flip-off). Μετά από αποσκευασία: κοτυλί με 1 φιαλίδιο. **6.6 Ιατρικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παραπάνω ασηματικό υλικό ή αλλοίωση του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει ασηματικό υλικό ή εάν το πυκνό διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια πριν τη χρήση. Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναρροφήστε 1.2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μια σύριγγα, εφαρμόζοντας άσηπτη τεχνική. Εγχύστε την ποσότητα αυτή σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) για έγχυση ή διαλύματος γλυκόλης (5%) για έγχυση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται με άλλους διαλύτες. Ο σάκος θα πρέπει κατόπιν να αναστραφεί μαλακά για να αναμειχθεί το διάλυμα. Το LEMTRADA δεν περιέχει αντιμικροβιακή συντηρητική και συνεπώς απαιτείται προσοχή για να διασφαλιστεί η ασφάλεια του παρασκευασμένου διαλύματος. Συνιστάται το αραιωμένο προϊόν να χορηγηθεί αμέσως. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί 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** 21/06/2016

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

Λιανική τιμή 7.635,47€

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

μηρών σε τρέπουμες ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο μελέτες (1045 και 1002 ασθενείς στις ομάδες τερηλουνομίδης 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία μελέτη σύγκρισης με άλλη δραστική ουσία (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με τερηλουνομίδη) που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες πόρες πολλαπλής σκληρίτιδας (ΥΠΣ). Η τερηλουνομίδη είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης. Το προφίλ ασφαλείας της λεφλουνομίδης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδεχομένως έχει σημασία όταν συνταγογραφείται τερηλουνομίδη σε ασθενείς με 12. Η συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με ειδικό φάρμακο μελετών βασίστηκε σε 2047 ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκληρίτιδα που λάμβαναν τερηλουνομίδη μία φορά ημερησίως. Εντός αυτού του πληθυσμού ασφαλείας, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τερηλουνομίδη ήταν οι εξής: πονοκέφαλος, διάρροια, αυξημένες τιμές ALT, ναυτία και αλατεκία. Εξίκα, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η ναυτία και η αλατεκία ήταν ήπιες έως μετρίως μορφής, παρόμοιες και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBA/GIO σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο μελέτες, ως προς την τερηλουνομίδη 7 mg ή 14 mg σε $\geq 1\%$ υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με το ειδικό φάρμακο, παρατίθενται παρακάτω. Οι συχνότερες αρθρικές σύμφωνη με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), μη γνωστές ($\geq 1/1.000$ 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 παροξυσμοί (βλ. παράγραφο 4.4)		Γρίπη, Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Παρορροκοκκίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτιδα, Στοιβακτική έρση, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών			Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), Αναιμία	Ήπιες μορφές θρομβοπενία (αιμοπεταλία < 100 G/l)		Αντιδράσεις υπεραιμιασθίας (μυρσες ή σφίμες) συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθσία, Ισχυαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	Υπεραισθσία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια		
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών			
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου				Διάμεση πνευμονοπαθεία*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδονταλγία			Παγκρεατίτιδα, Στοιβαίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλατεκία	Εξάνθημα, Ακμή			Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης					
Παρακινικές ερετασίες	Αύξηση αμινοτρανσφεράσης (ALT) (βλ. παράγραφο 4.4)	Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT) (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (βλ. παράγραφο 4.4), Απάθεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροφίλων (βλ. παράγραφο 4.4), Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης αιμάτος			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών					Μετα-τροματικός πόνος

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

Παραγωγή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Αλατεκία: Η αλατεκία αναφέρθηκε ως λεπτή στην τριάντα, μειωμένη πυκνότητα της τροχούρας, απώλεια μαλλιών, σχετιζόμενη ή όχι με την αλλαγή της υψός των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τερηλουνομίδη 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το ειδικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφηκαν ως διάχυτες ή γενευκρινείς σε ολόκληρο το τριγύρω της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης απώλεια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της αγωγής. Ο χρόνος υποχώρησης κυμαίνθηκε από έναν έως και χρόνια. **Επιδόσεις στην αρθρική πίεση:** Σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο μελέτες τεκμηριώθηκαν τα εξής: η συστολική αρθρική πίεση ήταν > 140 mmHg στο 19,9% των ασθενών που λάμβαναν τερηλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,5% των ασθενών που λάμβαναν το ειδικό φάρμακο - η συστολική αρθρική πίεση ήταν > 160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τερηλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 2,0% των ασθενών που λάμβαναν το ειδικό φάρμακο - η διαστολική αρθρική πίεση ήταν > 90 mmHg στο 21,4% των ασθενών που λάμβαναν τερηλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 13,8% των ασθενών που λάμβαναν το ειδικό φάρμακο. **Λοιμώξεις:** Σε μελέτες ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τερηλουνομίδη 14 mg (2,7% σε σύγκριση με το ειδικό φάρμακο (2,2%)). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας. Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της σηψαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. **Αιματολογικές επιδόσεις:** Μία μέση μείωση από επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) $< 15\%$ από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετεροφίλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο δοκιμές με το AUBA-GIO, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από την έναρξη συνέβη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά 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 εξοχλή. **Περιφερική νευροπάθεια:** Σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο μελέτες, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τερηλουνομίδη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το ειδικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με ειδικό 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 τερηλουνομίδης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 888) στην ομάδα του ειδικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τερηλουνομίδης 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς. **Νεοπλασματικά καλοήγη, κακοήγη και μη προοδευόμενα (περιλαμβανομένης κύστεως και πολυπόδων):** Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τερηλουνομίδη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφωμωπερπλαστικών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιρροές κατηγορίας 1, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις). Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τερηλουνομίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών με αυτή τη χορήγηση οδούς κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ακεφής σφαιλικών-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση τον εθνικό συστημάτας αναφοράς: ΕΛΛΑΔΟΣ**

Αύξηση της ALT (βάσει εργαστηριακών δεδομένων) σύμφωνα με την κατάσταση κατά την εισαγωγή - Πληθυσμός ασφαλείας σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο μελέτες

	ειδικό φάρμακο (N=997)	Τερηλουνομίδη 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%)

