



ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ

Το ταξίδι του ασθενή



MS

23-24

Σεπτεμβρίου 2022

ΑΘΗΝΑ

Ξενοδοχείο Electra Palace

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Kesimpta® ofatumumab

ΔΥΝΑΜΗ ΜΕ ΕΥΕΛΙΞΙΑ

Το KESIMPTA® ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (RMS) με ενεργή νόσο, η οποία καθορίζεται βάσει των κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών.¹

ΕΠΙΛΕΞΤΕ ΤΟ KESIMPTA® ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΑΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ (RMS) ΜΕ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ.

ΔΥΝΑΜΗ - ΑΣΦΑΛΕΙΑ - ΕΥΕΛΙΞΙΑ

- Υψηλή αποτελεσματικότητα^{2,3}
- Ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας⁴
- Αυτοχορηγούμενη κατ' οίκον θεραπεία^{1*}

(*Η πρώτη δόση της οφατουμουμάμπης θα πρέπει να λαμβάνεται υπό την καθοδήγηση επαγγελματία της υγείας.)

Συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την έναρξη της θεραπείας με KESIMPTA®.



Για την ΠΧΠ σκανάρτε τον κωδικό QR



KES_401001_Aφιλ_2022_682204067205

 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

12^ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών-Λαμίας
Τ.Κ. 14451, Μεταμόρφωση,
Τηλ.: + 30 210 28 11712

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ:

Τηλ.: + 30 210 28 28 812
+ 30 210 2897200

(εκτός ωρών γραφείου)
E-mail: drug_safety.greece@novartis.com

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για **ΟΛΑ** τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

Βιβλιογραφία: 1. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης κείμενου 22 Μαρτίου 2022. 2. Filippi M, Danesi R, Derfuss T, Duddy M, Gallo P, Gold R, Havrdova EK, Kornek B, Saccà F, Tintoré M, Weber J, Trojan M. Early and unrestricted access to high-efficacy disease-modifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis. J Neurol. 2021 3. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloughen C, Willi R, Li B, Kakarieka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):546-557. 4. Gajofatto A, Orlandi R. Ofatumumab for relapsing forms of Multiple sclerosis. Drugs of Today 2022, 58(1): 9-21.

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Π.Χ.Π.

Ενδεικτική Λ.Τ.: Kesimpta® 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 1555,95€

Ενδεικτική Ν.Τ.: Kesimpta® 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 1265,99€

(Ημερομηνία Δελτίου Τιμών: 20/12/2021 – σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ)

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

Περιεχόμενα

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ	5
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.	7
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	9
ΔΟΥΦΟΡΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ	16
ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ	32
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ	36
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	38





MS



Χαιρετισμός Προέδρου

Αξιότιμες κυρίες,

Αξιότιμοι κύριοι συνάδελφοι

Η **Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ.)** σας καλοσωρίζει στη διημερίδα την οποία διοργανώνει με θέμα «**Το ταξίδι του ασθενούς**» στις **23-24 Σεπτεμβρίου 2022**, στο ξενοδοχείο **Electra Palace**, στην **Αθήνα**.

Η διημερίδα στοχεύει στο να αναδειχθεί η αξία της έγκαιρης διάγνωσης της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ), της κατά το ενωρίτερο δυνατό έναρξης ή αλλαγής θεραπείας με την καταλληλότερη κατά περίπτωση αγωγή, τους πιθανούς λόγους για τους οποίους ενδέχεται να παρατηρούνται καθυστερήσεις σε αυτά τα στάδια, τις επιπτώσεις που μπορεί να υπάρχουν και τέλος, προτάσεις για την επίλυση των προβλημάτων αυτών.

Όλα αυτά τα στάδια είναι **σταθμοί του ταξιδιού των ατόμων με ΠΣ (ΑμΠΣ) με τελικό προορισμό την επίτευξη ποιότητας ζωής** μέσα από μία πορεία με αλλαγές και προκλήσεις που απαιτούν έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση τόσο με τη χρήση νοσοτροποποιητών παραγόντων όσο και συμπτωματικών θεραπειών αλλά και κατάλληλων πολιτικών υγείας προσαρμοσμένων στην τρέχουσα πραγματικότητα.

Οι συνθήκες που επέβαλε η πανδημία της COVID-19, ανέδειξε έτι περαιτέρω την επιτακτική ανάγκη για την ανάπτυξη Δικτύου Υπηρεσιών Υγείας προς τα ΑμΠΣ. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στη δημιουργία και λειτουργία Μητρώων των ΑμΠΣ και διαδικτυακών εργαλείων για την εξ' αποστάσεως διαχείριση των προβλημάτων τους.

Μέσω ενός τέτοιου δικτύου θα διευκολυνθεί η συνεργασία και η επιστημονική διαδραστικότητα επαγγελματιών υγείας και φορέων που εμπλέκονται στην ολιστική αντιμετώπιση των προβλημάτων των ΑμΠΣ και την έρευνα για τη νόσο. Επιπροσθέτως, μόνο σε ένα τέτοιο πλαίσιο θα διευκολυνθεί η διενέργεια κλινικής και βασικής έρευνας με σταθερή ροή της επιστημονικής πληροφορίας και επιτάχυνση της ανάλυσης αξιοποίησης των δεδομένων που θα προκύπτουν σε πραγματικό χρόνο. Μέτοχοι αυτού του δικτύου γίνονται και τα ίδια τα ΑμΠΣ είτε μεμονωμένα είτε μέσω των συλλόγων τους με ενεργό συμμετοχή σε δράσεις εκπαίδευσης και πιστοποιημένης πληροφόρησης και κατευθύνσεων για την υγεία τους.

Τέλος, στο πλαίσιο λειτουργίας ενός τέτοιου δικτύου θα δοθεί η δυνατότητα παραγωγικότερης συνεργασίας της επιστημονικής κοινότητας με όρους απολύτου διαφάνειας με τη φαρμακοβιομηχανία για πρόοδο στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου επ' ωφελεία αφενός των ΑμΠΣ αποτελεσματικά και με ασφάλεια, αφετέρου εξορθολογισμένα ως προς τη δαπάνη της δημόσιας υγείας.

Τελική κατάληξη της διημερίδας θα είναι η παρουσίαση του σχεδίου δράσης που συνέταξε η ΕΛΛ.Α.ΝΑ. προς υλοποίηση ενός τέτοιου δικτύου μετά από σχεδόν διάρκειας ενός έτους έρευνα και ανάλυση δεδομένων από την Ελλάδα και το εξωτερικό. Το δίκτυο έχει ασθενοκεντρική δομή ενώ θα μπορούν να συνεργάζονται σε αυτό όλοι οι επαγγελματίες υγείας που σχετίζονται με τη διάγνωση και αντιμετώπιση των προβλημάτων υγείας κατά τη μακρά πορεία της νόσου. Βασικό εργαλείο του δικτύου είναι η δημιουργία Μητρώου ΑμΠΣ με διασύνδεση σε αυτό μονάδων πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και εξειδικευμένων κέντρων ανά την Ελλάδα όπως επίσης και ερευνητικών φορέων αλλά και συλλόγων των ΑμΠΣ.

Το ΔΣ της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. και η Οργανωτική Επιτροπή της διημερίδας εκφράζει θερμές ευχαριστίες προς τους ομιλητές και προέδρους για τη συμμετοχή τους και την ουσιαστική συμβολή τους στη διαμόρφωση του προγράμματος όπως επίσης και τις εταιρείες - χορηγούς για τη στήριξή τους στην υλοποίηση της εκδήλωσης.

Εκ μέρους της ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Ο Πρόεδρος

Ιωάννης Ηλιόπουλος

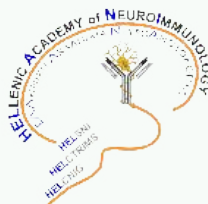
Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ



Διοικητικό Συμβούλιο

Πρόεδρος:	Ιωάννης Ηλιόπουλος
Αντιπρόεδρος:	Lesley Probert
Γραμματέας - Ταμίας:	Νικόλαος Γρηγοριάδης
Μέλη:	Κωνσταντίνος Βουμβουράκης Δόμνα Καραγωγέως Γεώργιος Κόλλιας Παναγιώτης Παπαθανασόπουλος Συγκλητή-Ερριέττα Πελίδου Πασχάλης Σιδεράς Κωνσταντίνος Σταματόπουλος Γεώργιος Χατζηγεωργίου

Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας



www.helani.gr



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ



Επιστημονικό Πρόγραμμα

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 23 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2022

09:00-09:15

Χαιρετισμοί

Ιωάννης Ηλιόπουλος

Πρόεδρος ΕΜ.Α.ΝΑ.

Χριστίνα Δάλλα

Πρόεδρος Hellenic Brain Council

Γεώργιος Τσιβγούλης

Πρόεδρος ΕΝΕ

Βασιλική Μαράκα

*Πρόεδρος Πανελλήνιας Ομοσπονδίας Ατόμων
με Σκλήρυνση κατά Πλάκα*

09:15-11:30

ΣΤΡΟΓΓΥΛΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

ΤΟ ΤΑΞΙΔΙ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος, Ε. Θηραίος**

Από την πλευρά των ασθενών

Β. Μαράκα

Από την πλευρά των φροντιστών

Χ. Παπαδοπούλου



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Προεδρείο: **Ε. Ευαγγελοπούλου, Σ. Γιαννόπουλος**

Με λανθασμένη διάγνωση

Β. Τσιμούρτου

Με καθυστερημένη διάγνωση

Β. Κωσταδήμα

Με καθυστερημένη έναρξη θεραπείας

Β. Μαστοροδήμος

Με καθυστερημένη αλλαγή θεραπείας

Β. Γιαντζή

Συζήτηση

11:30-12:00

Διάλειμμα καφέ

12:00-13:30

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ

Προεδρείο: **Δ. Μπούμπας, Κ. Κυλιντηρέας**

Περιστατικό I

Δ. Νικολόπουλος

Περιστατικό II

Η.-Ι. Γιαννακοπούλου

Σχολιαστής: **Α. Φανουριάκης**

13:30-14:00

ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 16)

**14:00-14:30 ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 16)

14:30-15:30 Ελαφρύ γεύμα

15:30-17:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ Ι**

Προεδρείο: **Ε. Δαρδιώτης, Π. Παπαθανασόπουλος**

Νευροψυχολογική αξιολόγηση και αποκατάσταση

Λ. Μεσσήνης

Ουρολογικά προβλήματα ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση

Α. Αποστολίδης

Επικοινωνία ασθενών-ιατρών

Β. Κιοσσές

17:00-17:30 ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 16)

17:30-18:00 Διάλειμμα καφέ

18:00-18:30 ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης, Χ. Δάλλα**

Anti-TNFα θεραπείες: σταυροδρόμι συνάντησης ρευματολογίας και νευρολογίας

Αικ. Νάνου

18:30-19:00 ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 17)



19:00-19:30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 17)

19:30-20:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 17)

20:00-20:30 ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Ε. Κουρεμένος, Τ. Ντόσκας**

Οι δυνατότητες που προσφέρουν οι νέες διαθέσιμες θεραπείες στη βελτίωση του ταξιδιού του ασθενούς με πολλαπλή σκλήρυνση
Ν. Φάκας

**ΣΑΒΒΑΤΟ 24 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2022****10:00-11:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ****Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ II**Προεδρείο: **A. Μαριόλης, N. Γρηγοριάδης**

Η σημασία της έγκαιρης αξιολόγησης για φυσική αποκατάσταση
K. Πετροπούλου

Ο ρόλος του ειδικού νοσηλευτή για την φροντίδα ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση

X. Χρυσοβιτσάνου, Θ. Τάση

Ο ρόλος του οικογενειακού-γενικού ιατρού στην ολιστική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης

E. Φραγκούλης**11:30-12:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ****Η ΕΠΙΤΑΧΥΝΣΗ ΤΟΥ ΤΑΞΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΤΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ**Προεδρείο: **Θ. Δημητρούλας, N. Κούγκας**

Το ταξίδι του ρευματοπαθούς: η ελληνική εμπειρία

A. Κουτσογιάννη

Συνεργασία ρευματολόγου και πρωτοβάθμιας περίθαλψης

A. Συμεωνίδης12:30-13:00 **Διάλειμμα καφέ**



13:00-14:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΚΤΥΩΝ ΣΤΟ ΤΑΞΙΔΙ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Προεδρείο: **Γ. Χατζηγεωργίου, Κ. Βουμβουράκης**

Ο αντίκτυπος της πολλαπλής σκλήρυνσης στο Ελληνικό Σύστημα Υγείας. Είναι ακριβή η νόσος ή τα φάρμακα;

Α. Σκρουμπέλος

Η πανδημία των χρόνιων νοσημάτων και οι επιπτώσεις στην κοινωνία

Α. Τσουρός

Ο ψηφιακός μετασχηματισμός στην υγεία και τα δίκτυα ολοκληρωμένης φροντίδας για την πολλαπλή σκλήρυνση στην Ελλάδα

Ε. Θηραΐος

14:30-15:30 Ελαφρύ γεύμα

15:30-17:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΠΣ: ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΑΙΝΟΜΕΝΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ

Προεδρείο: **Γ. Δερετζή, Σ.-Ε. Πελίδου, Π. Μήτρου**

Θεραπευτικοί αλγόριθμοι στην πολλαπλή σκλήρυνση υπό το πρίσμα του ταξιδιού του ασθενούς

Χ. Μπακιρτζής

Patient reported outcomes

Π. Αγγελίδης

Ασθενοκεντρικότητα

Α. Πρίντζα

17:00-17:30 Διάλειμμα καφέ

**17:30-19:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ****Η ΟΛΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΣΤΗ ΜΕΤΑ COVID ΕΠΟΧΗ**

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος, Ι. Ελλούλ**

Κέντρα-Μονάδες-Κλινικές πολλαπλής σκλήρυνσης: δομή και προϋποθέσεις

Μ. Μποζίκη

Η πρωτοβουλία της ΕΛΛΑΝΑ

Ν. Γρηγοριάδης

19:00-19:30**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΟΡΘΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ;**

Διεπιστημονική προσέγγιση, ολιστική διαχείριση και νέες θεραπείες

Ι. Ηλιόπουλος, Α. Βρυεννίου, Ν. Γρηγοριάδης



Δορυφορικές Διαλέξεις

Παρασκευή 23 Σεπτεμβρίου 2022

13:30-14:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Κ. Κυλιντηρέας**

Τα κύρια θεραπευτικά ορόσημα στο ταξίδι του ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση και η θέση της οζανιμόδης

Χ. Μπακιρτζής

Με την ευγενική χορηγία της  Bristol Myers Squibb™

14:00-14:30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Γ. Τσιβγούλης**

Ο κομβικός ρόλος του ασθενούς στις θεραπευτικές αποφάσεις: ισορροπώντας μεταξύ προτεραιοτήτων...»