Ηπες αυξήσεις της τρανοαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τερηλουνομίδη από τις ομάδες του ειδικού φαρμάκου. Η συχνότητα των αυξήσεων άνω των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες αγωγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανοαμινάσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της αγωγής. Ο χρόνος υποχώρησης κυμαίνθηκε από έναν έως και χρόνια. **Επιδόσεις στην αρθρική πίεση:** Σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο μελέτες τεκμηριώθηκαν τα εξής: η συστολική αρθρική πίεση ήταν > 140 mmHg στο 19,9% των ασθενών που λάμβαναν τερηλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,5% των ασθενών που λάμβαναν το ειδικό φάρμακο - η συστολική αρθρική πίεση ήταν > 160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τερηλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 2,0% των ασθενών που λάμβαναν το ειδικό φάρμακο - η διαστολική αρθρική πίεση ήταν > 90 mmHg στο 21,4% των ασθενών που λάμβαναν τερηλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 13,8% των ασθενών που λάμβαναν το ειδικό φάρμακο. **Λοιμώξεις:** Σε μελέτες ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τερηλουνομίδη 14 mg (2,7% σε σύγκριση με το ειδικό φάρμακο (2,2%)). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας. Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της σηψαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. **Αιματολογικές επιδόσεις:** Μία μέση μείωση από επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) $< 15\%$ από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετεροφίλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο δοκιμές με το AUBA-GIO, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από την έναρξη συνέβη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά 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 εξοχλή. **Περιφερική νευροπάθεια:** Σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο μελέτες, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τερηλουνομίδη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το ειδικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με ειδικό 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 τερηλουνομίδης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 888) στην ομάδα του ειδικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τερηλουνομίδης 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς. **Νεοπλασματικά καλοήγη, κακοήγη και μη προοδευόμενα (περιλαμβανομένης κύστεως και πολυπόδων):** Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τερηλουνομίδη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφωμωπερπλαστικών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιρροές κατηγορίας 1, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις). Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τερηλουνομίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών με αυτή τη χορήγηση οδούς κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ακεφής σφαιλικών-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση τον εθνικό συστημάτας αναφοράς: ΕΛΛΑΔΟΣ**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 ΓΚ-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380 / 337 0453 30 21 06549536
Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>
4.9 Υπερδοσολογία: Σημτώματα: Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τερηλουνομίδη σε ανθρώπους. Τερηλουνομίδη 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μεγάλο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπενοούσαν με το προφίλ ασφαλείας της τερηλουνομίδης σε ασθενείς με 12. **Αντιμετώπιση:** Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας ή τοξικότητας, απαιτείται η αποστοπιστική σύμβαση (επιρροές κατηγορίας 1), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Η νυσταγιωμένη διάδοκασία απομακρύνει είναι η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι κλάως 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 χρειάζεται απαραίτητα να χορηγούνται σε διαδοχικό σύμβαση (επιρροές κατηγορίας 1), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.
6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων: Πυλινός διακίου: • λακτόζη μονοϋδρική • άμυλο αραβοσίτου • κυτταρίνη μικροκρυσταλλική • άμυλο καρβοξυμεθυλοκυανίου νατρίου (τύπου Α) • ύδροξυπροπυλοκυτταρίνη • μαγνησίου στεατικό **Επικόλληση διακίου:** • υδρομελλόζη • τιτανίου διοξειδίου (E171) • τάλκης • πολυαιθυλενογλυκόλη 8000 • λακταργιολιχίου υνδοκαρμινίου (E132)
6.2 Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια **6.4 Διατήρηση προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχτή:** Κυψέλες από αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλες 14, 28, 84 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου) και συσκευασμένα σε κουτία που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου. Κάθε καρτέλα είναι τοποθετημένη σε προστατευτικό περιβλήμα. Διατίρπτες κυψέλες, μονάδων δόσης από αλουμίνιο, σε κουτία που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιότητες περιεχτή:** Κάθε περιεχτή είναι φαρμακευτικό προϊόν ή υπολείμμα πρέπει να απορριπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.
7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
sanofi-aventis groupe
34, 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 ΑΝΑΕΡΧΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
Οκτώβριος 2015
Λιανική τιμή 636,72€
Λεπτομέρη πληροφορίες σχετικά για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

CGR_AUBA_15.12.00670

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

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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 οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες 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 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΟΣΗΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 63 μικρογραμμάρων περιέχει 63 μικρογραμμάρια πεγκιντεροφερόνης βίτα-1 α* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 94 μικρογραμμάρων περιέχει 94 μικρογραμμάρια πεγκιντεροφερόνης βίτα-1 α* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 125 μικρογραμμάρων περιέχει 125 μικρογραμμάρια πεγκιντεροφερόνης βίτα-1 α* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Η δόση υποδεικνύεται τον ποσότητα της ομάδας βίτα-1 α. υπερφάνης στις πεγκιντεροφερόνης βίτα-1 α. χωρίς να λαμβάνει υπόψη την προσαρτημένη ομάδα PEG. *Η δραστική ουσία, πεγκιντεροφερόνη βίτα-1 α, είναι ένα ομοιοπολικό συζευγμένο μόριο υπερφάνης βίτα-1 α. το οποίο παράγεται από κύτταρα ωθηθίνας κινεζικού χοιρίδιου, με μεθυσουλφονυλοαμινογλυκόζη) 20.000 Dalton (20 kDa), με χημικό ενσύνθετο 0-2-μεθυλοπροπιοιονοδεύδης. Η δραστικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα άλλων πεγκυλιωμένων ή μη πεγκυλιωμένων πρωτεϊνών της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. **Έκδοχα με γνωστές δράσεις** Κάθε συσκευή τύπου πέννας περιέχει 0, 13 mg νατρίου. **3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** ενέσιμο διάλυμα (ένεση). Διαλύει 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, Ειδική μορφή σκληρότητας ακλήρων κατά τους **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη της αγωγής θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού πεπαιρωμένου στην αγωγή της σκληρότητας κατά πλάκας. Η αποτελεσματικότητα του Plegridy έχει αποδειχθεί έναντι οικιακού φαρμάκου. Άμεσα συγκριτικά δεδομένα για το Plegridy έναντι μη-πεγκυλιωμένων υπερτεροφόνων βίτα-1 δόθηκαν επί της αποτελεσματικότητας του Plegridy μετά την αλλαγή από μη-πεγκυλιωμένη υπερτεροφόν βίτα δεν είναι διαθέσιμα. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψη όταν ενυλοδοσείται η αγωγή των ασθενών μεταξύ πεγκυλιωμένων και μη-πεγκυλιωμένων υπερτεροφόνων. **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση του Plegridy είναι 125 μικρογραμμάρια, χορηγούμενη 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 μικρογραμμάρων 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 στις δόσεις κατά την έναρξη της αγωγής μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των συμπτωμάτων που προσιμείνουν με γρήγορα, τα οποία μπορεί να παρουσιαστούν κατά την έναρξη της αγωγής με υπερτεροφόνους. Προφυλακτική και ταυτόχρονη χρήση αναπληρωμένων, αναλγητικών και/ή αντιπυρετικών αγωγών μπορεί να προσφέρει ή να μειώσει την εμφάνιση συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρήγορα τα οποία παρουσιάζονται μερικές φορές κατά τη διάρκεια θεραπείας με υπερτεροφόν (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν παραλειφθεί μία δόση, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. * Εάν απομηνούν 7 ή περισσότερες ημέρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση: Οι ασθενείς θα πρέπει να χορηγούν όλη τη δόση που παραλείφθηκε. Η θεραπεία μπορεί έπειτα να συνεχιστεί με την επόμενη προγραμματισμένη δόση, όπως αυτό έχει προγραμματιστεί. * Εάν απομηνούν λιγότερες από 7 ημέρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση: Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν ένα νέο δοσολογικό σχήμα. 2 εβδομάδες, 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. **Ειδικά πλυνθιαία** 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 διαλυτολογία** Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με νεφρική διαλυτολογία βάσει δεδομένων από μελέτες, σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρά νεφρική διαλυτολογία, καθώς και σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.4). **Ηπατική διαλυτολογία** Το Plegridy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική διαλυτολογία (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 σκληρότητα 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 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας, από επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές να επαλλάσσουν τα σημεία των υποδόριων ενέσεων. Τα συνήθη σημεία των υποδόριων ενέσεων περιλαμβάνουν την κοιλιά, το βραχίονα και το μπρά. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Plegridy παρέχεται με τη βελόνα προποσθετημένη. Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας προορίζονται μόνο για μία χρήση και θα πρέπει να απορριπτούν μετά τη χρήση. **Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τη χειρμά ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος** Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο, το Plegridy θα πρέπει να αφηίνεται 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 κρυσταλλμένο, νεφελώδες ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια. Το υγρό στο 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 των προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας Plegridy. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Plegridy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το υγρό είναι κρυσταλλμένο, νεφελώδες ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια. Το υγρό στο παράθυρο του φαρμάκου πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. **4.3 Αντενδείξεις** - Υπερευαίσθησία στη φυσική ή ανασυνδυασμένη υπερτεροφόν βίτα ή πεγκιντεροφόν ή σε κάποιο από τα έκδοχα. - Έναρξη θεραπείας κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.6). - Ασθενείς με υπάρχουσα σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Ηπατική βλάβη** Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών ορού, ηπατίτιδα, αιχμαλωτισμένη ηπατίτιδα και σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας με φαρμακευτικά προϊόντα υπερτεροφόνων βίτα. 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). **Κατάθλιψη** Το Plegridy θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγουμένως καταθλιπτικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.3). Η κατάθλιψη παρουσιάζεται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με σκληρότητα κατά πλάκας και σε συνδυασμό με τη χρήση υπερτεροφόν. Θα πρέπει να προληφθούν οι ασθενείς να αναφέρουν αμέσως στο συνταγογραφούμενο ιατρό την εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων καταθλιπτικής 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 υπερευαίσθησίας** Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας ως σπάνια επιπλοκή της αγωγής με υπερτεροφόν βίτα, περιλαμβανομένου του Plegridy. Η πεγκιντεροφόν βίτα-1 α θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). **Αντιδράσεις της θέσης ένεσης** Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις της θέσης ένεσης, περιλαμβανομένων της νέκρωσης της θέσης ένεσης, με τη χρήση υποδόριων υπερτεροφόνων βίτα. Για την ελαστικοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων της θέσης ένεσης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να εφαρμόζουν άσηπη 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 προληφθεί ο ασθενής να ενημερωθεί τον ιατρό του, εάν παρουσιάζει οποιαδήποτε λήση του δέρματος, η οποία μπορεί να συνδυαστεί από οίδημα ή εκκρηγή 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 μείωμένη 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 πανκυτοπενίας και της βαριάς μορφής θρομβοπενίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν υπερτεροφόν βίτα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Plegridy έχουν παρατηρηθεί κυτταροπενίες, περιλαμβανομένων της σπάνιας βαριάς μορφής ουδεροπενίας 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 του ουροφόρου οδού** **Νεφρική νόσος** Περιπτώσεις νεφρικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες που περιλαμβάνουν τη ρινική/επιτακτική ημερήσια σπειραματοσκλήρωση (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), το σύνδρομο ελακτίων 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 υπερτεροφόνων βίτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να σημειωθούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με υπερτεροφόν βίτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρία και διαταραγμένες νεφρικές λειτουργίες, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου για νεφρική νόσο. Απαιτείται άμεση θεραπεία του νεφρικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Plegridy. **Σοβαρή νεφρική διαλυτολογία** Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Plegridy σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαλυτολογία. **Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (Thrombotic microangiopathy, TMA)** Περιπτώσεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνονται ως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) ή αμυλοτική ουραιμικό σύνδρομο (Haemolytic uremic syndrome, HUS), περιλαμβανομένης και θανατηφόρων περιπτώσεων έχουν αναφερθεί με προϊόντα υπερτεροφόνων βίτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να σημειωθούν αρκετές εβδομάδες έως αρκετά χρόνια μετά την έναρξη θεραπείας με υπερτεροφόν βίτα. Τα πρώια κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν θρομβοπενία, νέα εμφάνιση υπέρτασης, πυρετό, συμπτώματα κεντρικού νεφρικού συστήματος (LDH, σύγχυση, πρήξιμο) και διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Τα εργαστηριακά ευρήματα υποδηλώνει της TMA περιλαμβάνουν μειωμένους αριθμούς αιμοπεταλίων, αυξημένες τιμές γαλακτικής αφαιρούμενης ορού (π.χ. ούρα), οίδημα και παρουσία αιμοκυττάρων (κατάπτωση ερυθροκυττάρων) σε πλακίδιο στρώσης αίματος. Συνεπώς, συνιστάται περαιτέρω εξέταση για τη επίθεση των αιμοπεταλίων στο αίμα, LDH ορού και πλακίδια στρώσης αίματος, καθώς και εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά TMA. Εάν διαγνωσθεί TMA, απαιτείται άμεση θεραπεία (εξετάζοντας το ενδεχόμενο πλάσμοφαίσης) και συνιστάται άμεση διακοπή του Plegridy. **Εργαστηριακές ανωμαλίες** Οι εργαστηριακές ανωμαλίες σχετίζονται με τη χρήση υπερτεροφόνων. Επιπρόσθετα με αυτές τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται συνήθως για την παρακολούθηση ασθενών με σκληρότητα 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. ασπαραγική αμινοτρανσφεράση [AST], αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, [ALT]), πριν από την έναρξη και σε τοκτό διάστημα μετά την έναρξη της θεραπείας με Plegridy και έπειτα περιοδικά, όταν δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα. Οι ασθενείς με μυελοκαταστάλη μπορεί να απαιτούν περισσότερο εντατική παρακολούθηση του αριθμού των κυττάρων στην γενική αίματος, του διαφορικού τύπου των κυττάρων και του αριθμού αιμοπεταλίων. Έχει παρατηρηθεί υποθρομβροκυτταραιμία και υπερθρομβροκυτταραιμία με τη χρήση προϊόντων υπερτεροφόνων βίτα. Συνιστάται τακτικές δοκιμασίες θρομβοειδικών λειτουργιών σε ασθενείς με ιστορικό διαλυτολογίας θρομβοειδούς ή όπως ενδεικνύεται 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 επίδειξη της καρδιακής νόσου σε ασθενείς που λαμβάνουν υπερτεροφόν βίτα. Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας βίτα Plegridy (125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες) και της ομάδας οικιακού 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 νόσος 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 εξουδετερωντικά αντισώματα έναντι του τμήματος βίτα-1 α υπερτεροφόν της πεγκιντεροφόν βίτα-1 α. Τα εξουδετερωντικά αντισώματα έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν την κλινική αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ομάδας υπερτεροφόνων της πεγκιντεροφόν βίτα-1 α δεν είχε εμφανή επίδραση στην ασφάλεια ή την κλινική αποτελεσματικότητα, παρότι η ανάλυση περιορισμένη από την χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ανοσογονικότητας. 3% των ασθενών (18/681) ανέπτυξαν επίμονα αντισώματα στην ομάδα PEG της πεγκιντεροφόν βίτα-1 α. Στην κλινική μελέτη που διενεργήθηκε, η ανάπτυξη των αντισωμάτων έναντι της ομάδας PEG της πεγκιντεροφόν βίτα-1 α δεν είχε εμφανή επίδραση στην ασφάλεια ή στην κλινική αποτελεσματικότητα (περιλαμβανομένου του ετισιοσημένου ποσοστού υποτροπής, των βιωσιμικών στην MRI και της εξέλιξης της αναπνοής). **Ηπατική διαλυτολογία** Απαιτείται προσοχή και στενή παρακολούθηση κατά τη χορήγηση του Plegridy σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική διαλυτολογία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης και επιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση υπερτεροφόνων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ηπατική βλάβη (βλ. ενότητα 4.8). **Περιορισμοί σε νύχτα** 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 προτασποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με σκληρότητα κατά πλάκας μπορούν να λάβουν Plegridy και κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια των υποτροπών. Έχει αναφερθεί ότι οι υπερτεροφόν

μειώνουν τη δραστηριότητα των ενζύμων που εξαρτώνται από το ηπατικό κύτταρο P450 σε ανθρώπους και στα ζώα. Απαιτείται προσοχή όταν το Plegridy χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία έχουν στενότερο θεραπευτικό δείκτη και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το σύστημα του ηπατικού κυτταρώματος P450 για την κάθαρσή τους, όπως π.χ. ορισμένες κατηγορίες αντιεπιληπτικών και αντικαταβολικών. **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 σκεπάζεται να μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το Plegridy, θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους και θα πρέπει να εστιάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Σε ασθενείς με υψηλό βαθμό υπογονιμότητας πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σοβαρής υπογονιμότητας μετά τη διακοπή του Plegridy σε περίπτωση κύησης έναντι του πιθανού αυξημένου κινδύνου αυθόρμητης αποβολής. **Εγκυμοσύνη** Υπόχρον περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Plegridy κατά την εγκυμοσύνη. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αυθόρμητης αποβολής. Η έναρξη της θεραπείας αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3). **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν η πεγκικεταφερρόνη βίτα-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 πεγκικεταφερρόνης βίτα-1α στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σε πολύ υψηλές δόσεις, παρατηρήθηκαν επιδράσεις ανωορρηξίας σε ζώα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της πεγκικεταφερρόνης βίτα-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 πεγκικεταφερρόνης βίτα ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών από τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης από το εικονικό φάρμακο) για το Plegridy σε δόση 125 μικρογραμμάρια υποδορίου κάθε 2 εβδομάδες ήταν η ερυθμία της θέσης ένεσης, γριπώδης συνδρομή, πυρετός, 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 υποδορίου κάθε 2 εβδομάδες ήταν η γριπώδης συνδρομή (<1%). **Διάγραμμα 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 τυχοπιοσμένη, 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 συνομίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (συχνότητα εμφάνισης υψηλότερη από το εικονικό φάρμακο και με εύλογη πιθανότητα αιτιότητας) από 512 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Plegridy 125 μικρογραμμάρια υποδορίου 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	Αντιδραση 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	Νούτι, 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 χορήγησης	Ερυθμία 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, Δυσχρωματισμός της θέσης ένεσης, Φλεγμονή της θέσης ένεσης	Πολύ συχνές Συχνές
	Νέκρωση της θέσης ένεσης	Σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη, Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαστική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, Γ-γλουταμυλο-τρανσφεράση αυξημένη, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Συχνές
	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος	Όχι συχνές
	Μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	Συχνές

* Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης βίτα (βλ. παράγραφο 4.4) † Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως **Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση** **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών** **Συμπτώματα προσομοιάζοντα 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, υπερθέρμια, 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 ήπια ή μέτρια βαρύτητας. Κανένα δεν θεωρήθηκε ως σοβαρός φάσις. Λιγότερο από 1% των ασθενών που έλαβαν Plegridy κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης της μελέτης ADVANCE διέκοξαν τη θεραπεία λόγω των συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρίπη. **Αντιδράσεις της θέσης ένεσης** Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (π.χ. ερυθμία 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 ερυθμία 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 ήπια ή μέτρια βαρύτητας. Ένας ασθενής από τους 1.468 ασθενείς που έλαβαν Plegridy σε κλινικές μελέτες παρουσίασε νέκρωση της θέσης ένεσης, η οποία υποβλήθηκε με την τυπική ιατρική θεραπεία. **Ανωμαλίες στις παπικές τρανσαμινάσες** Η συχνότητα εμφάνισης αυξημένων των ηπατικών τρανσαμινών ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν Plegridy σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η πλειονότητα των αυξημένων των ενζύμων ήταν <3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN). Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαστικής 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 τρανσαμινών του ορού σε συνδυασμό με αυξημένη χοληρυθρίνη παρατηρήθηκαν σε δύο ασθενείς που είχαν προηγουμένως ανωμαλίες στις παπικές εξετάσεις πριν από τη λήψη Plegridy στην κλινική δοκιμή. Και οι δύο περιπτώσεις υποχώρησαν με τη διακοπή του Plegridy. **Αιματολογικές διαταραχές** Παρατηρήθηκαν μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων <3,0 x 10⁹/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 λευκοκυττάρων (<0,5 x 10⁹/L (<1%) του αριθμού του ουδετερόφιλων (≤1,0 x 10⁹/L (<1%) και του αριθμού των αιμοπεταλίων (≤100 x 10⁹/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 10⁹/L, ένας άλλος ασθενής (<1%) παρουσίασε σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <0,5 x 10⁹/L). Και στους δύο ασθενείς ο αριθμός των κυττάρων επανήλθε 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 10¹²/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. αγγειοόδημα, κνίδωση) και ανάφραση σύντομα μετά τη θεραπεία με αντιασπαστικά και/ή κορτικοστεροειδή. **Κατάθλιψη και ιδεασμοί αυτοκτονίας** Η συνολική συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων κατάθλιψη και ιδεασμοί αυτοκτονίας ήταν 8% τόσο για την ομάδα Plegridy 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες, όσο και για την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών συμβάντων που σχετίζονται 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 βίτα. Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βίτα. **Ανοσοφύλαξη πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η ανοσοφύλαξη πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οποιωνδήποτε κυκλοφορούντων φαρμακευτικών προϊόντων είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση των ασθενών οφείλουν κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας/ορισμένων περιλαμβανομένων να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/3307, Φαξ: + 30 21 06549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: <http://www.moh.gov.cy/pns> **4.9 Υπερθέρμια** Σε περίπτωση υπέρθεσης της θερμοκρασίας, οι ασθενείς θα πρέπει να εισαχθούν σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και θα πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. **7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΔΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** BIOGEN IDEC LIMITED Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead Berkshire SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο **8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΔΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/14/934/002, EU/1/14/934/005, EU/1/14/934/006 **9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΔΙΑΣ** 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 ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιεχομένου ιατρική συσκευασία. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχιστεί εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση. **ΤΙΜΗ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ (N.T.):** PLEGRIDY IN, SO.PPF (63+94)mcg/0,5ML (1 PPFx63mcg+1 PPFx94mcg): 549,87€, PLEGRIDY IN, SO.PPF 125mcg/0,5ML, B1x2PEN: 600,84€

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



ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Tecfidera 120 mg γαστροεντερικό σκληρό καψάκιο Tecfidera 240 mg γαστροεντερικό σκληρό καψάκιο 2. **ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Tecfidera 120 mg καψάκιο Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρας (dimethyl fumarate). Tecfidera 240 mg καψάκιο Κάθε καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρας (dimethyl fumarate). 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Γαστροεντερικό σκληρό καψάκιο Tecfidera 120 mg καψάκιο Πράσινο και άσπρο γαστροεντερικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «B-12