Ι. Τζάρτος


Με την ευγενική χορηγία της **sanofi**

17:00-17:30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης**

Πορευόμενος στην ΠΣ με το natalizumab

Ε. Δαρδιώτης

Με την ευγενική χορηγία της  GENESIS
pharma

**18:30-19:00 ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος**


Το ταξίδι του ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση σήμερα και στο μέλλον
Ν. Γρηγοριάδης

Με την ευγενική χορηγία της

**19:00-19:30 ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**

Προεδρείο: **Γ. Τσιβγούλης**

Ο ρόλος των νέων θεραπειών στο σύγχρονο ταξίδι του ασθενούς στην πολλαπλή σκλήρυνση
Μ. Μποζίκη

Με την ευγενική χορηγία της  **NOVARTIS**

19:30-20:00 ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Ι. Ελλούλ**

Συχνά ερωτήματα για το CIS και την RRMS. Η εμπειρία με την οξική γλατιραμέρη
Γ. Νάσιος

Με την ευγενική χορηγία της  **teva**

Για τους ασθενείς σας με ΠΣ*
**ΠΡΟΣΤΑΤΕΨΤΕ ΤΟ
ΠΡΙΝ ΧΑΘΕΙ**

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

 **Bristol Myers Squibb**[™]

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

© 2022 Bristol-Myers Squibb Company.
All rights reserved.
Z-MS 2084-GR-2200013/September 2022

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

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

Λιανική Τιμή:

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

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

Συντομογραφίες: ΠΣ: Πολλαπλή Σκλήρυνση.

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

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

έχουν αρνητική δοκιμασία κήλη και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, κατά και 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6 και τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στον καταλόγο ελέγχου επαγγελματία υγείας). **Επιπορά της ενεργότητας της νόσου της ΠΣ (επανεμφάνιση) μετά τη διακοπή της οξάνολιδης:** Έχει αναφερθεί σπάνια βραχεία παρόρσηση της νόσου, συμπεριλαμβανομένης επανεμφάνισης της νόσου, μετά τη διακοπή ολόκληρου του κύκλου S1P. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα βραχείας παρόρσησης της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας με οξάνολιδη. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για οξεία σημεία πιθανής βραχείας παρόρσησης ή επιποράς της υψηλής ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή της οξάνολιδης και θα πρέπει να είναι κατάλληλα βραχεία ανάλυση με τις ακόλουθες [Δοκιμασίες σε υγρό](#): Το φαρμακείο αυτό προβλ περιέχει λιγότερο από 1 mmol νιτρώδη (23 mg) ανά κοιλώδη, είναι από το ονομαζόμενο «ελεύθερο νιτρώδη». **4.5 Άλλη επιπορά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** **Επιπορά οξάνολιδης της πρωτεΐνης αντίστασης στον κοράκο του κοράκου (ICRPI) στην οξάνολιδη:** Η χορήγηση της οξάνολιδης με κυκλοσπορίνη, έναν ισχυρό αναστάτη της BCRP, δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση στην οξάνολιδη και στους μειωμένες ενεργούς μεταβολίτες της (CC11273 και CC1084037). **Επιπορά οξάνολιδης του CYP2C8 στην οξάνολιδη:** Η συγχορήγηση γερμαφλοζίνης (ένος ισχυρού αναστάτη του CYP2C8) 600 mg δύο ημερησίως σε σταθερή κατάσταση και εραπό δόση οξάνολιδης 0,46 mg τρεις φορές την ημέρα (AUC) των μεζών ενεργών μεταβολιτών κατά περίπου 47% έως 69%. Θα πρέπει να επιβεβαιωθεί προσοχή κατά τη ταυτόχρονη χρήση της οξάνολιδης με ισχυρούς αναστάτες του CYP2C8 (π.χ. γερμαφλοζίνη, κλοπιδογρέλη). **Επιπορά επαγωγών του CYP2C8 στην οξάνολιδη:** Η συγχορήγηση φαρμακικών (ένος ισχυρού επαγωγών του CYP3A και της P-φω και μείρου επαγωγών του CYP2C8) 600 mg από ημερησίως σε σταθερή κατάσταση και εραπό δόση οξάνολιδης 0,92 mg μείωσε την έκθεση (AUC) των μεζών ενεργών μεταβολιτών κατά περίπου 60% μέσω επαγωγών του CYP2C8, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κλινική απόκριση. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση επαγωγών του CYP2C8 (δηλ. ριφαμπικίνη) με την οξάνολιδη (βλ. παράγραφο 4.4). **Επιπορά αναστάτων της νανοσωματιοδότησης (MAG) στην οξάνολιδη:** Η πιθανότητα κλινική αλληλεπίδραση με αναστάτες της MAG δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η συγχορήγηση με αναστάτες της MAG-B μπορεί να μείωση την έκθεση των μεζών ενεργών μεταβολιτών και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κλινική απόκριση. Δεν ανιστάται η συγχορήγηση αναστάτων της MAG (π.χ. αεθλίνη, φοναζίνη) με την οξάνολιδη (βλ. παράγραφο 4.4). **Εραπόδες της οξάνολιδης σε φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στην καρδιακή συχνότητα ή την κολοκυκλική αναγωγότητα (π.χ. βήτα αναστάτες ή αναστάτες των δαύλων αεθολίνης):** Σε υγιή άτομα, μια εραπό δόση της οξάνολιδης 0,23 mg σε σταθερή κατάσταση μακροδρόσης δράσης προπροπυλοϊνίου 80 mg δύο ημερησίως ή δαύλοϊνη 240 mg από ημερησίως δεν οδήγησε σε καμία επιπλέον κλινική σημαντική μεταβολή της HR και του διαστήματος PR σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία είτε με προπροπυλοϊνίου είτε με δαύλοϊνη. Θα πρέπει να επιβεβαιωθεί προσοχή κατά την έναρξη της οξάνολιδης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κάποιο βήτα αναστάτη ή αναστάτη των δαύλων αεθολίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Ο ασθενής που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη βραδοκαρδία και αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα (το οποία έχουν συσχετιστεί με περπατικές κοληκασίες ταχυκαρδίας ή/και απότομο σε ασθενείς με βραδοκαρδία) δεν έχουν μελετηθεί με την οξάνολιδη. **Επιπορά:** Κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία με οξάνολιδη, οι εμβολιασμοί ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Η χρήση (έναντι εξανθηματικών εμβολίων ενδέχεται να ενισχύσει τον κίνδυνο λωμώσεων και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια και έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία με οξάνολιδη (βλ. παράγραφο 4.4). **Αντισημειωτικές, ανοσορρυθμικές, ανοσορρυθμικές ή μη κορτικοστεροειδείς ανοσοκατασταλτικές φαρμακευτικές (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4):** **Παθολογικές πιέσεις:** Μείωση αλληλεπίδρασης έναν προγραμμοποιημένο σε ενήλικες. **4.6 Γονιμότητα, κήλη και γαλουχία:** **Παιδιά σε ανατομικά ηλικία / Αντισυλληπτικά σε γυναίκες:** Το ζερό ανατομικά ηλικία σε γυναίκες σε ανατομικά ηλικία οι οποίες χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.3). Ως εκ τούτου, πρέπει να την έναρξη της θεραπείας σε ανατομικά ηλικία, πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης, καθώς και θα πρέπει να παραδοθεί συμβουλευτική αναφορικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε ανατομικά ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξάνολιδη και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Συγκεκριμένα μέτρα περιλαμβάνονται επίσης στον καταλόγο ελέγχου επαγγελματία υγείας. Αυτά τα μέτρα πρέπει να εφαρμόζονται πριν ανατομικά ηλικία ή οξάνολιδη σε γυναίκες ασθενείς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όταν γίνεται διακοπή της θεραπείας με οξάνολιδη για τον προγραμματισμένο με εγκυμοσύνη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανή επιπορά της ενεργότητας της νόσου (βλ. παράγραφο 4.4). **Κήλη:** Δεν διατίθεται ή είναι περιορισμένο το κλινικό δεδομένο από τη χρήση της οξάνολιδης στις έγκυες γυναίκες. Μείωση σε έως κατέδεν ανατομικά ηλικία τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας του εμβρύου και των αναμωλών του εμβρύου, ενδέχεται διαπιστωθούν σε ανατομικά ηλικία γεννημένου οδύγητος (ανά κοιλώδη) και έκτομο όρχη και αποκόμιση θέσης αποδόλων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η 1-φορορική σφαιροκίνη είναι γνωστό ότι συσχετίζεται στον αγεράκο σχηματισμό κατά τη εμβρυογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Συνολικά, το ζερό ανατομικά ηλικία κατά τη διάρκεια της κήλης (βλ. παράγραφο 4.3). Το ζερό θα πρέπει να διακόπτεται 3 μήνες πριν από τον προγραμματισμένο με εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.4). Αν μια γυναίκα μείνει έγκυς κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το ζερό πρέπει να διακοπεί. Πρέπει να είναι κλινικά συμβατικά σχετικά με τον κίνδυνο σχετιζόμενων με τη θεραπεία επιπλοκών επιδράσεων στο έμβρυο και θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις υπερηχογραφή. **Παθολογία Η οξάνολιδη** μεταβολίτες αποκρίνονται στο γάλα ζώνων που λαμβάνουν θεραπεία κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλέπε παράγραφο 5.3). Αλλά το ενδεχόμενο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργιών στην οξάνολιδη/οξεία μεταβολίτες σε θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν οξάνολιδη δεν πρέπει να θηλάζουν. **Γαλουχία:** Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη γαλουχία στον άνθρωπο. Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γαλουχία (βλέπε παράγραφο 5.3). **4.7 Εραπόδες στην κινετική οδήγησης και χειρισμό μηχανημάτων:** Το ζερό δεν έχει καμία ή ελαφριά επίδραση στην κινετική οδήγησης και χειρισμό μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περιγραφή του προφίλ ασφαλείας:** Οι συγχορήγηση αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) σε ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της ΠΣ και της ΕΚ σε ενήλικες είναι αναρροαγγειακή, αλλαντική ανοσοαπόκριση (ALT) αυξημένη και γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (GGT) αυξημένη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας σχετίζονται με αύξηση των ηπατικών ενζύμων (1,1%) στις κλινικές μελέτες της ΠΣ. Αύξηση των ηπατικών ενζύμων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 0,4% των ασθενών στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο για τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και κλειστό κήλη. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργιών σε ποσοστό πηκας:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξάνολιδη παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συγχορήγηση για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε SOC και ομάδας συγχορήγησης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συγχορήγησης ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10000 έως <1/1000).

Πίνακας 2: Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργιών που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες της ΠΣ και της ΕΚ

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λωμώξεις και παροξυσμοί	Πολύ συχνές	Ρινωραργιτιδα
	Συχνές	Φαρυγγίτιδα, λωμώση της αναστενωτικής οδού ιογενής, ουρολοιμώση*, έρπης ζωστήρας, απόδη έρπης
	Σπάνιες	Προϊόντα πολυεστέρα/λεικοκυτταροπάθεια
Διαταραχές του αμφοσιπτικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Λεμφοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων του εξάνθηματος και της κνίδωσης*)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Οίδημα της γαλάς κηλίδας*
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία*
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση**, ορθοστατική υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις του όρου συγχορήγησης	Συχνές	Περαιτέρω οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αλλαντική ανοσοαπόκριση αυξημένη, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη, χοληρυθρίνη αίματος αυξημένη, δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας παθολογική***

*Τουλάχιστον μία από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκε ως σοβαρή ή υπεράσπαστη την υπέρταση, την ιδιοσφαιρίνη υπέρταση, την αυξημένη αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4.4).
 ** Για τους ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)

***Συμπεριλαμβανομένων της μειωμένης δοκιμασίας πνευμονικής λειτουργίας, της παθολογικής σπινθηρογράμησης της μειωμένης δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας, της μειωμένης διαγαστρικής κωνότητας μονοδίου του άνδρα, του μειωμένου ταξέως εκτενόμενου όγκου