120 mg». Tecfidera 240 mg καψάκιο Πράσινο γαστροεντερικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «B-12 240 mg». 4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διάσειση του νωτιαίου αχλπίου. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από την επιβλεπόμενη ημερήσια δόση. 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 εφίδρωσης και γαστροεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχιστεί η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχονται να εκδηλώσουν ερυθρίαση ή γαστροεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). Ηλεκτρομυογραφία Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους. **Νευρική ή πρακτική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νευρική ή πρακτική δυσλειτουργία. Με βάση τις υπάρχουσες κλινικές φαρμακολογίες, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικές πληθυσμιακές ομάδες** 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 την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διάσεισης του νωτιαίου αχλπίου. **Τρόπος χορήγησης** Για χρήση από το στόμα. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαίρεται, να διαλύεται, να απομακρύνεται ή να μασάεται, καθώς η εντερική επίστρωση απορροφά τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. 4.3 Αντενδείξεις Υπερευαίσθησία στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση **Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις** Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές και ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) και της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ALT και AST) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδεικνύονται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρατεταμένη λευκοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λευκοκυττάρων 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 λευκοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Εξέταση το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera σε ασθενείς με αριθμούς λευκοκυττάρων $0,5 \times 10^9/l$ ή που επιμένουν για περισσότερο από 6 μήνες. Η αξέλιξη κίνηση-σφάλους της θεραπείας θα πρέπει να εναρμονιστεί κατά την ασθενική απόκριση με την ασθενική απόκριση των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Η κλινική παρακολούθηση, 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 παρακολούθηση (βλ. επίσης την υποενότητα που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λευκοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και ανουσία αναλκτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Αξιολόγηστε τη σχέση οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με αριθμούς λευκοκυττάρων >math>0,5 \times 10^9/l</math> και <math>< 0,8 \times 10^9/l</math> για περισσότερο από έξι μήνες. **Μαγνητική τομογραφία** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συνστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αξιωματική μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. **Προϊούσια πολυσυστηματική λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)** Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με το Tecfidera και άλλα προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λευκοπενίας. Η PML είναι μια ευκαριαϊκή λοίμωξη που προκαλείται από τον ή John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θετική ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ή JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ή JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λευκοπενίας στην ακριβεία της εξέτασης αναυματισμού κατά του JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λευκοκυττάρων) δεν αποκλείει τον πιθανότατα επακόλουθη λοίμωξη από τον ή JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποκλιμακωτικής PML, αναστείλετε τη θεραπεία με Tecfidera και πραγματοποιήστε κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπιάζουσας διάσεισης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελισσόμενα κατά τη διάρκεια μερικών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αβεβαιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. **Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιήσιμες θεραπείες** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπευτικές τροποποιήσεις της νόσου σε Tecfidera. Η συνεχιστική προηγούμενη ανοσοκατασταλτική ή ανοσοτροποποιήσιμη θεραπεία στην εκκίνηση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera δεν είναι γνωστή. Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποίησης της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος κίνησης ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προσθετική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανεμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιηθεί μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινάται αμέσως μετά τη διακοπή της αντιεπιθετικής ή της οξικής γλαυκωματικής. **Σοβαρή νευρική ή πρακτική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νευρική ή πρακτική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). **Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστροεντερικού** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστροεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ερυθρίαση** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίαση, αυτή ήταν ήπια ή μέτρια σοβαρότητας. 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 αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συμπτώματα ερυθρίασης ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίασης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). **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 λευκοκυττάρων <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 λευκοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στο ένα έτος, με επακόλουθη σταθεροποίηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μέσοι αριθμοί λευκοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκαν ασθενείς με αριθμό λευκοκυττάρων <math>< 0,5 \times 10^9/l</math> ή <math>< 1%</math> των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (όσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμούς λευκοκυττάρων <math>< 0,5 \times 10^9/l</math> ή <math>< 0,8 \times 10^9/l</math> για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λευκοκυττάρων <math>< 0,5 \times 10^9/l</math> για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των αριθμών των λευκοκυττάρων παρέμεινε <math>< 0,5 \times 10^9/l</math> ή σε 10% της επίθεσης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λευκοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαριαϊκής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της προϊούσας πολυσυστηματικής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) (αντιτρέξτε στην υποενότητα που αφορά την PML παραπάνω για περαιτέρω λεπτομέρειες). Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής χορήγησης θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επανοξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της υποκείμενης λοίμωξης (βλ. 4.5). **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες χορηγές αλληλεπιδράσεις** 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 υποτροπιάζουσας με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιου κορτικοστεροειδούς δεν συσχετίστηκε με κλινικά ακεπτική αύξηση των λοιμώξεων. Δεν έχει μελετηθεί ο αλληλοσμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με Tecfidera ενδέχεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα ορισμένων εμβολίων. Το εμβόλιο με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυναμικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθράκωση, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστέρας προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τριακροβουλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίζονται δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοκυτείνη ή από μελέτες δόσεων του φουμαρικού διμεθυλεστέρας και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρας (βασιική μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρας) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή αντιεπιθετική βήτα-1α και οξική γλαυκωματική, δοκιμαστική κλινική για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρας και δεν μετράθηκαν τα φαρμακοκινητικά προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρας. Η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμο) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επίστρωση, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, για διάστημα χορήγησης δόσης 4 ημερών, δεν μετράθηκε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera και μειώσε την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της ερυθρίασης σε μια μελέτη εντός εβδωμάδων. Οστόσο, 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 ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη συγχρόνια χρήση Tecfidera. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, ΜΑΟ ή λίθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πρωτεϊνουρία) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατάλληλη μέτρηση ποσοτήτων ονομαστικών των προϊόντων στο Tecfidera και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατάλληλη μέτρηση ποσοτήτων των φαρμάκων, ισχυρών αλκοολικών ποτών (με μέγιστο βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά διάλυσης του Tecfidera και, συνεπώς, ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των γαστροεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. *In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν παρακίνηση μεταξύ του Tecfidera και των αντιαιθλητικών από το στόμα. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχρόνια χρήση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντιαιθλητικό από το στόμα (νορμεταστίνη και αιθινλοεπιδόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντιαιθλητικά από το στόμα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντιαιθλητικά από το στόμα που περιέχουν άλλα προγεστερόνια, οστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους. **Παιδιατρικές πληθυσμιακές μελέτες** αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Εγκυμοσύνη** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρας σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλων αντιαιθλητικών (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σωφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή η μεταβολίτη 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 τη επίδραση 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 >math>= 10%</math>) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση και η γαστροεντερική συμβατότητα (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 (έπιπτωση >1%) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμβλήματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολουθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 3.588 άνθρωπο-έτη. Περίπου 1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερα από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι 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 έλαβαν θεραπεία με Tecfidera έναντι ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κλίσεις, διπλά τυφλά ελεγχόμενες δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνολικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνολική έκθεση ίση με 2.371 άνθρωπο-έτη. Οι συχνότητες που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα βασίζονται σε 769 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera 240 mg, δύο φορές την ημέρα, και 771 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων αντιδράσεων διατυπώθηκε σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: Πολύ συχνές (≥1/10) - Συχνές (≥1/100 έως <1/10) - Ίσχνες (≥1/1.000 έως <1/100) - Πολύ σπάνιες (<1/10.000) - Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων **Ερυθρίαση** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξέψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συνήθως περιγράφεται ως ερυθρίαση ή ερύθημα, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμβλήματα (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 συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσιάζει συμβλήματα ερυθρίασης που ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχθηκαν λόγω ερυθρίασης, Ισθρή 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. παράγραφοι 4.2, 4.4 και 4.5). **Γαστρεντερικές** Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά 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 συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμβλήματα, αυτά ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχθηκαν λόγω των γαστρεντερικών συμβμάτων. Ισθρή 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 των ανόδου των ηπατικών τρανσαμινάσεων σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Δεν υπήρξαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινάσεων κατά ≥3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Δεν υπήρξαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινάσεων κατά ≥3 φορές από το ULN, 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 ηπατικών τρανσαμινάσεων 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 συμβμάτων των νεφρών και των ουροφόρων οδών ήταν παρόμοια για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera και τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αναφορά σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά την εξέταση ούρων, το ποσοστό των ασθενών με τιμές πρωτεΐνης 1+ ή μεγαλύτερες ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεϊνουρίας δεν είχαν περαιτέρω αύξηση. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) παρατηρήθηκε ότι ήταν αυξημένος σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών οι οποίοι είχαν 2 διορθωτικό περιστατικό πρωτεϊνουρίας (≥1+). **Αιματολογικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λευκοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λευκοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λευκοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λευκοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λευκοκυττάρων <0,5x10⁹/l σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λευκοκυττάρων <0,2x10⁹/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 παρόμοια σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή Tecfidera. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λευκοκυττάρων <0,5x10⁹/l ή <0,5x10⁹/l. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λευκοπενίας (αντιβρέξε στην παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ηπατικών ενζύμων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. **Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές. Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και οι φαρμακοφάρμακοι παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρόσθετα η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 28, GR-15562 Χαλκίδα, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερδοσολογία** Έκουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφονται σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων συμβμάτων του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδεκνται κλινικά. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Ltd, Innovation Way, 70 Nordan Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/113/837/001, EU/113/837/002, EU/113/837/003 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΡΕΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 07/2016 λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu> **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής **ΤΙΜΗ Ενδοκυτταρική (N.T.):** TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP B1x4: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP B1x6: 825,84€

Βοήθημα για να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφερέτε
ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ
ΟΛΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

A. Rebi[®] 22 μικρογραμμάριο ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
B. Rebi[®] 44 μικρογραμμάριο ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Γ. Rebi[®] 22 μικρογραμμάριο/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο
Δ. Rebi[®] 44 μικρογραμμάριο/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗ. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 22 μικρογραμμάριο (6 MIU*) ή 44 μικρογραμμάριο (12 MIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α**. Κάθε προ-γεμισμένο φυσιγγίο περιέχει 66 μικρογραμμάριο (18 MIU*) ή 132 μικρογραμμάριο (36 MIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α** σε διάλυμα του 1,5 ml, που αντιστοιχεί σε 44 μικρογραμμάριο/ml ή σε 88 μικρογραμμάριο/ml. * Εκατομμύρια διένυα μονάδες, μετρούμενα βάσει της θυσιομέθodu της κυτοπαθολογικής δράσης (CPE) σε σύγκριση με το εσωτερικό πρότυπο ιντερφερόνης βήτα-1α που είναι βαθμονομημένο προς το ισχύν διένυα πρότυπο NIH (GB-23-902-531). ** παρα-οκυτεύεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινέζων κριθινών (Chinese hamster ovary cells) (CHO-K1). Σκόδα: Α, Β 2,5 mg βενζυλική αλκοόλη, Γ, Δ 7,5 mg βενζυλική αλκοόλη, Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ. Α & Β Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Διαλύεις ως ιριδιόν διάλυμα, με pH 3,5 έως 4,5 και οσμωμοριακότητα 250 ως 450 mOsm/L. Γ & Δ Ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο. Διαλύεις ως ιριδιόν διάλυμα, με pH 3,7 έως 4,1 και οσμωμοριακότητα 250 ως 450 mOsm/L.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις. Το Rebi[®] ενδείκνυται για τη थे-ραπεία. Β & Δ αναλαμβάνει ένα μεμονωμένο απομεικτωτικό συμβάν με ενεργή φλεγμονώδη διαδικασία, εάν έγινε αποκλειστεί εσφαλτικές διαγνώσεις, και εάν έχει καθοριστεί ότι οι δι-ατρέχον υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν κλινικά οριστική Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). (βλ. παράγραφο 5.1)

A, B, Γ, Δ υποπαράδοξια Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Σε κλινικές μελέτες, έχει χαρακτηρι-σθεί με δύο ή περισσότερες υποτροπές τα προηγούμενα δύο χρόνια (βλέπε παράγραφο 5.1). Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με δευτερογενή προέοια μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας χωρίς υποτροπές (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει υπό την επίβλεψη ια-τρού με πείρα στη θεραπεία της νόσου. Το Rebi[®] διατίθεται σε τρεις περικλυκτώτες: 8,8 μικρογραμμάριο, 22 μικρογραμμάριο και 44 μικρογραμμάριο. Για τους ασθενείς που αρχίζουν थे-ραπεία με το Rebi[®], το Rebi[®] 8,8 μικρογραμμάριο και το Rebi[®] 22 μικρογραμμάριο είναι διαθέσιμα σε συσκευασία που ανταποκρίνεται στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα της थे-ραπείας.

Δοσολογία. Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebi[®] είναι 44 μικρογραμμάριο χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμαρίων τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Όταν αρχίζει για πρώτη φορά थे-ραπεία με Rebi[®], η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά για να είναι δυνατή η ανάπτυξη ταχυψύλοης ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Η συσκευασία έναρξης του Rebi[®] αντιστοιχεί στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα थे-ραπείας.

Β & Δ (44 mg). Όταν αρχίζει για πρώτη φορά थे-ραπεία με Rebi[®], για να είναι δυνατή η ανάπτυξη ταχυψύλοης ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συνιστάται οι ασθενείς να αρχίζουν με την δόση των 8,8 μικρογραμμαρίων υποδοριακά και η δόση να αυξάνεται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 εβδομάδων μέχρι τη δόση-στόχο, σύμφωνα με το ακόλουθο πρόγραμμα:

	Συνιστώμενη τιπολοποίηση (% της τελικής δόσης)	Δόση τιπολοποίηση για το Rebi [®] 44 μικρογραμμάριο τρεις φορές την εβδομάδα (tiw)
Εβδομάδες 1-2	20%	8,8 μικρογραμμάριο tiw
Εβδομάδες 3-4	50%	22 μικρογραμμάριο tiw
Εβδομάδες 5+	100%	44 μικρογραμμάριο tiw

Πρώτο σημειωτικό συμβάν. Η δοσολογία για ασθενείς που έχουν υποστεί ένα πρώτο απο-μεικτωτικό συμβάν είναι 44 μικρογραμμάριο Rebi[®] χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

Υποτροπάζουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας. Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebi[®] είναι 44 μικρογραμμάριο χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμαρίων επίσης τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Παιδιατρικά πληθυσμός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακο-κινητικές μελέτες σε παι-διά ή εφήβους. Ωστόσο, μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη κοόρτης συγκέντρωσε δεδομένα ασφαλείας με το Rebi[®] από ιατρικά άτομα σε παιδιά (n=52) και εφή-βους (n=25). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφαλείας στα παιδιά (ηλικίας 2 έως 11 ετών) και στους εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebi[®] 22 μικρογραμμάριο ή 44 μικρογραμμάριο υποδοριακά τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Rebi[®] σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Το Rebi[®] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης για το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Το Rebi[®] χορηγείται με υποδόρια ένεση. Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνι-στώνται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebi[®]. Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε थे-ραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebi[®] δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια थे-ραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της थे-ραπείας με Rebi[®] και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια थे-ραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα ιατρό.

Τρόπος χορήγησης για το ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο. Το ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χορή-ηση Rebi[®] σε φυσιγγίο προορίζεται για πολλαπλές χρήσεις με την ηλεκτρονική συσκευή χορή-ησης RebiSmart ή με τη χειροκίνητη πένα έγχυσης RebiSlide μετά από επαρκή εκπαίδευση του ασθενούς ή/και του προσωπού που φροντίζει τον ασθενή. Ο ιατρός πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή ποια συσκευή είναι η κατάλληλότερη. Ασθενείς με μειωμένη όραση δεν πρέπει να χρη-σιμοποιούν το RebiSlide εκτός εάν κάποιο άτομο με καλή όραση μπορεί να παρέχει υποστήριξη. Για τη χορήγηση, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος, και τα αντίστοιχα εγχειρίδια οδηγιών χρήσης (Οδηγίες χρήσης) που συνοδεύουν το RebiSmart και το RebiSlide. Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειω-θούν τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebi[®]. Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε थे-ραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebi[®] δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια थे-ραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4 χρόνων από την έναρξη της थे-ραπείας με Rebi[®] και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια थे-ραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα ιατρό.

4.3 Αντενδείξεις. - Έναρξη της थे-ραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6). - Υπερευαισθησία στη

φωσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-β, ή σε οποιαδήποτε από τα έκ-δοχα - Ενεργή σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεα-σμός αυτοκτονίας (βλ. παράγραφος 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να ενη-μερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του γριπώδους συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα έχουν την τάση να είναι εντα-νότερα κατά την έναρξη της थे-ραπείας και η συχνότητα και η βαρύτητα τους μειώνεται με τη συνέχιση της थे-ραπείας. Περιστατικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνονται ως θρομβωτική θρομβο-πενική πορφύρα (ΤΡΡ) ή ουραμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS), συμπεριλαμβανομένων των να-τροφών περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα. Αναφερόθηκε ότι προκύπτουν συμβάντα σε διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της थे-ραπείας και ότι ενδέχεται να προκύψουν συμβάντα μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη από την έναρξη της थे-ραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Στα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγεται η θρομβοπενία, η νέα εμφάνιση υπέρτασης, ο πυρετός, συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. σύγχυση και πάρεση) και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Στα εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη TMA συγκαταλέγεται μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης καθώς και οξογακτότερα (καρδιοκαταστασιμότητα των ερυθροκυττάρων) σε επίχυσμα αίματος. Συνιστά, εάν παρατηρήθουν κλινικά χαρακτηριστικά της TMA, συνιστάται ο περαιτέρω έλεγχος των επιπέδων των αιμοπεταλίων στο αίμα, της LDH στον ορό, του επιuriaτος αίματος και της νεφρικής λειτουργίας. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται η άμεση χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (να εξε-ταστεί το ενδεχόμενο ανταλλάξης πλάσματος) και συνιστάται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Rebi[®]. Το Rebi[®] πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προγενέστερες ή ενεργές καταθλιπτικές διαταραχές και που συγκεκριμένα σε αυτούς με προηγούμενο ιδεασμό αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνω-στό ότι η κατάθλιψη και ο ιδεασμός αυτοκτονίας εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με Σκλήρυνση κατά πλάκας και σε σχέση με τη χρήση ιντερφερόνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν थे-ραπεία με Rebi[®] πρέπει να γίνo-νται συστάσεις να αναφέρουν αμέσως κάθε καταθλιπτικό σύμπτωμα και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας στον ιατρό που ανταπογράφει το φάρμακο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της थे-ραπείας με Rebi[®] και να λαμβάνουν την κατάλληλη थे-ραπεία. Θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της थे-ραπείας με Rebi[®] (βλ. παρα-γράφος 4.3 και 4.8). Το Rebi[®] πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ασπασμών, σε αυτούς που λαμβάνουν थे-ραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παράγραφος 4.5 και 4.8). Οι ασθενείς με καρ-διακές παθήσεις, όπως στενάχωρη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους κατά την έναρξη της थे-ραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1α. Τα συμπτώματα του γριπώδους συνδρόμου που σχε-τίζονται με τη थे-ραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α μπορεί να αποδειχθούν αγχώδη για τους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις. Νέκρωση στο σημείο της ένεσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Rebi[®] (βλ. παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης οι ασθενείς θα πρέπει να: - χρησιμοποιούν άσηπη τεχνική ένεσης, - αναλύσουν τα σημεία της ένεσης σε κάθε δόση. Η διαδικασία αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά ειδικά εάν έχουν συμβεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Εάν ο ασθενής έχει παραουσία ανασυνεία του θέρματος, η οποία μπορεί να σχετίζεται με οίδημα ή παραόχευση υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί το θεράποντα ιατρό πριν συνεχίσει τις ενέσεις Rebi[®]. Εάν ο ασθενής έχει πολλαπλές αιλουώσεις, η χρήση του Rebi[®] θα πρέπει να ανασταλεί έως ότου επιβληθεί επίουση. Ασθενείς με μεμονω-μένες αιλουώσεις μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση εφόσον η νέκρωση δεν είναι πολύ εκτεταμένη. Σε κλινικές δοκιμές με Rebi[®], υπήρχε συχνά ασυμπτω-ματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών [ιδιαίτερως της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)] και στο 1-3% των ασθενών αυξήθηκε 5 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα της ALT ορού πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της थे-ραπείας, στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα της थे-ραπείας και αργότερα σε περιοδικά διαστήματα. Πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του Rebi[®] σε περίπτωση που η τιμή της ALT αυξηθεί πάνω από 5 φορές της ULN και στη συνέχεια να γίνεται σταδιακή αύξηση της δόσης όταν τα επίπεδα των ενζύμων σταθεροποιηθούν στις φυσιολογικές τιμές. Η थे-ραπεία με το Rebi[®] πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου, με ενεργό ηπατική νόση με κλινικά ευρήματα, με κατάσταση αλκοόλ ή με αυ-ξημένη τιμή ALT ορού (>2,5 φορές ULN). Η थे-ραπεία με Rebi[®] πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ή κτερου ή άλλων κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας. Το Rebi[®] από άλλες ιντερφερόνης βήτα, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ήπια βλάβη συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Η κλειστοπία των περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής βλάβης παρουσιάστηκε εντός των πρώτων έξι μηνών थे-ραπείας. Ο μηχανισμός για τη σπάνια συμπτωματική ηπατική δυ-σλειτουργία δεν είναι γνωστός. Δεν έχουν προοριστεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου. Κατά τη διάρκεια της थे-ραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρωτικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπαθείες, που συμπεριλαμβάνουν συρρικνωτική εστιακή τιμη-ματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), νόσο των ελαστών αιλουώσεων (MCD), μεμβρανοεπ-πλάστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN). Συμβάντα έχουν αναφερθεί σε άσχετο χρόνο ομεία κατά τη διάρκεια της थे-ραπείας και μπορεί να παρουσιαστούν μετά από αρκετά χρόνια από τη थे-ραπεία με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρία και μειωμένη νεφρική λειτουργία, ιδίως σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο νεφρικής νόσου. Απαιτείται άσκηση थे-ραπεία του νεφρωτικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της थे-ραπείας με το Rebi[®].