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργιών: **Αύξηση ηπατικών ενζύμων:** Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, αύξησης της ALT έως Σήλωσης του οξάνου φαρμακολογικού ορίου (ULN) ή μεγαλύτερης σημειώθηκαν στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξάνολιδη 0,92 mg και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν IFN β-1a EM. Αύξησης Σήλωσης του ULN ή μεγαλύτερης σημειώθηκαν στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν οξάνολιδη και στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν IFN β-1a EM. Ο διάμετρος χρόνος έως την Σήλωση αύξηση του ULN ήταν 6 μήνες. Η πιθανότητα (79%) των ασθενών ανέχεται τη θεραπεία με οξάνολιδη με τις τιμές να επιστρέφουν στο <Σήλωση του ULN εντός περίπου 2-4 εβδομάδων. Η οξάνολιδη διακόπη λόγω επιβεβαιωμένης αύξησης άνω της Σήλωσης του ULN. Συνολικά, το ποσοστό διακοπής λόγω αύξησης άνω της ηπατικής ενζύμων ήταν το 1,7% των ασθενών με ΠΣ που έλαβαν οξάνολιδη 0,92 mg και το 0,8% των ασθενών που έλαβαν IFN β-1a EM. Στις κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, αύξησης της ALT έως Σήλωσης του ULN ή μεγαλύτερης σημειώθηκαν στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξάνολιδη 0,92 mg και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν εκονικό φάρμακο, ενώ στην περίοδο συντήρησης αυξήθηκαν στο 0,9% των ασθενών και σε κανέναν ασθενή, αντίστοιχα. Στην περίοδο επαγωγής, αύξησης της ALT έως Σήλωσης του ULN ή μεγαλύτερης σημειώθηκαν στο 2,6% των ασθενών με ΕΚ που έλαβαν θεραπεία με οξάνολιδη 0,92 mg και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εκονικό φάρμακο, ενώ στην περίοδο συντήρησης αυξήθηκαν στο 2,3% των ασθενών και σε κανέναν ασθενή, αντίστοιχα. Σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ, η πιθανότητα (96%) των ασθενών με ALT μεγαλύτερη από το Σήλωση του ULN ανέχεται την θεραπεία με οξάνολιδη με τις τιμές να επιστρέφουν σε λιγότερο από το Σήλωση του ULN εντός περίπου 2 έως 4 εβδομάδων. Συνολικά, το ποσοστό διακοπής λόγω άνω της ηπατικής ενζύμων ήταν 0,4% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξάνολιδη 0,92 mg και μη εκονικό στους ασθενείς που έλαβαν εκονικό φάρμακο στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ. Βραδυκαρδία: Μετά την αρχική δόση της οξάνολιδης 0,23 mg η μέγιστη μείωση μείωση από την αρχική τιμή στην HR σε καθιστή/ύπαιθε θέση βρέθηκε στην Δράση 1 μετά 1 μήνα (μέγιστη κατά 1,2 bpm στις κλινικές μελέτες της ΠΣ και κατά 0,7 bpm στις κλινικές μελέτες της ΕΚ), επιστρέφοντας προς την αρχική τιμή την Δράση 6. Με σύνοψη κλίμακας της δόσης, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μειώσεις της HR. Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 0,5% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη έναντι του 0% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN β-1a EM την ημέρα έναρξης της θεραπείας (Ημέρα 1). Μετά την Ημέρα 1, η επίδραση της βραδυκαρδίας ήταν 0,8% για την οξάνολιδη έναντι 0,7% για την IFN β-1a EM (βλ. παράγραφο 5.1). Ο ασθενής που εμφάνισαν βραδυκαρδία ήταν σε γενικά γραμμές ασυμπτωματικοί. Δεν παρατηρήθηκαν καρδιακές συγχύσεις κάτω των 40 παλμών ανά λεπτό. Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, πρώτου βαθμού κολοκυκλικές αποκρίσεις αναφέρθηκαν στο 0,6% (5/882) των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη έναντι του 0,2% (2/885) των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN β-1a EM. Από τις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν με την οξάνολιδη, το 0,2% αναφέρθηκε την Ημέρα 1 και το 0,3% αναφέρθηκε μετά την Ημέρα 1. Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, βραδυκαρδία αναφέρθηκε την ημέρα έναρξης της θεραπείας (Ημέρα 1), στο 0,2% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη και σε κανέναν από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με εκονικό φάρμακο. Μετά την Ημέρα 1, βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 0,2% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη. Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, δεν αναφέρθηκε βραδυκαρδία. **Αύξηση αρτηριακής πίεσης:** Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη είχαν μια μέση αύξηση περίπου 1-2 mm Hg στη συστολική πίεση έναντι των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN β-1a EM και περίπου 1 mm Hg στη διαστολική πίεση έναντι των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN β-1a EM. Η απόκριση στη συστολική πίεση αυγήθηκε για πρώτη φορά περίπου 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και παρέμεινε σταθερή από τη διάρκεια της θεραπείας. Το σχετικό μέτρο της υπέρτασης αυγήθηκε (υπέρταση, ιδιοσφαιρίνη υπέρταση και αρτηριακή πίεση αυξημένη) αναφέρθηκε σε ανεπιθύμητες ενέργειες στο 4,5% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη 0,92 mg και στο 2,3% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN β-1a EM. Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη είχαν μέση αύξηση 1,4 mm Hg στη συστολική πίεση έναντι του εκονικού φαρμάκου (3,7 έναντι 2,3 mm Hg) και 1,7 mm Hg στη διαστολική πίεση έναντι του εκονικού φαρμάκου (2,3 έναντι 0,6 mm Hg). Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη είχαν μέση αύξηση 3,6 mm Hg στη συστολική πίεση έναντι του εκονικού φαρμάκου (5,1 έναντι 1,5 mm Hg) και 1,4 mm Hg στη διαστολική πίεση έναντι του εκονικού φαρμάκου (2,2 έναντι 0,8 mm Hg). Υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 1,2% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη 0,92 mg και σε κανέναν από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με εκονικό φάρμακο στην περίοδο επαγωγής. Στην περίοδο συντήρησης, αναφέρθηκε υπέρταση στο 2,2% των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας. Υπερτασική κρίση αναφέρθηκε σε δύο ασθενείς που έλαβαν οξάνολιδη, οι οποίοι ανέφεραν γενικά διακοπή της θεραπείας, και σε έναν ασθενή που έλαβαν εκονικό φάρμακο. **Μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων στο αίμα:** Στις κλινικές μελέτες της ΠΣ, το 3,3% των ασθενών και στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ το 3% των ασθενών εμφάνισαν ορθοκυτταροπενία κάτω από 0,2 x 10⁹ /l με τις τιμές να επιστρέφονται, σε γενικές γραμμές, σε πάνω από 0,2 x 10⁹ /l ύστερα από έναρξη με οξάνολιδη. **Λωμώξεις:** Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, το συνολικό ποσοστό λωμώσεων (35%) με την οξάνολιδη 0,92 mg ήταν παρόμοιο με αυτό της IFN β-1a EM. Το συνολικό ποσοστό σοβαρών λωμώσεων ήταν παρόμοιο μεταξύ της οξάνολιδης (19%) και της IFN β-1a EM (0,8%) σε κλινικές μελέτες της ΠΣ. Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, το συνολικό ποσοστό λωμώσεων και το ποσοστό σοβαρών λωμώσεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη ή εκονικό φάρμακο ήταν παρόμοιο (9,9% έναντι 10,7% και 0,8% έναντι 0,4%, αντίστοιχα). Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, το συνολικό ποσοστό λωμώσεων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολιδη ήταν υψηλότερο από ό,τι στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με εκονικό φάρμακο (23% έναντι 12%), ενώ το ποσοστό σοβαρών λωμώσεων ήταν παρόμοιο (0,9% έναντι 1,8%). Η οξάνολιδη αύξησε τον κίνδυνο ερπητικής λωμώσεων, λωμώσεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και ουρολογικών. **Ερπητικές λωμώξεις:** Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, έρπης ζωστήρας αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν οξάνολιδη 0,92 mg και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν IFN β-1a EM. Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, έρπης ζωστήρας αναφέρθηκε στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν οξάνολιδη 0,92 mg και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν εκονικό φάρμακο στην περίοδο επαγωγής. Στην περίοδο συντήρησης, έρπης ζωστήρας αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν οξάνολιδη 0,92 mg και στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν εκονικό φάρμακο. Καμία από αυτές τις λωμώξεις δεν ήταν σοβαρή ή δύσκολη. **Ανωμαλίες αιματολογικές:** Ελασσόνες δοσοεπαρτημένες μειώσεις του ταξέως εκτενόμενου όγκου σε 1 διευροβόλο (FEV1) και στη δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με οξάνολιδη 0,92 mg και 3 ή 12 της θεραπείας στις κλινικές μελέτες της ΠΣ. Οι διάμετρος μεταβολές από την αρχική τιμή στον FEV1 (την FVC) στην ομάδα της οξάνολιδης 0,92 mg ήταν -0,071 και -0,11 (-0,05 kPa και -0,065 l) αντίστοιχα, με μικρότερες μεταβολές από την αρχική τιμή στην ομάδα της IFN β-1a EM (-0,011 και -0,04 l, 0,00 kPa και -0,02 l). Όπως και στις κλινικές μελέτες της ΠΣ, μικρές μειώσεις στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν με την οξάνολιδη σε σχέση με το εκονικό φάρμακο (FEV1 και FVC) κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών της ΕΚ, στην περίοδο επαγωγής. Δεν υπήρξαν περαιτέρω μειώσεις με την πιο μακροχρόνια θεραπεία με οξάνολιδη, στην περίοδο συντήρησης, και αυτές οι μικρές μεταβολές στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας ήταν ανιστάμενες στους ασθενείς που τριασποληθήθηκαν εκ νέου στο εκονικό φάρμακο. **Ανωμαλά πιθανολογικών ανεπιθύμητων ενεργιών:** Η ανοσορρυθμική αναστολή επιπλοκών ενεργιών μετά από τη χορήγηση δόσης κυκλοσπορίνης του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επίπλετα η σφαιρίνη παρακολούθηση της σχέσης φθορικού κινιδίνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Σημεία από τα οποία επιβεβαιώθηκαν να αναμενόμενες επιπλοκές πιθανολογικών ανεπιθύμητων ενεργιών μέσα του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 3204800/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>; **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: + 357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστοσελίδα: http://www.kuh.gov.cy/pls_4.9 **Υπερδοσολογία:** Παρακολουθείται τους ασθενείς με υπερδοσολογία της οξάνολιδης για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης καθ' όλη τη διάρκεια της νύκτας. Απαιτούνται τακτικές μετρήσεις της HR και της αρτηριακής πίεσης, ενώ θα πρέπει να διεκρινούνται ΗΚΓ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η επαγωγή από την οξάνολιδη μείωση της HR μπορεί να αντανακράσει με παρεντερική ατροπίνη ή ισοπροπυλίνη. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοδυναμική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός A1C: L04AA38. **Μηχανισμός δράσης:** Η οξάνολιδη είναι ισχυρός τροποποιητής των υποδοχών της 1-φορορικής σφαιροκίνης (S1P), ο οποίος δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς 1 και 5 της 1-φορορικής σφαιροκίνης. Η δράση της οξάνολιδης στους υποδοχείς S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, S1P₅, είναι ελάττωση ή μείωση, ή λήθη, η οξάνολιδη και οι μειώσεις ενεργειακή δράση της επιδέχονται παρόμοια δράση και εκδεικνύονται για τους S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ και S1P₅ με την οξάνολιδη 0,92 mg. Η δράση της οξάνολιδης σε υποδοχέα S1P₁ και S1P₂ είναι άμεση, αλλά ενδέχεται να περιλαμβάνεται την ελάττωση της μεταδότησης των λεμφοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το έντερο. Η επαγωγή από την οξάνολιδη μείωση των λεμφοκυττάρων στην περιφερική κυκλοφορία έχει δοσοεπαρτημένη σχέση με τη δοσολογία. Η οξάνολιδη επηρεάζει ελάττωση τα κύτταρα που συσχετίζονται στην επίκτητη ανοσοτική απόκριση. Η οξάνολιδη επηρεάζει ελάττωση τα κύτταρα που συσχετίζονται στην ενεργή ανοσοτική απόκριση, τα οποία αναμένονται στην ανοσοεπίδραση. Η οξάνολιδη μεταβάλλει έκταση στον άνθρωπο, σχηματισμό και σειρά κυκλοφορούντων ενεργών μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων δύο μεζών μεταβολιτών (βλ. παράγραφο 5.2). Στον άνθρωπο, περίπου το 94% της έκθεσης στις κυκλοφορούσες συνολικές ενεργές ουσίες

αντιπροσωπεύει από την οξάνοδη (6%) και τους δύο μειζίνες μεταβολίτες, τον C112273 (73%) και τον C11084037 (15%) (βλ. παράγραφο 5.2). **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** Μέλιση των λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα: Σε ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές μελέτες της ΠΣ και ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές μελέτες της ΕΚ, οι αριθμοί των λευκοκυττάρων μειώθηκαν περίπου στο 45% της αρχικής τιμής έως τους 3 μήνες (κατά προέγερση μέσος αριθμός λευκοκυττάρων στο αίμα $0,8 \times 10^9/l$) και παρέμειναν σταθεροί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξάνοδη. Μετά τη διακοπή της οξάνοδης, 0,92 mg, ο διάμεσος χρόνος έως την αποκατάσταση των λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα στο φυσιολογικό εύρος ήταν περίπου 30 ημέρες, με περίπου το 80% έως το 90% των ασθενών να επανέρχονται στο φυσιολογικό εύρος 3 μηνών (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). **Μέλιση της καρδιακής συχνότητας (FCP):** Στους ασθενείς με ΕΚ, η θεραπεία με οξάνοδη οδήγησε σε μείωση του φυσιολογικού δείκτη, της καρδιακής συχνότητας (FCP), κατά τη διάρκεια της περιόδου εναλλαγής, η οποία στη συνέχεια διορθώθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου αντήρησης. **Καρδιακή συχνότητα και αρτηριακή ροή:** Η οξάνοδη μπορεί να προκαλέσει παροδική μείωση της HR κατά την έναρξη χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Αυτή η αρνητική χρονότροπος επίδραση σχετίζεται, σε επίπεδο μηχανισμού, με την ενεργοποίηση των διαύλων καλίου εσωτερικής ανόρθωσης που οδηγεί σε πτώσεις (GIRK) μέσα των υποδοχών S1P, από την οξάνοδη και τους ενεργούς μεταβολίτες της, που οδηγεί σε κυτταρική υπερπόλωση και μεμειωμένη διεγερσιμότητα με τη μέγιστη επίδραση στην HR να παρατηρείται εντός 5 ωρών από τη χορήγηση δόσης. Λόγω του λειτουργικού του ανταγωνισμού στους υποδοχείς S1P, ένα σχήμα κλιμακωτής δόσης με οξάνοδη 0,23 mg, ακολουθούμενο από 0,46 mg και 0,92 mg διαδοχικά απεικονίσθησαν τους διαύλους GIRK μέσω να επαυθεί η δόση αντήρησης. Μετά την περίοδο κλιμακωτής της δόσης, με ανερχή χορήγηση οξάνοδης, η HR επιστρέφει στην αρχική τιμή. **Δυναμικά παραδείγματα των διαστημάτων QT:** Σε μια τυποποιημένη, ελεγχόμενη με οξάνοδη και ενεργό φάρμακο, δευτεροβάθμια διαδοχική μελέτη των διαστημάτων QT, η οποία χρησιμοποιεί ένα διάστημα 14 ημερών σχήμα κλιμακωτής δόσης 0,23 mg ημερησίως για 4 ημέρες, 0,46 mg ημερησίως για 3 ημέρες, 0,92 mg ημερησίως για 3 ημέρες, και 1,84 mg ημερησίως για 4 ημέρες σε 99% άνδρες, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία παρατόσης του διαστήματος QT, όπως καταδείχθηκε από το ανάτομο όρο του μονοκόμωρου 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) το οποίο ήταν κάτω από το 10 ms. Η ανάλυση συγκέντρωσης-QT για την οξάνοδη και τους μειζίνες ενεργούς μεταβολίτες C112273 και C11084037, με χρήση δεδομένων από μια άλλη μελέτη φάσης 1, έδειξε ότι το ανάτομο όρο το 95% CI για το παραπάνω από το μοντέλο διάστημα QT (διορθωμένο ως προς το ενεργό φάρμακο) στη τιμή έναρξης) κάτω από το 10 ms στις μέγιστες συγκέντρωσεις επιτεύχθηκε με δόσεις οξάνοδης 0,92 mg από 2 mg ημερησίως. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφαλεία:** **Διεύρυνση αγγείων:** Η οξάνοδη οξολογίσθησε σε δύο τυποποιημένες, διπλά τυφλές, διπλό εικονικό φάρμακο, παράλληλες ομάδες, ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές δοκιμές με παρόμοιο σχέδιο και καταληκτική ομάδα, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαστολική ΤΝΦ (βλ. Πίνακα 3). Η μελέτη 1 – SUNBEAM, ήταν μια διάρκειας 1 έτος μελέτη με ασθενείς ο οποίος ανέχονταν την καθορισμένη θεραπεία πέραν του μήνα 12 έως την ολοκλήρωση της μελέτης από το τελευταίο ενταχθέν ασθενή. Η μελέτη 2 – RADIANCE ήταν μια μελέτη διάρκειας 2 ετών. Η δόση της οξάνοδης ήταν 0,92 mg και 0,46 mg χορηγούμενη από το στόματος από 2 εβδομάδες, με μια δόση έναρξης 0,23 mg τις ημέρες 1-4, ακολουθούμενη από μια κλιμακωτή στα 0,46 mg τις ημέρες 5-7 και ακολουθούμενη από την καθορισμένη δόση την ημέρα 8 και εφεξής. Η δόση της IFN β-1a, του ενεργού παράγοντα ενέχυρου, ήταν 30 mg χορηγούμενη ενδομυϊκά από εβδομάδα 1, αμφότερες οι μελέτες συμπεριλάμβαναν ασθενείς με ενεργή νόσο όπως ορίστηκε από την ύπαρξη τουλάχιστον μιας υποτροπής εντός του προηγούμενου έτους ή μιας υποτροπής εντός των προηγούμενων δύο ετών με στοιχεία τουλάχιστον μιας Gd προαβιοβιομάρτυρα (GdE) βελτιστοποιημένης έξι και βαθμολογίας στην Διερευνητική Κλίμακα Κατάστασης Ανταπής (EDSS) από 0 έως 5,0. Νευρολογικά αξιολογήσεις διεξενούνταν κατά την έναρξη, κάθε 3 μήνες και κατά τον χρόνο βελτιστοποίησης υποτροπής. Τομαρξίες MRI διεξενούνταν κατά την έναρξη (μελέτες 1 και 2), στους 6 μήνες (SUNBEAM), στο 1 έτος (μελέτες 1 και 2) και στα 2 έτη (RADIANCE). Το κύριο αποτέλεσμα τόσο της μελέτης SUNBEAM όσο και της μελέτης RADIANCE ήταν το εμποτισμένο ποσοστό υποτροπών (ARR) εντός της περιόδου θεραπείας (τουλάχιστον 12 μηνών) για τη μελέτη SUNBEAM και 24 μηνών για τη μελέτη RADIANCE. Τα κύρια δευτερογενή μέτρα έφευραν περιλαμβάνουν 1) τον αριθμό νέων ή διεγερόμενων υπέρκτωμων βλαβών στην T2 ακολουθία της MRI εντός διαστημάτων 12 και 24 μηνών, 2) τον αριθμό των GdE βλαβών στην T1 ακολουθία της MRI εντός διαστημάτων 12 και 24 μηνών, και 3) τον χρόνο έως την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της ανταπής, η οποία ορίζεται ως ολική τουλάχιστον 1 βαθμύ στην βαθμολογία EDSS από την αρχική αξιολόγηση, η οποία παρέμεινε σταθερή για 12 εβδομάδες. Η επιβεβαιωμένη εξέλιξη της ανταπής αξιολογήθηκε προοπτικά σε μια συγκριτική ανάλυση των μελετών 1 και 2. Στη μελέτη SUNBEAM, 1.346 ασθενείς τυποποιήθηκαν για τη λήψη οξάνοδης 0,92 mg (n = 447), οξάνοδης 0,46 mg (n = 451) ή IFN β-1a EM (n = 448). Τη μελέτη ολοκλήρωσε το 94% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οξάνοδη 0,92 mg, το 94% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οξάνοδη 0,46 mg και το 92% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με IFN β-1a EM. Στη μελέτη RADIANCE, 1.313 ασθενείς τυποποιήθηκαν για τη λήψη οξάνοδης 0,92 mg (n = 433), οξάνοδης 0,46 mg (n = 439) ή IFN β-1a EM (n = 441). Τη μελέτη ολοκλήρωσε το 90% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οξάνοδη 0,92 mg, το 85% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οξάνοδη 0,46 mg και το 85% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με IFN β-1a EM. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στις 2 μελέτες είχαν μέση ηλικία τα 35,5 έτη (εύρος 18-55), το 67% έξι αυτών ήταν γυναίκες, ενώ οι μέσος χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΣ ήταν τα 6,7 έτη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την έναρξη ήταν 2,5. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών είχε λάβει κάποια προηγουμένη τη νόσου θεραπεία (DMT), κατά κύριο λόγο interferon β (ή κάποιο γλυκοναμίδιο). Κατά την έναρξη, ο μέσος αριθμός υποτροπών μέσα στο προηγούμενο έτος ήταν 1,3, ενώ το 45% των ασθενών είχε μία ή περισσότερες GdE προαβιοβιομάρτυρες βλάβες στην T1 ακολουθία (μέση τιμή 1,7). Τα αποτελέσματα των μελετών SUNBEAM και RADIANCE παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί για την οξάνοδη 0,92 mg με τη σχέση δόσης-αποτελεσματικότητας που παρατηρήθηκε για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης, τα οποία παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η καθεμιά της αποτελεσματικότητας για τα 0,46 mg ήταν λιγότερο ισχυρή, καθώς αυτή η δόση δεν έδειξε σημαντική επίδραση για το κύριο καταληκτικό σημείο στη μελέτη RADIANCE λαμβάνοντας υπόψη της προτιμώμενης στρατηγικής ορισμού δυναμικού μοντέλου.