Η χρήση ιντερφερόνων συνδέεται με εργαστηριακά διαταραχές. Γί αυτό, εκτός από τις εργα-στηριακές εξετάσεις που απαιτούνται ως έλεγχος ρουτίνας για την παρακολούθηση των ασθενών με Σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστάται έλε-γχος των ηπατικών ενζύμων και πλήρεις και διαφορικές μετρήσεις των κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων σε τακτικά διαστήματα (1, 3 και 6 μήνες) μετά την έναρξη της थे-ραπείας με Rebi[®] και στη συνέχεια περιοδικά επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς υπό थे-ραπεία με Rebi[®] ενίοτε πρωτοεμφανίζονται διαταραχές του θυρεοειδούς ή παρουσιάζουν επιδείνωση ασπασμών. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς συστήνεται κατά την έναρξη και κάθε 6-12 μήνες της थे-ραπείας όταν αυτός είναι μη φυσιολογικός. Στην περίπτωση που αρχικά είναι φυσιολογικός δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος αλλά θα πρέπει να διενεργείται εφόσον εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα διαταραχής του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξεταστεί το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης όταν η ιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή μυελοκαταστο-λή. Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερωτικά αντισώματα ορού κατά τη ιντερφερόνης βήτα-1α. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων είναι ακόμη αβέβαιη. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μετά από 24 έως 48 μήνες थे-ραπείας με Rebi[®] 22 μικρογραμμάριο, περίπου το 24% των ασθενών αναπτύ-σσαν μόνιμα αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η παρουσία των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση στην ιντερφερόνη βήτα-1α (βήτα-2 μικροσφαιρίνη και νεοπτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντι-σωμάτων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί πλήρως, η ανάπτυξη των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σχετίζεται με μει-ωμένη αποτελεσματικότητα σε κλινικές και εργαστηριακές MRI (μαγνητική το-μογραφία) μεταβλητές. Εάν ένας ασθενής έχει πτωχή ανταπόκριση στη थे-ραπεία με Rebi[®] και παρουσιάζει εξουδετερωτικά αντισώματα, ο θεράπων ιατρός πρέπει

να επανεκτιμηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με RebiF®.

Η χρήση διαφόρων τεχνικών ανίχνευσης των αντισωμάτων στον ορό καθόλα και οι διαφορετικοί ορισμοί της ύπαρξης των αντισωμάτων περιορίζουν την ικανότητα σύγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων. Υπάρχουν μόνο ελάχιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους μη περπατητικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Το RebiF® δεν έχει ακόμα διερευνηθεί σε ασθενείς με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση των 0,5 ml. Πρέπει να μην χορηγείται σε πρόωρα βρέφη ή νεογνά. Μπορεί να προκαλέσει τοξικές αντιδράσεις και αναφυλακτικές αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά ηλικίας μέχρι 3 ετών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ιντερφερόνη βήτα-1α σε ανθρώπους. Έχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν τη δράση των ενζύμων που εξαρτώνται από το ηπατικό κύτταρο P450 σε ανθρώπους και ζώα. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή όταν το RebiF® χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και εξαρτώνται ευρέως από το σύστημα του ηπατικού κύτταρου P450 για την απομάκρυνσή τους, π.χ. αντιπηκτικά και μερικές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών. Η αλληλεπίδραση του RebiF® με τα κορτικοστεροειδή ή την φλοιοστεροειδογόνο ορμόνη (ACTH) δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να λαμβάνουν RebiF® και κορτικοστεροειδή ή ACTH κατά τις υποτροπές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία. **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.** Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληξης. Εάν η ασθενής κινδύνει έγκυος ή πραγματικά να μείνει έγκυος όσο λαμβάνει RebiF®, πρέπει να ενημερωθεί για τους ενδογενείς κινδύνους και πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.3). Σε ασθενείς με υψηλό ποσοστό υποτροπής πριν την έναρξη της θεραπείας, ο κίνδυνος σοβαρής υποτροπής μετά από διακοπή του RebiF® στην περίπτωση εγκυμοσύνης, πρέπει να σταθμιστεί έναντι του πιθανού αυξημένου κινδύνου υποτροπής αποβολής.

Εγκυμοσύνη. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες όσον αφορά τη χρήση του RebiF® στην εγκυμοσύνη. Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αυτώματης αποβολής, για το λόγο αυτό η έναρξη της θεραπείας αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός. Δεν είναι γνωστό κατά πόσον το RebiF® αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ενδογενούς σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε βρέφη που θηλάζουν, πρέπει να ληφθεί απόφαση είτε να διακοπεί ο θηλασμός ή η θεραπεία με RebiF®.

Γονιμότητα. Οι επιδράσεις του RebiF στην γονιμότητα δεν έχουν διερευνηθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ανεπιθύμητα συμπτώματα συνδεδεμένα με το κεντρικό νευρικό σύστημα και σχετίζονται με τη χρήση ιντερφερόνης βήτα (π.χ. ζάλη) θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες. **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με τη θεραπεία με RebiF®, σχετίζεται με το γριπώδες σύνδρομο. Τα γριπώδη συμπτώματα τείνουν να είναι πιο εμφανή κατά την έναρξη της θεραπείας και μειώνονται ως προς τη συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας. Περίπου 70% των ασθενών υπό θεραπεία με RebiF® αναμένεται να παρουσιάσουν το τυπικό γριπώδες σύνδρομο τον ιντερφερόνη εντός του πρώτου έξαμνου μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, κυρίως ήπια φλεγμονή ή ερυθρότητα. Είναι επίσης συχνές οι συμπτωματικές αυξήσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας και οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με ιντερφερόνη βήτα-1α είναι συνήθεις ήπιες και αναστρέψιμες και ανταποκρίνονται καλά σε μειώσεις της δόσης. Σε περίπτωση σοβαρών ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του RebiF® μπορεί να μειωθεί προσωρινά ή να διακοπεί, κατά την κρίση του γιατρού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι παραθέμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωριστεί από κλινικές μελέτες καθώς και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (έναν αστέριος [*] υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της μεταεγγραφικής παρακολούθησης). Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Πολύ συχνές: Ουδέτεροσπενία, λεμπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία. Σπάνιες: Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/αμφοιλικτού ουραμικού συν-δρόμου* (κατηγοριοποίηση επίσημης για τα προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα, βλ. ενότητα 4.4), πανκυτταροπενία*

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. Όχι συχνές: Διαλυτοειγμία του θυρεοειδούς συχνό-τέρα εμφανιζόμενη ως υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Σπάνιες: Αναφυλακτικές αντιδράσεις*

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. Πολύ συχνές: Συμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών. Συχνές: Μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών. Όχι συχνές: Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο*. Σπάνιες: Ηπατική ανεπάρκεια* (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), αυτοάνοση ηπατίτιδα*

Ψυχιατρικές διαταραχές. Συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία. Σπάνιες: Απόπειρα αυτοκτονίας*

Διαταραχές του νευρικού συστήματος. Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία. Όχι συχνές: Σπασμοί*. Συχνότητα μη γνωστή: Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. υπαισθησία, μυϊκός σπασμός, παραίσθησια, δυσκολία στο βάδισμα, μυοσκελετική ακαμψία) που μπορεί να προσομοιάζουν με εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης*

Οφθαλμικές διαταραχές. Όχι συχνές: Αγγειακές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αμ-φιβληστροειδοπάθεια, βαμ-βακόμορφα εξιδρώματα, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας)*

Αγγειακές διαταραχές. Όχι συχνές: Θρομβοεμβολικά επεισόδια*

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου. Όχι συχνές: Δύσπνοια*.

Διαταραχές του γαστρεντερικού. Συχνές: Διάρροια, έμετος, ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Συχνές: Κνησμός, εξάνθημα, ερυθρίμα-τίδες εξάνθημα, κηλιδο-βλατιδώδες εξάνθημα, αλωπεκία*. Όχι συχνές: Κνίδωση*. Σπάνιες: Οίδημα του Quincke (αγγειοοίδημα)*, πολυμόρφο ερυθρίμα*, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολυμόρφου ερυθρίματος*, σύνδρομο Stevens Johnson*

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. Συχνές: Μυαλγία, αρ-θραλγία. Σπάνιες: Επαγόμενος από φάρμακα ερυθριματώδης λύκος*

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. Σπάνιες: Νεφρωτικό σύνδρομο*, σπειραμα-τοσκλήρυνση* (βλ. παράγραφο 4.4)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. Πολύ συχνές: Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, γριπώδη συμπτώματα

Συχνές: Άλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός. Όχι συχνές: Νέκρωση στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης, απόστημα στο σημείο της ένεσης, λωμώξεις στο σημείο της ένεσης*, αυξημένη εφίδρωση*. Σπάνιες: Κυτταρίτιδα στο σημείο της ένεσης*

Παιδιατρικές επιδράσεις. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακο-κινητικές μελέτες σε παιδιά

ή εφήβους. Περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφαλείας στα παιδιά και στους εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών) που λαμβάνουν RebiF® 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές εβδομαδιαίως είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Επιδράσεις κατηγορίας. Η χορήγηση ιντερφερόνης έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ανουρέσις, ζάλη, ανησυχία, αρ-ρυθμία, αγγειοδιαστολή, αισθήματος παλμών, μινδροραγιάς και μιντροραγιάς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συσκευή παρακολούθησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χολαργός 155 62 Τηλέφωνο: 213 2040 000 Φαξ: +30 210 6549585, Ιστοτόπος: www.ewof.gr

4.9 Υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να εισάγονται σε νοσο-κομείο για παρακολού-θηση και να τους δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόμων. Μανιτόλη, Πολυεταμρές 188, L-Μεθειονίνη, Βενζυλική αλκοόλη, Οξικό νάτριο, Οξικό οξύ για ρύθμιση του pH, Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH, Υδρωρ για ενέσιμο

6.2 Ασυμβατότητες. Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής. 18 μήνες. [-A, Ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγία. Μετά την πρώτη ένεση, χρησιμοποιήστε εντός 28 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C), αποφεύγετε την τοποθέτηση του κοντά στο τμήμα της καταψύξης του ψυγείου. Μην καταψύξετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτείτε από το φως. Για το σκοπό περπατητικής χρήσης, ο ασθενής μπορεί να βγάλει το RebiF® από το ψυγείο και να το αποξη-κώσει όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβεί τις 14 ημέρες. Το RebiF® έπειτα πρέπει να επανοποθεθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από τη ημερομηνία λήξης.

[-A, Ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγία. Η συσκευή (RebiSmart ή RebiSlide) που περιέχει ένα προ-γεμισμένο φυσιγγίο RebiF® πρέπει να φυλάσσεται στο κουτί φύλαξης της συσκευής σε ψυγείο (2°C-8°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη. [-A, B, Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Ενός ml τύπου I γυάλινη σύριγγα με βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα που περιέχει 0,5 ml διαλύματος. Το RebiF® 22 και 44 μικρογραμμάρια δια-τίθεται υπό μορφή μιας συσκευασίας 1, 3 ή 12 συριγγών. [-A, Ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγία. Φυσιγγία (γυάλι τύπου I) με πόμα εγχύσεως (ελαστικό) και περιβλήμα της μετρητικής (αλουμινο και αλουβινιωτικό ελαστικό) που περιέχουν 1,5 ml ενέσιμου διαλύματος. Μέγεθος συσκευασίας 4 ή 12 φυσιγγίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός. A-B, Ενέσιμο διάλυμα σε προγε-μισμένη σύριγγα. Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα είναι έτοιμο για χρήση. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί με μια κατάλληλη συσκευή αυτο-χορήγησης. Για επαφής χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαμέσω ενός ιριδιών διαλύματος χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία θορόδ.

[-A, Ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγία. Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένο φυσιγγίο είναι έτοιμο για χρήση με την ηλεκ-τρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart ή με τη χειροκίνητη λένα ούσκευας RebiSlide. Για τη φύλαξη της συσκευής με το φυσιγγίο, βλ. παράγραφο 6.4. Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευές χορήγησης. Για πολλαπλή χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαμέσω ενός ιριδιών διαλύματος χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία θορόδ.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ. Merck Serono Europe Limited, 56, Marsh Wall, London E14 9TP, Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ. A. EU/1/98/063/01-03, B. EU/1/98/063/04-06, Γ. EU/1/98/063/008, 018, Δ. EU/1/98/063/009, 013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ. Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 4η Μαΐου 1998. Ημερομηνία της πιο πρόσφατης ανανέωσης της άδειας: 4η Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ. Αύγουστος 2014

Λεπτομερής πληροφοριακή στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρ-μάκων <http://www.ema.europa.eu>

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και / ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

Λιανική Τιμή:
RebiF® 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα: € 251,95
RebiF® 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα: € 266,13
RebiF® 22 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο: € 934,08
RebiF® 44 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο: € 989,61

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

IMM/02/12-15

Rebif®
(interferon beta-1a)
sc injection



Αθόρυβη ΔΥΝΑΜΗ

Για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα
διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

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

SANOFI GENZYME 

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

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου

Στην Υποτροπιάζουσα - Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση
ΞΕΚΙΝΗΣΤΕ ΑΠΟ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ TECFIDERA!

 **Tecfidera**[®]
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 59 & 60 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
www.genesispharma.com

 **GENESIS**
pharma