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

Καταληκτικό σημείο	SUNBEAM (≥ 1 έτος) ^a		RADIANCE (2 έτη)	
	Οξάνοδη 0,92 mg (n = 447)	IFN β-1a EM 30 mcg (n = 448)	Οξάνοδη 0,92 mg (n = 433)	IFN β-1a EM 30 mcg (n = 441)
Κλινικά καταληκτικά σημεία				
Εμπτισμένο ποσοστό υποτροπών (Κύριο καταληκτικό σημείο)	0,181	0,350	0,172	0,276
Σχετική μείωση	48% (p<0,0001) 38% (p<0,0001)			
Ποσοστό ασθενών ελεύθερων υποτροπών**	78% (p = 0,0002) [†]	66%	76% (p = 0,0012) [†]	64%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της ανταπής στους 3 μήνες (CDP) [‡] Αναλογία κινδύνου (95% CI)	7,6% οξάνοδη έναντι 7,8% IFN β-1a EM 0,95 (0,679, 1,330)			
Ποσοστό με CDP στους 6 μήνες ^{‡‡} Αναλογία κινδύνου (95% CI)	5,8% οξάνοδη έναντι 4,0% IFN β-1a EM 1,413 (0,922, 2,165)			
Καταληκτικά σημεία MRI				
Μέσος αριθμός νέων ή διεγερόμενων υπέρκτωμων βλαβών στην T2 ακολουθία της MRI [§]	1,465	2,836	1,835	3,183
Σχετική μείωση	48% (p<0,0001) 42% (p<0,0001)			
Μέσος αριθμός GdE προαβιοβιομάρτυρων βλαβών στην T1 ακολουθία [§]	0,160	0,433	0,176	0,373
Σχετική μείωση	63% (p<0,0001) 53% (p<0,0006)			

^a Η μέση διάρκεια ήταν 13,6 μήνες.
^b Ονομαστική τιμή p για το καταληκτικό σημείο που δεν συμπεριλήφθηκε στον ιεραρχικό έλεγχο υπόθεσης και δεν προσαρμόστηκε για πολλαπλότητα.
^c Η εξέλιξη της ανταπής ορίζεται ως αύξηση κατά 1 βαθμύ στην βαθμολογία EDSS, επιβεβαιωμένη 3 μήνες ή 6 μήνες αργότερα.
^d Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση της CDP 6 μηνών που περιλάμβανε δεδομένα από την επέκταση ονικής επιμόρφωσης, μελέτης 3, βελτίωση ή HR (95% CI) ήταν 1,040 (0,730, 1,482).
^e Test Log-rank.
^f Προοπτικό σχεδιασμένο συγκριτικό ανάλυση των μελετών 1 και 2.

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

Στις μελέτες SUNBEAM και RADIANCE, η θεραπεία με οξάνοδη 0,92 mg οδήγησε σε μείωση της μέσης ποσοστιαίας μεταβολής από την έναρξη στον κανονικοποιημένο όγκο του εγκάρσιου αγγείου με την IFN β-1a EM (0,41% έναντι -0,61%, και 0,71% έναντι -0,94%, αντίστοιχα, ονομαστική τιμή p < 0,0001) για αμφότερες τις μελέτες. Στις μελέτες εντάχθηκαν πρωτοεπιλεγμένοι και μη πρωτοεπιλεγμένοι με DMT ασθενείς με ενεργή νόσο, όπως ορίστηκε από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Έκ των υστέρων αναλύσεις πλήθους ασθενών με διαφορετικά επίπεδα ενεργότητας νόσου κατά την έναρξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργότητας και της πολύ ενεργής νόσου, έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα της οξάνοδης στα κλινικά και απεικονιστικά καταληκτικά σημεία ήταν ανωτέρας με το συνολικό πλήθος. **Μακροβιοβιομάρτυρες βλάβες:** Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τις φάσεις 3 μελέτες SUNBEAM και RADIANCE μπόρεσαν να εκθέθουν σε μια μελέτη επέκτασης ονικής επιμόρφωσης (Μελέτη 3 - DAYBREAK). Στους 751 ασθενείς που τυποποιήθηκαν αρχικά στη λήψη οξάνοδης 0,92 mg και υποβλήθηκαν σε θεραπεία για έως και 3 χρόνια, το (προσαρμοσμένο) ARR ήταν 0,124 μετά το 2^ο έτος. Θεραπείες **Παράλληλη κλίμακα:** Η αποτελεσματικότητα και η ασφαλεία της οξάνοδης αξιολογήθηκαν σε δύο πολικεντρικές, τυποποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές μελέτες (TRUENORTH-1 (περίοδος επαγωγής) και TRUENORTH-M (περίοδος αντήρησης)) σε ενήλικες ασθενείς, ηλικίας κάτω των 75 ετών με μέτρια έως βαριά μορφή ενεργό ελακτική κολίτιδα. Η μελέτη TRUENORTH-1 περιλάμβανε ασθενείς που τυποποιήθηκαν με οξάνοδη 2-1 σε λήψη οξάνοδης 0,92 mg ή εικονικό φάρμακο. Η περίοδος επαγωγής διάρκειας 10 εβδομάδων (TRUENORTH-H) ακολουθήθηκε από μια τυποποιημένη περίοδο αντήρησης διάρκειας 42 εβδομάδων (TRUENORTH-M) για συνολικά 52 εβδομάδες θεραπείας. Η οξάνοδη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (δηλαδή χωρίς ταυτόχρονη χρήση βιολογικών παράγοντων και μη κορτικοστεροειδών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών) για ΕΚ. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με μέτριας έως βαριάς μορφής ενεργό ελακτική κολίτιδα που ορίστηκε κατά την έναρξη (εξέλιξη από 0 έως βαθμολογία Mayo της τάξης του 6 έως 12, συμπεριλαμβανομένης υποβαθμολογίας Mayo ≥ 2 για την ενδοσκοπική TRUENORTH-1 (μελέτη επαγωγής)). Στη μελέτη TRUENORTH-H, οι ασθενείς τυποποιήθηκαν είτε στην οξάνοδη 0,92 mg χορηγούμενη από το στόματος από 2 εβδομάδες (n = 429) είτε στο ενεργό φάρμακο (n = 216) ξεκινώντας με πλοιστηρίνη της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς ελάμβαναν αντιφλεγμονώδη αμινοσαλικυλικά (π.χ. μεسالάζιν 71%, σουλφασαλαζίνη 13%) ή/και από το στόματος κορτικοστεροειδή (53%) σε σταθερή δόση πριν από και κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Το 30% των ασθενών είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ενεργότητας ή δυσανεμία στους αποκλειστές TNF. Σε αυτούς των ασθενών που ελάμβαναν προηγούμενη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, το 63% έλαβαν τουλάχιστον δύο ή περισσότερους βιολογικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών TNF, το 36% δεν ανταποκρίθηκαν ποτέ σε τουλάχιστον έναν αποκλειστή TNF, το 65% παρουσίασαν απώλεια της ανταπόκρισης, σε έναν αποκλειστή TNF και το 47% έλαβαν έναν αποκλειστή των υποδοχών εντερικής (π.χ. βελισουμάμ) (n = 41%). Το 41% των ασθενών δεν ανταποκρίθηκαν ή/και είχαν δυσανεμία σε ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες. Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν μέση διάμεση βαθμολογία Mayo 9, το 65% των ασθενών είχαν βαθμολογία μικρότερη ή ίση του 9 και το 35% είχαν βαθμολογία μεγαλύτερη του 9. Το πρώτον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση την εβδομάδα 10 και τα κύρια δευτερογενή καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 10 ήταν η κλινική ανταπόκριση, η ενδοσκοπική βελτίωση και η επίλυση του βλενογονίου. Σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξάνοδη πέτυχαν κλινική ύφεση, κλινική ανταπόκριση, ενδοσκοπική βελτίωση και επίλυση του βλενογονίου αργότερα με το ενεργό φάρμακο την εβδομάδα 10 όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αναλογία ασθενών που πήρουν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στην περίοδο επαγωγής από τη μελέτη TRUENORTH-1 (την εβδομάδα 10)

	Οξάνοδη 0,92 mg (N = 429)		Ενεργό φάρμακο (N = 216)		% Διαφορές Θεραπείας ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Κλινική ύφεση^b	79	18%	13	6%	12% (7,5, 17,2)^c
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	66/299	22%	10/151	7%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	13/130	10%	3/65	5%	
Κλινική ανταπόκριση^b	205	48%	56	26%	22% (14,4, 29,3)^c
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	157/399	53%	44/151	29%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	48/130	37%	12/65	19%	
Ενδοσκοπική βελτίωση^b	117	27%	25	12%	16% (9,7, 21,7)^c
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	97/299	32%	18/151	12%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	20/130	15%	7/65	11%	
Επίλυση βλενογονίου^b	54	13%	8	4%	9% (4,9, 12,9)^c
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	47/299	16%	6/151	4%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	7/130	5%	2/65	3%	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης. TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκου.
^a Διαφορά Θεραπείας (προσαρμοσμένη) = η πρόοδος των παραγόντων βελτιστοποίησης της προηγούμενης έκθεσης σε αποκλειστή TNF και της χρήσης κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη.
^b Η κλινική ύφεση ορίζεται ως υποβαθμολογία αμφογενούς του ορθού (RBS) = 0, υποβαθμολογία συχνότητας κενώσεων (SFS) ≤ 1 (με μείωση κατά ≥ 1 βαθμύ από την αρχική τιμή SFS) και υποβαθμολογία ενδοσκοπίας ≤ 1 βαθμύ χωρίς ευφροσύνη.
^c Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μια μείωση από την έναρξη στη βαθμολογία Mayo 9 σημείων κατά ≥ 2 βαθμούς και ≥ 35%, καθώς και μείωση από την έναρξη στην τιμή RBS κατά ≥ 1 βαθμύ ή απόλυτη τιμή RBS ≤ 1 βαθμύ.
^d Η ενδοσκοπική βελτίωση ορίζεται ως βαθμολογία Mayo για την ενδοσκοπική της τάξης του ≤ 1 χωρίς ευφροσύνη.
^e Η επίλυση του βλενογονίου ορίζεται τόσο ως βαθμολογία Mayo για την ενδοσκοπική της τάξης του ≤ 1 βαθμύ χωρίς ευφροσύνη, όσο και ως ιστολογική ύφεση (βαθμολογία δείκτη Geboes < 2,0) όπου υποκείμενη απουσία ουδετεροφίλων στις επιθηλιακές κριπές ή η υπερβλενογονία σταδοβά, απουσία αύξησης των χρωστωμάτων και απουσία καταπονημένης κρυπτινών διαβρώσεων, εξέλιξης ή της κοκκώδους (ατού).
^f p < 0,0001.
^g p < 0,001.

Υποβαθμολογία αμφογενούς του ορθού (RBS) και συχνότητας κενώσεων (SFS): Μειώσεις στα υποβαθμολογίες αμφογενούς του ορθού και συχνότητας κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 2 (βλ. 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της απαγορεύσεως 7 ημερης πλοιστηρίνης της δόσης) στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξάνοδη. Μια ονομαστικά σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών πέτυχε ύφεση των συμπτωμάτων, που ορίστηκε ως RBS = 0 και SFS ≤ 1 με μείωση ≥ 1 από την αρχική τιμή, στην οξάνοδη 0,92 mg σε σύγκριση με το ενεργό φάρμακο την εβδομάδα 5 (27% έναντι 15%) και την εβδομάδα 10 της περιόδου επαγωγής (37,5% έναντι 18,5%). Οι ασθενείς που είχαν μείωση από την αρχική τιμή στην SFS ή/και στην τιμή RBS κατά τουλάχιστον 1 μονάδα, αλλά δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση ή κλινική ύφεση την εβδομάδα 10 της μελέτης TRUENORTH-H, είχαν ένα αυξημένο ποσοστό ύφεσης των συμπτωμάτων κατά τα 5 επόμενες εβδομάδες θεραπείας με οξάνοδη, 21% (26/126). Το ποσοστό ύφεσης των συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς ανήγαγε να αυξηθεί κατά τη διάρκεια 46 επόμενων εβδομάδων θεραπείας, 50% (41/82). **TRUENORTH-M (μελέτη αντήρησης):** Προκειμένου να τυποποιηθούν στη θεραπεία στη μελέτη αντήρησης (TRUENORTH-M), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει οξάνοδη 0,92 mg και να έχουν επίδειξη κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 10 της περιόδου επαγωγής. Οι ασθενείς μπόρεσαν να προεγγραφούν είτε από τη μελέτη TRUENORTH-H είτε από μια ομάδα που έλαβαν οξάνοδη 0,92 mg ονικής επιμόρφωσης. Οι ασθενείς τυποποιήθηκαν (σε νέου) με διπλά τυφλό τρόπο (αναλογία 1:1) σε λήψη οξάνοδης 0,92 mg (n = 230) ή εικονικού φαρμάκου (n = 227) για 42 εβδομάδες. Η συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν 52 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένων αμφότερων της περιόδου επαγωγής και της περιόδου αντήρησης. Οι αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας διεξενούνταν την εβδομάδα 52. Απαιτούνταν ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών για τη διατήρηση της σταθερότητας έως την εβδομάδα 52. Οι ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή έπρεπε να μειώσουν σταδοβά τη δόση τους μετά την έναρξη στην περίοδο αντήρησης. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 35% των ασθενών βρισκόταν σε κλινική ύφεση, το 29% των ασθενών ελάμβαναν κορτικοστεροειδή και το 31% των ασθενών είχαν υποβλήθει προηγουμένως σε θεραπεία με αποκλειστή του TNF. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, το πρώτον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που βρισκόταν σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Τα κύρια δευτερογενή καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 52 ήταν αναλογία των ασθενών με κλινική ανταπόκριση, η ενδοσκοπική βελτίωση, η διατήρηση της κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 στο υποσύνολο των

ασθενών σε ύφεση την εβδομάδα 10, η ελεύθερη κορτικοστεροειδών κλινική ύφεση, η επίλυση του βλεννογόνου και η ανθεκτική κλινική ύφεση.

Πίνακας 51: Ανάλυση ασθενών που πληρούν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στην περίοδο συντήρησης στη μελέτη TRUENORTH-M (την εβδομάδα 52)

	Οξαναμόλι 0,92 mg (N = 230)		Εικονικό φάρμακο (N = 227)		% Διαφοράς Θεραπείας* (95% CI)
	n	%	n	%	
Κλινική ύφεση[†]	85	37%	42	19%	19% (10,8, 26,4)[‡]
Χαρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	63/154	41%	35/158	22%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	22/76	29%	7/69	10%	
Κλινική αναπνοή[†]	138	60%	93	41%	19% (10,4, 28,0)[‡]
Χαρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	96/154	62%	76/158	48%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	42/76	55%	17/69	25%	
Ενδοσκοπική βελτίωση[†]	105	46%	60	26%	19% (11,0, 27,7)[‡]
Χαρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	77/154	50%	48/158	30%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	28/76	37%	12/69	17%	
Διατήρηση κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 στο υποσύνολο ασθενών με ύφεση την εβδομάδα 10[†]	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1, 38,6)[‡]
Χαρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	37/64	58%	19/58	33%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	4/15	27%	3/17	18%	
Ελεύθερη κορτικοστεροειδών κλινική ύφεση[†]	73	32%	38	17%	15% (7,8, 22,6)[‡]
Χαρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	55/154	36%	31/158	20%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	18/76	24%	7/69	10%	
Επίλυση βλεννογόνου[†]	68	30%	32	14%	16% (8,2, 22,9)[‡]
Χαρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	51/154	33%	28/158	18%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	17/76	22%	4/69	6%	
Ανθεκτική κλινική ύφεση[†]	41	18%	22	10%	8% (2,8, 13,6)[‡]
Χαρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	37/154	24%	19/158	12%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	4/76	5%	3/69	4%	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, TNF = παράγοντας νέκρωσης γάλακτος.
[†] Διαφορά θεραπείας (προσομοιωμένη ως προς τους άγνωστους, στρατηγικοί της κλινικής ύφεσης και της ταυτόχρονης χρήσης κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 10).
[‡] Η κλινική ύφεση ορίζεται ως RBS = 0 βήθμοι και SFS ≤ 1 βήθμο (ή μικρότερο κατά ≥ 1 βήθμο από την αρχική τιμή SFS) και υποβλεβόχο ενδοσκοπίας ≤ 1 βήθμο χωρίς ενσωμάτωση.
[†] Η κλινική αναπνοή ορίζεται ως μείωση από την έναρξη στη βαθμολογία Mayo 9 σημείων κατά ≥ 2 βήθμους και ≥ 35%, καθώς και μείωση από την έναρξη στην RBS κατά ≥ 1 βήθμο ή απόλυτη τιμή RBS ≤ 1 βήθμο.
[†] Η ενδοσκοπική βελτίωση ορίζεται ως υποβλεβόχο ενδοσκοπίας ≤ 1 βήθμο χωρίς ενσωμάτωση.
[†] Η διατήρηση της ύφεσης ορίζεται ως κλινική ύφεση την εβδομάδα 52 στο υποσύνολο ασθενών με κλινική ύφεση την εβδομάδα 10.
[†] Η ελεύθερη κορτικοστεροειδών ύφεση ορίζεται ως κλινική ύφεση την εβδομάδα 52 ενώ δεν γίνεται λήψη κορτικοστεροειδών για ≥ 12 εβδομάδες.
[†] Η επίλυση του βλεννογόνου ορίζεται ως υποβλεβόχο Mayo για την ενδοσκοπία ≤ 1 βήθμο χωρίς ενσωμάτωση και ιστολογική ύφεση (βαθμολογία δείκτη Gobes < 2,0 η οποία υποδηλώνει απουσία ουδετεροφιλών στην επιβλεβόχο κριμής ή τη υποβλεβόχο ανατομία σταθιά, απουσία αύξηση των πλανοβλαστών και απουσία καταπονήσης κριμής, διβρώσεων, εξέλκωσής ή κοκκώδους ιστού).
[†] Ανθεκτική κλινική ύφεση ορίζεται ως κλινική ύφεση την εβδομάδα 10 και την εβδομάδα 52 σε όλους τους ασθενείς που εισήλθαν στην περίοδο συντήρησης.
[†] p < 0,0001.
[†] p < 0,001.
[†] p = 0,0025.
[†] p = 0,0030.

Ελεύθερη στεροειδών επίλυση του βλεννογόνου και ελεύθερη στεροειδών (2 υποβλεβόχο) ύφεση των συμπτωμάτων: Σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που υποβάλλονται συνεχόμενα σε θεραπεία με οξαναμόλι 0,92 mg έναντι ασθενών που ταυτοποιήθηκαν εκ νέου στο εικονικό φάρμακο πέραν ελεύθερη κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 12 εβδομάδες) ύφεση των συμπτωμάτων (44,2% στη οξαναμόλι έναντι 30,4% στο εικονικό φάρμακο) και ελεύθερη κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 12 εβδομάδες) ενδοσκοπική βελτίωση (40,0% στην οξαναμόλι έναντι 23,3% στο εικονικό φάρμακο) την εβδομάδα 52. **Ιστολογική ύφεση την εβδομάδα 10 και 52:** Η ιστολογική ύφεση (ορίζεται ως βαθμολογία δείκτη Gobes < 2,0 μονάδες) ομαλοποιήθηκε την εβδομάδα 10 της μελέτης TRUENORTH-H και την εβδομάδα 52 της μελέτης TRUENORTH-M. Την εβδομάδα 10, η σημαντικότερη μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξαναμόλι 0,92 mg πέτυχαν ιστολογική ύφεση (18%) συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (7%). Την εβδομάδα 52, παρατηρήθηκε διατήρηση αυτής της επίδρασης με σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία σε ιστολογική ύφεση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξαναμόλι 0,92 mg (34%) συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (16%). **Μακρομόρημα βλεννογόνου:** Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση στο τέλος της περιόδου επαγωγής, εμφάνισαν απόλυτη ή αναπνοή στην περίοδο συντήρησης ή ολοκλήρωσαν τη μελέτη TRUENORTH-III όταν επέλεξαν προσ-ένταξη σε μια μελέτη επέκτασης αναπνοής επιστημονικών (OLE) και έλαβαν οξαναμόλι 0,92 mg. Μεταξύ των ασθενών που εντάχθηκαν στην OLE, η κλινική ύφεση, η κλινική αναπνοή, η ενδοσκοπική βελτίωση και η ύφεση των συμπτωμάτων γενικά διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 142. Δεν εντοπίστηκαν νέες αναγωγές για την ασφαλέως σε αυτήν τη μελέτη επέκτασης σε ασθενείς με κλινική κολίτιδα (με μέση διάρκεια θεραπείας τους 22 μήνες). **Παθολογικές πληροφορίες:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει άδεια χρήσης από την υποβλεβόχο ανατομία των αποτελεσμάτων των μετρήσεων με την οξαναμόλι σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παθολογικού πληθυσμού επί ΠΕ και την ΕΚ (βλ. επείγουσα παράγραφο 4.2). **5.2 Φαρμακοκινητική ιδιότητες:** Η οξαναμόλι μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο, σχηματίζοντας με σειρά κυκλοφορούντων ενεργών μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων δύο μείζονων ενεργών μεταβολιτών, των CC112273 και CC1084037, με παρόμοια δραστηριότητα και επιλεκτικότητα για τους S1P, και S1P, σε σχέση με τη μητρική ουσία. Η μείζονη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και η περίοδος κύμα από την καμπύλη (AUC) για την οξαναμόλι, τον CC112273 και τον CC1084037 αυξήθηκαν αναλογικά εντός του δοσολογικού εύρους της οξαναμόλις 0,46 mg έως 0,92 mg (0,5 έως 1 φορά η συνιστώμενη δόση). Έπειτα από πολλαπλή χορήγηση δόσεων, περίπου το 94% της έκδοσης στις κυκλοφορούντες συνολικές ενεργές ουσίες αντιπροσωπεύεται από την οξαναμόλι (6%), τον CC112273 (73%) και τον CC1084037 (15%). Σε δόση 0,92 mg από του στόματος από ημερήσιες σε άτομα με ΜΠΣ, ο κλειστάτος μέσος όρος (συντελεστής διακύμανσης (CV%)) C_{max} και AUC_{0-24} σε σταθερή κατάσταση ήταν 231,6 pg/ml (37,2%) και 4 223 pg²/h/ml (37,7%), αντίστοιχα, για την οξαναμόλι και 6 378 pg/ml (48,4%) και 132 861 pg²/h/ml (45,6%), αντίστοιχα, για τον CC112273. Η t_{max} και η AUC_{0-24} για τον CC1084037 είναι περίπου το 20% αυτών για τον CC112273. Οι παραρτήσεις που επηρεάζουν τον CC112273 ισχύουν και για τον CC1084037, καθώς οι αναλογίες αναπαραγωγόμενων μεταβολιτών. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές σε όλες τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΕ ή ΑΚ. **Απορρόφηση:** Η $t_{1/2}$ της οξαναμόλις είναι περίπου 6–8 ώρες. Η $t_{1/2}$ του CC112273 είναι περίπου 10 ώρες. Η χορήγηση της οξαναμόλις με κρύο υγρό υψηλής περιεκτικότητας σε άλαρα και υψηλής θερμότητας ούδας δεν επηρεάζει την έκθεση στην οξαναμόλι (C_{max} και AUC). Εκ σε αυτού, η οξαναμόλι μπορεί να ληφθεί ανεπιτήρητα γεύματα. **Κατανομή:** Ο μέσος (CV%) φαινόμενος όγκος κατανομής της οξαναμόλις (Vd/F) ήταν 5,590 l (27%), υποδηλώνοντας εκτετατή κατανομή στους ιστούς. Η δέσμευση της οξαναμόλις στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι περίπου 98,2%. Η δέσμευση των CC112273 και CC1084037 στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι περίπου 99,8% και 99,3%, αντίστοιχα. **Βιομεταβολισμός:** Η οξαναμόλι μεταβολίζεται ευρέως από πολλαπλά μονοστά βιομεταβολισμού,

συμπεριλαμβανομένων της αλδεϋδικής σφαιρογονόλης και της αλκοολικής σφαιρογονόλης (ALDH/ADH), τον ισμορφόν 3A4 και 1A1 του κυτοχρώματος P450 (CYP), καθώς και της μικροζυμωσίου του γαστρεντερικού, ενώ κανένα μεμονωμένο ενζυμικό σύστημα δεν κυριαρχεί στον συνολικό μεταβολισμό. Έπειτα από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι AUC των δύο μείζονων ενεργών μεταβολιτών CC112273 και CC1084037 επηρεάζονται την AUC της οξαναμόλις κατά 13 φορές και 2,5 φορές, αντίστοιχα. *In vitro* μελέτες υπέδειξαν ότι η μαμοσινωξείδη Β (MMO-B) ευθύνεται για τον σχηματισμό του CC112273 (μέσω ενός ενδιάμεσου ελάσσονος ενεργού μεταβολίτη, του RP101075), ενώ το CYP2C8 και οι οξεδαναμόλις συμμετρήονται στον μεταβολισμό του CC112273. Ο CC1084037 σχηματίζεται απευθείας από τον CC112273 και υφίσταται αναστροφή μεταβολισμού στον CC112273. Η αλληλομετατροπή αυτών των 2 ενεργών μεταβολιτών μεσολαβείται από καρβονόξυ-αναγωγάς (CBR), την αλδο-κετο αναγωγάς (AKR) 1C1/1C2, η/και την 3P και την 1P-υδροξυστεροειδική σφαιρογονόλη (HSD). **Αποβολή:** Η μέση (CV%) φαινόμενη καθαρότητα της από του στόματος οξαναμόλις ήταν περίπου 192 l/h (37%). Ο μέσος (CV%) χρόνος ημίσειας της οξαναμόλις στο πλάσμα ($t_{1/2}$) ήταν περίπου 21 ώρες (15%). Η σταθερή κατάσταση της οξαναμόλις επιτεύχθηκε εντός 7 ημερών, με την εκτιμώμενη αναλογία συνύφευσης. Έπειτα από επανειλημμένη από του στόματος χορήγηση 0,92 mg από ημερήσιες, να είναι περίπου 2. Ο βασικός/συνολικός μέσος (CV%) αποτελεσματικός φαινόμενος ημίσειας ($t_{1/2}$) του CC112273 ήταν περίπου 11 ημέρες (104%), στους ασθενείς με ΜΠΣ, με μέσο (CV%) χρόνο στην σταθερή κατάσταση περίπου 45 ημερών (45%) και αναλογία συνύφευσης περίπου 16 (101%) υποδεικνύοντας τον CC112273 ως επικρατέστερο της οξαναμόλις. Τα επίπεδα του CC112273 και του άμεσου, αλληλομετατροπόμενου μεταβολίτη του CC1084037 στο πλάσμα μειώθηκαν παρόμοια στην τελική φάση, αποδίδοντας αναλογικά $t_{1/2}$ για αντιστροφή τους μεταβολιτών. Η επίτευξη σταθερής κατάστασης και η αναλογία συνύφευσης για τον CC1084037 ομαλοποιούνται να είναι παρόμοιες με αυτές του CC112273. Έπειτα από έφαση από του στόματος δόση 0,92 mg [14C]-οξαναμόλις, περίπου το 26% και το 37% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε από το ούρο και τα κόπρανα, αντίστοιχα, αποτελούμενη κατά κύριο λόγο από ενεργούς μεταβολιτών. Ο συγκριτικός της οξαναμόλις, του CC112273 και του CC1084037 στα ούρα ήταν αμελητέες, υποδεικνύοντας ότι η νεφρική καθαρότητα δεν αποτελεί σημαντικό όλο απέκκρισης για την οξαναμόλι, τον CC112273 και τον CC1084037. **Φαρμακοκινητική σε συγκεκριμένους ομάδες ασθενών:** **Νεφρική διαλυτικότητα:** Σε μια ειδική δοκιμή για τη νεφρική διαλυτικότητα, έφαση από έφαση από του στόματος δόση 0,23 mg της οξαναμόλις, οι εκθέσεις (AUC_{0-24}) για την οξαναμόλι και τον CC112273 ήταν περίπου 11% χαμηλότερες και 31% χαμηλότερες, αντίστοιχα, στους ασθενείς με ήπια νεφρική διαλυτικότητα (Child-Pugh A, n = 8) συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική διαλυτικότητα (n = 7). Οι εκθέσεις (AUC_{0-24}) για την οξαναμόλι και τον CC112273 ήταν περίπου 27% υψηλότερες και 33% χαμηλότερες, αντίστοιχα, στους ασθενείς με μέτρια νεφρική διαλυτικότητα (Child-Pugh B, n = 8) συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική διαλυτικότητα (n = 8). Αυτές οι διαφορές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Η φαρμακοκινητική της οξαναμόλις δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με βαριά μορφή νεφρικής διαλυτικότητα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική διαλυτικότητα. **Πηλακή διαλυτικότητα:** Σε μια ειδική δοκιμή για την ηπατική διαλυτικότητα, έπειτα από έφαση από του στόματος δόση 0,23 mg της οξαναμόλις, οι εκθέσεις (AUC_{0-24}) για την οξαναμόλι και τον CC112273 ήταν περίπου 11% χαμηλότερες και 31% χαμηλότερες, αντίστοιχα, στους ασθενείς με ήπια ηπατική διαλυτικότητα (Child-Pugh A, n = 8) συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική διαλυτικότητα (n = 7). Οι εκθέσεις (AUC_{0-24}) για την οξαναμόλι και τον CC112273 ήταν περίπου 27% υψηλότερες και 33% χαμηλότερες, αντίστοιχα, στους ασθενείς με μέτρια ηπατική διαλυτικότητα (Child-Pugh B, n = 8) συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική διαλυτικότητα (n = 8). Αυτές οι διαφορές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Η φαρμακοκινητική της οξαναμόλις δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με βαριά μορφή ηπατικής διαλυτικότητα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική διαλυτικότητα (κατηγορία A και B κατά Child-Pugh). Η χρήση σε ασθενείς με βαριά μορφή ηπατικής διαλυτικότητα (κατηγορία C κατά Child-Pugh) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). **Ηλικιακή:** Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε ότι η έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) του CC112273 στους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών ήταν περίπου 3–4% μεγαλύτερη από ό,τι στους ασθενείς ηλικίας 45–65 ετών και 27% μεγαλύτερη από ό,τι στους ενήλικες ασθενείς ηλικίας κάτω των 45 ετών. Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική στους ηλικιακούς ασθενείς. **Παθολογικές πληροφορίες:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χορήγηση της οξαναμόλις σε παθολογικούς ή έφηβους ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών). **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφαλέως:** Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διεξήχθησαν σε ποντικούς (δύο δόσεις 4 και 4 εβδομάδες), αρουραίους (δύο δόσεις 4 και 26 εβδομάδες) και πηχούς (δύο δόσεις 4 και 39 εβδομάδες), η οξαναμόλι επέδρασε θετικά στο λεμφικό σύστημα (λεμφοειδίτις, λεμφοειδής ατροφία και μειωμένη ανοσοποιητική απόκριση) και αύξησε το βάρος των πνευμόνων και την επίπτωση μονοκλωνικών κυψελιδικών διηθημάτων, κάτι που συνάδει με την κύρια δράση της στους υποδοχείς S1P. (βλ. παράγραφο 5.1). Στο επίπεδο μη παρατροπόμενου ανειλημμένου νεφρού, οι εκθέσεις στους μεταβολιτών στην ψηληρότητα ήταν ελάχιστες, ήταν 62% της ανθρώπινης έκθεσης για τον CC112273 και 18% της ανθρώπινης έκθεσης για τον CC1084037 στη μείζονη κλινική δόση των 0,92 mg οξαναμόλις. Στη διάρκεια 6 μηνών μελέτη που διεξήχθη σε ποντικούς Ig2aH2, τα αμφοτεροκαρκινικά αύξησαν με στατιστικά σημαντική και δόσοεπιζήσιμο τρόπο. Στη χορήγηση δόση (8 mg/kg/ημέρα), η επίπτωση των αμφοτεροκαρκινικών σημειώσεων στατιστικά σημαντική αύξησε στα αρσενικά, και τόσο στα αρσενικά όσο και στα θηλυκά στα επίπεδα μεσοίου και υψηλής δόσης (25 mg/kg/ημέρα και 80 mg/kg/ημέρα) σε σύγκριση με παρόμοιους μάρτυρες. Σε αντίθεση με τους αρσενικούς και τους θηλυκούς, ο αναμενόμενος του υποδοχέα S1P, στους ποντικούς οδηγεί σε σταθερή έκκριση πλακουνιακού πρωτεϊνικού παράγοντα 2 (PLGF2) και, ακολούθως, σε εμμένοντες αγγειακές ενδοθηλιακές κυτταρικές πιέσεις, οι οποίες διευκολύνουν στην εμφάνιση των ελκών για το συγκεκριμένο είδος αμφοτεροκαρκινικών που παρατηρούνται με τους σημειωτές του S1P. Εκ σε αυτού, τα αμφοτεροκαρκινικά που σχετίζονται με τον αμφοτεροκαρκινικό υποδοχέα S1P, στους ποντικούς μπορεί να είναι ειδικά για το συγκεκριμένο είδος και να μην είναι προγνωστικά ύπαρξης κινδύνου για τον άνθρωπο. Δεν εμφάνισαν άλλο σχετιζόμενο με τη θεραπεία όλο εκ καιμίου δόση τη μελέτη που διεξήχθη σε ποντικούς Ig2aH2. Στη χορήγηση δόση που ελέγχθηκε, η έκθεση στους ποντικούς Ig2aH2 στους δυο δόσεις 4 και 26 εβδομάδες δύο κύριους ενεργούς μεταβολιτών της ήταν για τον CC112273 2,95 φορές και για τον CC1084037 1,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στη μείζονη κλινική δόση των 0,92 mg οξαναμόλις. **Τοξικότητα στην αναπνοή/αναπνοή:** Η οξαναμόλι δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών έως περίπου 150 φορές πάνω από τη συστηματική έκθεση στην συνολικές δραστικές ουσίες (συνδυασμός της οξαναμόλις και των μεταβολιτών CC112273 και CC1084037) στη μείζονη ανθρώπινη δόση των 0,92 mg οξαναμόλις. Η ανάλυση της εμβρυο/καρμιακής επηρεαστικότητας αρνητικά από τη θεραπεία της μητέρας με οξαναμόλι, με γαμμή (αρουραίο) ή καθόλου (κουνέλι) περιβάρου ασφαλέως με βάση τον συνδυασμό των συστηματικών εκθέσεων στην συνολικές δραστικές ουσίες, οδηγώντας σε θάνατο του εμβρύου και τερατογένεση (γενετικώς οδοντωτά/όλα όσα και έκτομο χωρίς στους αρσενικούς, απολύνουσα θέση ουραίου συνόλων καθώς και δυσπλασίες των μεγάλων αγγείων στα κουνέλια). Τα αγενώς εμβρυϊκά στους αρσενικούς και τα κουνέλια συνάδει με την αναμενόμενη φαρμακολογία του S1P. Η προγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση οξαναμόλις έως 5,6 φορές τη συστηματική έκθεση στην συνολικές δραστικές ουσίες στη μείζονη ανθρώπινη δόση των 0,92 mg οξαναμόλις. Η οξαναμόλι και οι μεταβολιτών της ανιχνεύθηκαν στο γάλα των αρσενικών. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΕΙΑ: 6.1 Κατάλογος εκδόσεων:** Περιεχόμενα καψακίων, Κυτταρική μικροκρυσταλλική, Πυρήνη, κολλοειδές άνυδρο, Καρμελλόζη νάτριο, διασπορευτήρας, Μονήσιο στεατικό, **Κέλυφος καψακίου:** Ζερασία 0,23 mg και 0,46 mg Ξελατίνη, Πηκτίνη διοξείδιο (E171), Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), Σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172), Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), Ζερασία 0,92 mg Ξελατίνη, Πηκτίνη διοξείδιο (E171), Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), **Μελάν εκτυπώσεως:** Κόχμα κίτρινη (E904), Σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172), Προπυλενογλυκόλη (E1520), Διαιθυλική αμινοαικόλη (E527), Κόχμο υδροξείδιο (E525). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Διαιτητικές προφυλάξεις κατά τη φάση του προϊόντος:** Η μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. **6.5 Δόση και συστατικά του περιέκτη:** Καψακίο με γλαυκόλο πολυβινυλικό (PVC)/πολυκλωροφθοροαιθυλένιο (PCTFE) / φύλλο αλουμινίου. **Συσκευασία έναρξης της θεραπείας:** Ζερασία 0,23 mg και 0,46 mg: Μείζονες συσκευασίες των 7 σκληρών καψακίων (4 x 2,3 mg, 3 x 0,46 mg). **Συσκευασία συντήρησης:** Ζερασία 0,92 mg: Μείζονες συσκευασίες 28 ή 98 σκληρών καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Διαιτητικές προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε αρωματισμένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπολείμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΑΘΗΚΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Bristol-Myers Squibb Pharma EIG, Plaza 254, Blanchardstein Corporate Park 2, Dublin 15, D15 1867, Ιρλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Συσκευασία έναρξης της θεραπείας – Ζερασία 0,23 mg/0,46 mg **οξολίνης καψακίου:** EU/1/20/1442/001 (Μείζονες συσκευασίες 7 σκληρών καψακίων), Συσκευασία συντήρησης – Ζερασία 0,92 mg **οξολίνης καψακίου:** EU/1/20/1442/002 (Μείζονες συσκευασίες 28 σκληρών καψακίων), EU/1/20/1442/003 (Μείζονες συσκευασίες 98 σκληρών καψακίων). **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Μαΐου 2020. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 29/11/2021. Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Γιατί να αρκείστε
σε λιγότερα...

όταν η ζωή
προσφέρει περισσότερα

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

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά ακαθάρτα καψάκια
Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά ακαθάρτα καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά ακαθάρτα καψάκια

Κάθε γαστροανθεκτικό ακαθάρτο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλτεστέρη (dimethyl fumarate)

Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά ακαθάρτα καψάκια

Κάθε γαστροανθεκτικό ακαθάρτο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλτεστέρη (dimethyl fumarate)

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό ακαθάρτο καψάκιο

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά ακαθάρτα καψάκια

Πράσινα και άσπρα γαστροανθεκτικά ακαθάρτα καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg», που περιέχουν μικροκίβια.

Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά ακαθάρτα καψάκια

Πράσινα γαστροανθεκτικά ακαθάρτα καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg», που περιέχουν μικροκίβια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

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

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

Η προσηνική μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδείκνυται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίσας και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα.

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

Ειδικά πληθυσμιακά

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία είναι η ίδια σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 13 ετών και άνω. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2 της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

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

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

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από το στόμα.

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

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Υποψία προέλευσης πολυσποτικής λευκοεμφαλοπάθειας (PML) ή επιβεβαιωμένη PML.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εξέλιξη αιμάτων/εργαστηριακές εξετάσεις

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

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

Ο ασθενής που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν λεμφopenία (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων.

Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Ο φουμαρικός διμεθυλτεστέρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Το Tecfidera δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με σοβαρή λεμφopenία (αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$). Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες.

Στους ασθενείς με λεμφopenία συνιστάται, λόγω αυξημένου κινδύνου για προέλευση πολυσποτικής λευκοεμφαλοπάθειας (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML), αυξημένη επαγρυπνία ως εξής:

- Το Tecfidera θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με παρατεταμένη σοβαρή λεμφopenία (αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$) που επιμένει για περισσότερες από 6 ημέρες.
- Σε ασθενείς με μέτριες μειώσεις του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ έως $<0,8 \times 10^9/l$ που παραμένουν για περισσότερες από 6 ημέρες, η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας με Tecfidera θα πρέπει να επαναξιολογηθεί.
- Σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN), όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου, συνιστάται τακτική παρακολούθηση των απόλυτων αριθμών λεμφοκυττάρων. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πρόσθετοι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν περαιτέρω τον μεμονωμένο κίνδυνο για PML (βλ. υποπαράγραφο σχετικά με την PML παρακάτω).

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

Μαγνητική τομογραφία (MR)

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 επαγρυπνίας σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αμέσως μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς.

Προέλευση πολυσποτικής λευκοεμφαλοπάθειας (PML)

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

Έχουν παρουσιαστεί περιστατικά PML με τον φουμαρικό διμεθυλτεστέρη αλλά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος επί εσθόφου λεμφopenίας (αριθμός λεμφοκυττάρων μικρότερος από το LLN). Η παρατεταμένη μέτρια έως σοβαρή λεμφopenία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο PML στο Tecfidera, ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς με ήπια λεμφopenία. Οι πρόσθετοι παράγοντες που ενδέχεται να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο PML επί εσθόφου λεμφopenίας είναι:

- η διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Περιστατικά PML εμφανίστηκαν μετά από περίπου 1 έως 5 έτη θεραπείας, ωστόσο η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι γνωστή.
 - οι σημαντικές μειώσεις του αριθμού των CD4+ και ειδικά των CD8+ T λεμφοκυττάρων, τα οποία είναι σημαντικά για την ανοσοολογική άμυνα (βλ. παράγραφο 4.8) και
 - η προηγούμενη ανοσοκατασταλατική ή ανοσοτροποποιητική θεραπεία (βλ. παρακάτω).
- Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τους ασθενείς τους για να προσδιορίσουν εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει αυτό, εάν τα συγκεκριμένα συμπτώματα είναι τυπικά ΠΣ ή πιθανώς υποδηλώνουν PML.

Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να ανασταλείται και χρειάζεται να πραγματοποιηθούν κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού DNA του JCV στο εγκυκλοαίματιο υγρό (ENY) μέσω της μεθοδολογίας της ποσοτικής αλυσιθής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελισσόμενα κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδέσποτα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και ολιγάκι στην προσωπικότητα. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα εγρήγορση ως προς τα συμπτώματα που υποδηλώνουν PML, τα οποία μπορεί να περάσουν απαρατήρητα από τον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να συμβουλευτούν να ενημερωθούν του σύντροφο ή τους φροντιστές τους σχετικά με τη θεραπεία τους, καθώς εκείνοι ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα που ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται.

Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοιμώδους από τον ιό JC. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφopenίας στην ακριβεία της εξέτασης ανοσοαιμάτων κατά τον JCV στον ορό δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλτεστέρη. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά τον JCV (που σημαίνει φυσιολογικό αριθμό λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοιμώδους από τον ιό JC. Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει PML, το Tecfidera πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλατικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

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

Περιστατικά PML έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες με νευρολογικά, για την οποία η PML αποτελεί τεκμηριωμένο κίνδυνο. Οι ιατροί θα πρέπει να έχουν υπόψη ότι περυσιακά PML που εμφανίζονται μετά από πρόσφατη διακοπή της νευρολογικής ενδέχεται να μην συνδυάζονται από λεμφopenία.

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

Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η πρόσθετη ανοσοολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανεπιτροπής 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. «Εξέλιξη αιμάτων/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω).

Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

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

Σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού

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

Ευθιμότητα

Στις κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίσας. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίσας, αυτή ήταν ήπια ή μέτρια σοβαρότητα. Δεδομένα από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με τον φουμαρικό διμεθυλτεστέρη ερυθρίσας είναι πιθανό να μεσοβληθεί από πρωταγλανίνες. Ένας βραχύς κύκλος θεραπείας με 75 mg ακτυλοακυλικού εσθόφου χηρικής εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι επαρκής σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτική ερυθρίσας (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, μειώθηκε η εμφάνιση και η σοβαρότητα της ερυθρίσας για το διάστημα της περιόδου χορήγησης δόσης. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλτεστέρη παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίσας, τα οποία ήταν πιθανόν αντιστροφή υπεραιμοσφαιρίαις ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτό τα συμβάματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συσταγορασθέντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίσας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδούς αντίδρασης μετά τη χορήγηση του Tecfidera μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, οίδημα, υπόταση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα ή κνίδωση. Ο μηχανισμός επαγωγής της αναφυλαξίας του φουμαρικού διμεθυλτεστέρη δεν είναι γνωστός. Αντιδράσεις γενικής εμφάνισης μετά την πρώτη δόση, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να διακόψουν το Tecfidera και να αναζητούν άμεσα ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου (βλ. παράγραφο 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. Παρόμοιο, λόγω των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων του Tecfidera, δεν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοιμώδη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν το σφάλμα και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον ιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοιμώξε(ων).

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,8 \times 10^9/l$ ή $<0,5 \times 10^9/l$ (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρόμοια μέτρια έως σοβαρή παρατεταμένης λεμφopenίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαριακής λοιμώδους, συμπεριλαμβανομένης της PML (βλ. παράγραφο 4.4 υποπαράγραφο PML).

Λοιμώξεις από έρπητα (ζωστήρα)

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

διάγνωση έρπης ζωστήρας, ο οφθαλμικός έρπης ζωστήρας, ο ωτικός έρπης ζωστήρας, ο έρπης ζωστήρας με εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, η μηνιγγιοεγκεφαλίτιδα από έρπητα ζωστήρα και η μηνιγγιομελιτίδα από έρπητα ζωστήρα. Τα συμβάντα αυτά μπορεί να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρακολουθείτε τους ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera για σημεία και συμπτώματα έρπητα ζωστήρα, ειδικά στην περίπτωση που αναφέρεται ανισορροπία λεμφαδένων. Σε περίπτωση εκδήλωσης έρπητα ζωστήρα, θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία για τον έρπητα ζωστήρα. Εξετάστε το ενδεχόμενο προωθημένης διακοπής της θεραπείας με Tecfidera σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις μέχρι την υποχώρηση της λοιμώξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Έρπητα ζωστήρας

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

Σύνδρομο Fanconi

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου Fanconi με τη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε συνδυασμό με άλλους εστέρες του φουμαρικού οξέος. Η πρόληψη διάγνωσης του συνδρόμου Fanconi και η διακοπή της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα είναι σημαντικές για την πρόληψη της εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας και οστεοαλκαλικής καθώς το σύνδρομο είναι ανιχνεύσιμο αναστρέψιμο. Τα πιο σημαντικά σημεία είναι πρωτεϊνουρία, ημικυκλίου (με φυσιολογική επίπεδα σακχάρου στο αίμα), υπερανιουρία και φασματογραφία (πίεσης συνυπάρχουσα με υποφωσφαταμία). Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα όπως η πολυουρία, η πολιδύσπεια και η γρήγη μόλις αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις υποφωσφαταμικής οστεοαλκαλικής με μη εντοπισμένο οστικό πόνο, μπορεί να προκύψουν αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και κατάγνωση από υπερβολική επιβάρυνση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το σύνδρομο Fanconi μπορεί να εκδηλωθεί χωρίς αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ή χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σε περίπτωση ασυμπτωμάτων, θα πρέπει να εξετάσετε το ενδεχόμενο συνδρόμου Fanconi και να διενεργήσετε οι κατάλληλες εξετάσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Η μακροχρόνια ασφάλεια του Tecfidera στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν σασεπίστηκε με κλινικά σχετικά αύξηση των λοιμώξεων.

Η συγχρήση με ζώντες εμβολίους σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, οι ασθενείς υπό αγωγή με Tecfidera 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n=38) ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n=33), ανέπτυξαν μια συγκριτικά ανοσολογική απόκριση (που ορίζεται ως αύξηση ≥ 2 φορές από τον τίτλο πριν και μετά τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετάνου (αναγνωριστικό εμβολιασμός) και σε ένα συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγιδοκώκου οροσάδας C (νεοαντιγόνο). Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη συζευγμένου 23-όρατου πολυσακχαριδικού εμβολίου πνευμονοκόκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο από το T-κύτταρο) ποίκιλε σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας. Βετική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση ≥ 4 φορές στον τίτλο αντισωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερα άτομα σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμητικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετάνου και τον πνευμονοκοκκικό πολυσακχαριδικό ορότυπου 3 υπέρ της ομάδας της μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης.

Δεν διαθέτουμε κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοιμώξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι ανισταβίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγώντων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών).

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

Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλαταμερή, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Στοιχεία από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με το Tecfidera ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαβείται από προσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμο) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, που χορηγήθηκαν για διάστημα 4 ημερών και για διάστημα 4 εβδομάδων, αντίστοιχα, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη συγχρήση με Tecfidera σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια (> 4 εβδομάδων) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή λιθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πρωτεϊνουρία βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.4 Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις).

Η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων ονοπνεύματος δεν μετέβαλε την έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% καί' όγκο) θα πρέπει να αποφεύγεται για μια ώρα από τη λήψη του Tecfidera, καθώς το ονοπνεύμα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

In vitro μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των ανασυλληπτικών από το στόματός. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχρήση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από το στόματός (νορεθιμίδη και αιθινυλοετραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από το στόματός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από το στόματός του περιεχόμενου άλλων παραγόντων, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διαθέτουμε ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν είναι δικαιολογεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδόσεις του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνολο του προφίλ ασφαλείας

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

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

Σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από κλινικές μελέτες, με φαρμακοκινετικές μελέτες ασφαλείας και αυθόρμητες αναφορές.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται βάσει προτιμωμένων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών διατυπώνονται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γαστρεντερίτιδα Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) Έρπητα ζωστήρας	Συχνές Μη γνωστές Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευμopenία Λευκοπενία θρομβοπενία	Συχνές Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού	Υπερευαισθησία Αναφυλαξία Διάσπνοια Υπόξια Υπόταση Αγγειοόηση	Όχι συχνές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αίσθηση καύσου	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση Εξάψεις	Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρίου	Ρινόρροια	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Ναυτία Άλογος άνω κοιλιακής χώρας Κοιλιακό άλγος Έμετος Δυσπεψία Γαστρίτιδα Διαταραχή του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ασπαστική αιμορρανοσφαιρίση αυξημένη Αιμορρανοσφαιρίση της αλκαλινής αυξημένη Φαρμακογενής ηπατική βλάβη	Συχνές Συχνές Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός Εξάνθημα Ερύσημα Αλωπεκία	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθηση θερμού	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μείτρωση κετονών στα ούρα Λευκοαιμία ούρων βετική Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ερυθρίαση

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

Γαστρεντερικές

Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβαμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλογος 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 συμβάντα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδίαιτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμβάντα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι

παρουσίαση γαστρεντερικά συμβλήματα, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διέκοψαν λόγω των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής και της ζωστήριδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπιακή ληθουργία

Βάσει δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών εμφάνισε τιμές < 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαραγικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥ 3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν < 1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές το ULN με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χοληστερόλης κατά > 2 φορές το ULN. Από την εμπειρία κατά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων και πεπτοποιοί φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές το ULN με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χοληστερόλης κατά > 2 φορές το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας.

Λεμφοπενία

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (> 98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επικόλληση σταθεροποίησης. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή έναρξης. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων < 0,5 x 10⁹/l σε < 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων < 0,2 x 10⁹/l σε 1 ασθενή οι οποίες είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο.

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

Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της PML και των ευκαριακών λοιμώξεων

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

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

Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κetonών 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 συνέπειες από 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 παραθωμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ημωνοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια ανοιχτή επισημομένη, τυχοεισποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή 96 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΥΔΠΕ ηλικίας 10 έως κάτω των 18 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμός μελέτης n = 78), το προφίλ ασφαλείας στους παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε παρόμοιο με εκείνο που είχε ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς.

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

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

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

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα	Κύπρος
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων	Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Μεσογείων 284	Υπουργείο Υγείας
GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα	CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: + 30 21 32040380/337	Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 30 21 06549580	Φαξ: + 357 22608669
Ιστοτόπος: http://www.eof.gr	Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών 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 ενδεικνύεται κλινικά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.
Biogen Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/837/001
EU/1/13/837/002
EU/1/13/837/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2022

Λεπτομερής πληροφoρiες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Τρόπος Διάθεσης: Περιορισμένη ανεπιθύμητη συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής



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

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

ΤΥΣΑΒΡΙ Υποδορίως¹
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ & ευκολία^{1,2}

ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗ
και ευελιξία¹⁻²

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

Ενδεικτική Τιμή (Ν.Τ.): ΤΥΣΑΒΡΙ ΙΝJ.ΣΟΛ 150ΜG/ΜL ΒΤ Χ 2 ΡF5: 1.102,77 €
Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στις σελίδες 28-30.
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

 **GENESIS**
pharma

 **Biogen**

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

**TYSABRI**
(natalizumab)
SUBCUTANEOUS USE | 300mg¹

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

ΠΕΡΙΛΗΦΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεομενίνη σύριγγα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε ml περιέχει 150 mg natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγρίνης που παράγεται σε μια κωτική σειρά μωβ μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα (ένωση) Άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, ελαφρώς ιβρίζον έως ιβρίζον διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tysabri ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών: • Ασθενείς με υψηλής δραστηριότητας νόσο παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (Disease Modifying Therapy, DMT) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους έκπληξης βλ. παράγραφο 4.4). ή • Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος και με 1 ή περισσότερες Gd προοιμιζόντες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εκτεταμένη ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, με έγκαιρη πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Δε συστάται η θεραπεία παθ' οίκου. Η χορήγηση πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πρώιμα σημεία και συμπτώματα Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους, ιδιαιτέρως για τον αυξημένο κίνδυνο της PML και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς επίσης και σε αυτούς που τους φροντίζουν, ως προς τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας και πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Τα δεδομένα για την υποδορία μορφή στον πρωτοθεραπευόμενο με Tysabri πλήρησως είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.4). Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να έχουν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μιτοξαντρόνη, κυκλοφωσφamide, αζαθειοπρίνη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης δόσεων. Επομένως, πριν ξεκινήσει η θεραπεία, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι (βλ. παράγραφο 4.4). **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση για την υποδορία χορήγηση είναι 300 mg κάθε 4 εβδομάδες. Καθώς κάθε προγεομενίνη σύριγγα περιέχει 150 mg natalizumab, πρέπει να χορηγηθούν στον ασθενή δύο προγεομενίμες σύριγγες. Η συνέχηση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάσει προοδικτικά σε ασθενείς που δε δείχνουν σημεία θεραπευτικού οφέλους πέραν των 6 μηνών. Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση) στα 2 έτη προέκυψαν από ελεγχόμενες, διπλά τυφλές μελέτες. Μετά από 2 έτη η συνέχηση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται μόνο μετά από επανεξιολόγηση ενδεχόμενου οφέλους και κινδύνου. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML, όπως η διάρκεια της θεραπείας, η χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και η παρουσία αντισωμάτων έναντι του *John Cunningham* (JCV) (βλ. παράγραφο 4.4). **Επανεξιολόγηση** Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επαναρρόγησης για την ασφάλεια, βλ. παράγραφο 4.4). Οποιαδήποτε αλλαγή στην οδό χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να πραγματοποιείται 4 εβδομάδες μετά την προηγούμενη δόση. **Ειδική πληθυσμιακή Ηλικιωμένοι** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού. **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκίνηση του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8. **Τρόπος χορήγησης** Για υποδορία ένεση από επαγγελματία υγείας. Θα πρέπει να χορηγούνται δύο προγεομενίμες σύριγγες (συνολική δόση 300 mg), η μία μετά την άλλη χωρίς σημαντική καθυστέρηση. Η δεύτερη ένεση θα πρέπει να χορηγείται το αργότερο 30 λεπτά μετά την πρώτη ένεση. Τα κατάλληλα σημεία για την εκτέλεση της ένεσης περιγράφονται εντός του εγχειρίδιου. Η κοιλιά ή η οπίσθια πλευρά του άνω βραχίονα. Η ένεση δεν θα πρέπει να γίνεται σε περιοχή του σώματος όπου το δέρμα είναι ερεθισμένο, ερυθρό, μωλωπισμένο, μολυσμένο ή έχει ουλές. Κατά την αφαίρεση της σύριγγας από το σημείο της ένεσης, θα πρέπει να αφιέρτε το έμβολο ενώ τραβάτε τη βελόνα έξω. Αφίρνοντας το έμβολο, ο μηχανισμός κάλυψης της βελόνας θα καλύψει τη βελόνα. Η δεύτερη ένεση θα πρέπει να αφιέρτε περισσότερο από 3 εκατοστά από την πρώτη θέση ένεσης (βλ. οδηγίες χορήγησης στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των υποδόριων ενέσεων και για 1 ώρα μετά, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας. Οι πρωτοθεραπευόμενοι με το natalizumab ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της ένεσης και για 1 ώρα μετά, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας, για τις πρώτες 6 δόσεις του natalizumab. Για ασθενείς που τη δεδομένη στιγμή λαμβάνουν natalizumab και έχουν ήδη λάβει τουλάχιστον 6 δόσεις, ανεξάρτητα από τον οδό χορήγησης του natalizumab που χρησιμοποιήθηκε για τις πρώτες 6 δόσεις, ο χρόνος παρακολούθησης για 1 ώρα μετά την ένεση για τις επόμενες υποδόριες ενέσεις μπορεί να μειωθεί ή να απολειφθεί με βάση την κλινική εκτίμηση, εάν οι ασθενείς δεν έχουν παρουσιάσει αντιδράσεις από την ένεση. Το Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεομενίνη σύριγγα δεν προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω υποδόριων ενέσεων. **4.3. Αντενδείξεις** Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εκκριακών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενης θεραπείας) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMTs. Γνωστές ενεργές κοήφορες, πλην των ασθενών με δερματικό βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση /υπαισιότητα** Προκειμένου να βελτιωθεί η γνωσιότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)** Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο PML μιας εκκριακής λοίμωξης που οφείλεται στον *JC*, η οποία μπορεί να απολειφθεί αναπτύσσοντας ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Οι *JC* προκαλεί επίσης JCV νευροπάθεια στον κοκκιώδη κυττάρων *granule cell neuropathy*, GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (δηλαδή παρεγκεφαλιτικό σύνδρομο). Οι παρόντες παράγοντες κινδύνου συσχετισμένοι με αυξημένο κίνδυνο της PML: • Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του *JC*. • Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από 2 έτη. Μετά από 2 έτη, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. • Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Ασθενείς βτικοί για αντισώματα έναντι του *JC* διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του *JC*. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλ. είναι βτικοί για αντισώματα έναντι του *JC* και έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερο από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με natalizumab και είναι βτικοί σε αντισώματα έναντι του *JC* και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές, το επίπεδο της αντισωματικής ανταπόκρισης έναντι του *JC* (βέλικτη) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που είναι βτικοί σε αντισώματα έναντι του *JC*, η χορήγηση δόσεων natalizumab με εκτεταμένο μεσοδιάστημα (μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης δόσεων περίπου 6 εβδομάδων) μειώνει ότι σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML σε σύγκριση με την συγκεκριμένη χορήγηση δόσεων. Εάν χρησιμοποιηθεί χορήγηση δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα, απαιτείται προσοχή γιατί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα δεν έχει τεκμηριωθεί και η αντίστοιχη σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι επί του παρόντος γνωστή. Η μείωση του κινδύνου εμφάνισης PML βασίζεται σε δεδομένα από την ενδοφλέβια οδό χορήγησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα ούτε για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα μέσω υποδόριας οδού χορήγησης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. Ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να συνεχίζουν αυτή τη θεραπεία μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διαφόρες υποδομίδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Εξέτασεις για αντισώματα έναντι του *JC*** Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του *JC* πραγματοποιούνται περιοδικά για πληροφορίες για τη στρωματοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του *JC* στον όριον πριν από την έναρξη της θεραπείας ή σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του *JC* ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως μια νέα λοίμωξη από τον *JC*, κατανομή κατάσταση αντισωμάτων ή φενικός αρνητικού αποτελέσματος εξέτασης. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μήνες των ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του *JC*. Συνιστάται κάθε 6 μήνες η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αφού φτάσουν στο σημείο θεραπείας των 2 ετών. Η δοκιμασία αντισωμάτων έναντι του *JC* (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης/ανταλλαγής πλάσματος (PLEX) ή ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIg) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία των εξετάσεων για αντισώματα έναντι του *JC* στον όριον. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελεγχονται για αντισώματα έναντι του *JC* σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της αφαίρεσης των αντισωμάτων από τον όριον ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIg (δηλαδή 6 μήνες = 5 χρόνια μείωση ζωής για ανοσοσφαιρίνες). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντισώματα έναντι του *JC*, βλέπε τις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML** Πριν την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να είναι διαθέσιμα μια πρόσφατη μαγνητική τομογραφία (MRI) αναφοράς (που έχει ληφθεί συνήθως εντός των τελευταίων 3 μηνών), και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον επί ετήσιας βάσης. Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότητα παρακολούθησης με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύστημα πρωτόκολλου, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής: • Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλαδή είναι βτικοί σε αντισώματα έναντι του *JC* και έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερο από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία). ή • Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντισωμάτων έναντι του *JC* που έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερο από 2 έτη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερο από 2 έτη (βλέπε τις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που λαμβάνουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν από αυτές τις θεραπείες στη συγκεκριμένη θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που λαμβάνουν από ανοσοκατασταλτικά σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν). Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαδορική απόφαση οποιουδήποτε ασθενούς με ΠΣ που λαμβάνει natalizumab ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML με βάση τη μαγνητική τομογραφία και βτικό DNA του *JC* στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Οι γιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης PML και IRIS (Φαρυγγικές Ψευδώνυμο Ανοσολογικές Αποκατάστασης) Το σύστημα IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος. Το σύστημα IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Πρέπει να γίνεται παρακολούθηση για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). **Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων εκκριακών λοιμώξεων** Άλλες εκκριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατασταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική ανοσορρύθμιση. Οποσδήποτε, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων εκκριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συνυποθήκες δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Εκκριακές λοιμώξεις ανιχνεύονται επίσης σε ασθενείς με ΠΣ που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτή η θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλίτιδας και μηνιγγίτιδας που προκαλούνται από τον *JC* του απλού έρπητα και τον *JC* ανεμοβλογιάς-ζωστήρα. Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κατά την

εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρωση που λάμβαναν αυτή τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκαυματοειδής ή μηνιγγίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκαυματοειδής ή μηνιγγίτιδα. Η οξεία αμφιβλοπρωτεϊνική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κερφαυβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβλοπρωτεϊνικού που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς/ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική όψιμη, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβλοπρωτεϊνικού για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνταγογραφούμενες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλάβουν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Tysabri. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να διακοπεί έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαίδευτική Οδηγία** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εξασφαλιστούν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι ιατροί πρέπει να αυξήσουν το ποσό των ασθενών τα οποία θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβλοπρωτεϊνικού για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερωθούν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλευτούν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερασπιόλη). **Υπερασπιόλη** Αντιδράσεις υπερασπιόλης έχουν συσχετιστεί με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, συμπεριλαμβανομένων, για την ενδοφλέβια έγχυση, των σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Ο κίνδυνος υπερασπιόλης ήταν μεγαλύτερος κατά τις αρχικές εγχύσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από ένα κλινικό, μικρής διάρκειας έκθεση (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανέκτησαν σε θεραπεία. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερασπιόλης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορήγηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των υποδορίων ενέσεων και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή τους, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένων της υπερασπιόλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερασπιόλης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινάει η κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερασπιόλης. Σε ασθενείς που εμφανίζουν αντίδραση υπερασπιόλης θα πρέπει να διακοπεί οριστικά η θεραπεία με natalizumab. Τα δεδομένα για την υποδορία μορφή στον πρωτοεπιβεβαιωμένο με Tysabri πληθυσμό είναι περιορισμένα. **Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντινεοπλαστικών (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 για την ΠΣ με ενδοφλέβια έγχυση natalizumab, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπιάζων με βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιες χορηγούμενες κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που αλλοιώνουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλοιώνουν από αυτές τις θεραπείες σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλοιώνουν από ανοσοκατασταλτικά σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, βλ. Παρακολούθηση με ημερηστική τομογραφία (MRI) για την PML). Θα πρέπει να γίνεται πρόληψη σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επαναρφορά στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιοριστούν πόσο ύψιστο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκατασταλτικής πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί μια πρόσθετη ανοσοολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (βλ., καταρροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλοιώνουν κτενυθικά από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιμερίνη σε natalizumab αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμφοπενία. Κατά την αλλαγή από φομακορίδ μεθυλοεστέρα, η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Μετά τη διακοπή της φινγκολιδόλης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων σταδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η περιφλουμιδιόλη αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της περιφλουμιδιόλης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της περιφλουμιδιόλης, ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από περιφλουμιδιόλη σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η αλεμτουζομίμη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η φαρμακτική δράση αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μετά την αλεμτουζομίμη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσοανεπάρκεια** Παροξυσμική της νόσου ή οξεία νόσος που σχετίζονται με την ένεση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων, και αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιώσιμος μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, καθώς η επίμονα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερασπιόλης (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρής διάρκειας έκθεση σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερασπιόλης κατά την επαναρρόληση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων, και αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιώσιμος μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με natalizumab. **Ηπατικά αντισωματικά** Σοβαρές ασυμπτωματικές ανευθιμίες ενέργειας ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό μικρής ή φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επίδειξη της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικουρούνται με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής βλάβης, η χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διακοπεί. **Θρομβοπενία** Με τη χρήση του natalizumab έχει αναφερθεί θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένων της αιδοσύνδρομου θρομβοπενικής πορφύρας (*Immune thrombocytopenic purpura*, ITP). Η καθυστέρηση στη διάγνωση και τη θεραπεία της θρομβοπενίας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή επακόλουθα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να αναφέρουν στον γιατρό τους αμέσως, εάν παρουσιάσουν, οποιαδήποτε σημεία ασυνήθιστης ή παρατεταμένης αιμορραγίας, πτεχέων ή αυτώματος μωλωτισμού. Εάν διαπιστωθεί θρομβοπενία, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο θρομβόλυσης του natalizumab. **Διακοπή της θεραπείας** Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ιντερφερόνη ή οξική γλατιμερίνη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΠΣ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λόγω της διακοπής του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιστροφή ανοσοκατασταλτικής δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλυσης του natalizumab. Βραχυχρόνιες χορηγούμενες στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. **Περικετικά κύματα νεύρου** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση (300 mg natalizumab), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο». **4.5 Άλληλθεραπείες με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές ΑΠΣ/επιδράσεων** Το natalizumab αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοεπιένες** Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοχική μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΠΣ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χημική ανοσολογική ανταπόκριση σε αναμνηστικό εμβολιασμό (τοξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μειωμένη χημική ανοσολογική ανταπόκριση στο νεοαντιγόνο KLH (keyhole limpet haemocyanin) την αποκρινόμενη από μεταλλίδες *Megathura crenulata* σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία** Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Κατά την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση της ασθενούς και η πιθανή επιστροφή της εννεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. **Κύηση** Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοδικό μητρο κύησης, από περιστατικά μετά τη κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοδικό μητρο κύησης για το Tysabri περιλαμβάνονταν 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι εκβάσεις ήταν διαθέσιμες Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώντων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μεζέως ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μητρο κύησης στα οποία σημειώθηκαν ασθενείς με ΠΣ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν άλλα συγκεκριμένα μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες της θεραπείας με natalizumab σε έγκυες γυναίκες. Κατά την εμπειρία με την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και αναιμία σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και της αιμοσφαιρίνης σε νεογνά γυναικών που έχουν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει natalizumab, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του natalizumab. **Θηλάζουσες** Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με natalizumab. **Γονιμότητα** Μείωση της γονιμότητας των θηλέων υδνικών χοιρίδιων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερβάναν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Σφαιραίτι μάλλον απήθανό από το natalizumab θα επηρεάσει τις επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μείωση συνιστώμενης δόση. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Tysabri έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη μετά τη χορήγηση natalizumab (βλ. παράγραφο 4.8). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύννοση του προφίλ ασφαλείας** Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε για το natalizumab που χορηγείται υποδορίως ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του natalizumab που χορηγείται ενδοφλέβια, με εξαίρεση το άγχος της θέσης ένεσης. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης του άγχος της θέσης ένεσης ήταν συχνά 4% (3/71) για τα άτομα που λάμβαναν natalizumab 300 mg, κάθε 4 εβδομάδες, με υποδορία χορήγηση. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1617 ασθενείς με ΠΣ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση) για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανιστήκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%). Σε κλινικές δοκιμές σε 6786 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση και υποδόρια ένεση), οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία (32%), ρινοφαρυγγίτιδα (27%), κόπωση (23%), ουρολοιμώξη (16%), ναυτία (15%), αβραζήλια (14%) και ζάλη (11%) σχετιζόμενες με τη χορήγηση natalizumab. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας και ασυμπτωματικές αναφορές παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Στην κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, αναφέρονται με τις ακόλουθες επισκεφαλές: Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100), Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	ΡΙνοφαρυγγίτιδα Ουρολοιμώξη	Ερπητική λοίμωξη	Προϊόσια πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια	Ερπηθ σφθαλμικός	Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ερπητική JCV νευροσπασίτιδα των κοκκιωδών κυττάρων Νεκρωτική ερπητική αμφιβλοπρωτεϊνίτιδα

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Αντιδράσεις υπερευαισθησίας Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας συνήθως εμφανίζονται εντός μίας ώρας μετά την ολοκλήρωση των υποδόριων ενέσεων. Ο αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν στις μελέτες DELIVER και REFINE ήταν μικρός. Σε βιτικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ που λάμβαναν natalizumab ενδοφλέβιως, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρας μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες σημειώθηκαν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπέρταση, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, επιπλέον από συνηθισμένων συμπτωμάτων όπως εξάνθημα και κνίδωση. **Αυτοανοσοικότητα** Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΠΣ που λάμβαναν natalizumab ενδοφλέβιως. Επιμένοντα αντι-natalizumab αντισώματα (μία θετική εξέταση που αναπαράγεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του natalizumab και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιμένοντες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονται ρίγη, ναυτία, έμετος και έξαψη (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη DELIVER διάρκειας 32 εβδομάδων σε ασθενείς με ΠΣ χωρίς προηγούμενη έκθεση σε natalizumab, επιμένοντα αντι-natalizumab αντισώματα αναπτύχθηκαν σε 1 άτομο (4%) από τα 26 άτομα που έλαβαν natalizumab υποδόριως. Τα αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο μία φορά σε άλλα 5 άτομα (19%). Στη μελέτη REFINE διάρκειας 60 εβδομάδων σε ασθενείς με ΠΣ, κανένα άτομο (βλ. παράγραφο 4.4) από τα 26 άτομα που έλαβαν από ενδοφλέβια χορήγηση natalizumab σε υποδόρια χορήγηση δεν είχε ανιχνεύσιμα αντισώματα φαρμάκου κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμπτωμάτων σχετικών με την έγχυση, αυτά μπορούν να ανιχνευτούν και να επιβεβαιωθούν με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων. **Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και εκκαριακτικές λοιμώξεις** Σε βιτικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab (ενδοφλέβιως) όσο και στους ασθενείς που εικονικό φάρμακο. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Μια περίπτωση σοβαρής από *κρυπτοσπορίδιο* αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΠΣ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιπρόσθετων εκκαριακτικών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν διέκοψε τη θεραπεία με natalizumab κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων και με την κατάλληλη θεραπεία υπήρξε ανάκαμψη. Σε κλινικές δοκιμές (ενδοφλέβια μορφή), λοιμώξεις από έρπη (ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, ιός του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν το natalizumab από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων αγγειοκυτταρίτιδας και μηνιγγιτιδίων που είχαν προκληθεί από τον ίδιο του απλού έρπητα ή τον ίδιο ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που λάμβαναν natalizumab. Η διάρκεια της θεραπείας με natalizumab πριν από την εκδήλωση κυμάνονταν από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εκκεφαλίτιδα). Σοβαρά περιστατικά OAN, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφοτέρους τους οφθαλμούς, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία της μηνιγγιτιδίας σε αυτά τα περιστατικά περιλάμβανε αντιική θεραπεία και σε ορισμένες περιπτώσεις χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις PML από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από την παθητική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η PML συνήθως οδηγεί σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις JCV GCN κατά τη διάρκεια της χρήσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML. **Ηπατικά περιστατικά** Αυθόρμητα περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερχολερυθραιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναιμία και αιμολυτική αναιμία** Σοβαρά περιστατικά αναιμίας και αιμολυτικής αναιμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Κακοήθειες** Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοήθειων μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. (βλ. παράγραφο 4.3). **Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις** Σε βιτικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ, η θεραπεία με το natalizumab συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινοφίλια, βασεόφιλα και εμπύρηνια ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών και για τα λευκοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινοφίλια και βασεόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων με ενδοφλέβια χορήγηση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10⁹/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβολές επεστρώσαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές ηωσινοφιλίας (αριθμός ηωσινοφίλων > 1.500/mm³) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων υποχώρησαν. **Θρομβοπενία** Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και αυτόνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP) με ένδειξη συχνότητας «οχι συχνές». **Παιδιατρικές πληθυσμιακές Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ που συμπεριλήφθηκαν σε μια μετ-ανάλυση. Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σημεία ασφάλειας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1 περιστατικό ερπητικής μηνιγγιτιδίας αναφέρθηκε στη μετ-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό PML στη μετ-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/06/346/002. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΝΕΜΑΤΟΣ** 05/2022. Λειτουργείες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος διάθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου σε ιατρεία, από ιατρούς με κατάλληλη εξειδίκευση και εμπειρία. **ΤΙΜΗ:** Ενδεικτική Τιμή (N.T.): TYSABRI INJ.SOL 150MG/ML Bt X 2 PFS: 1.102,77€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώστε τον "ΚΙΤΡΙΝΟ ΚΑΡΤΑ"



ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ



Πρόεδροι - Ομιλητές

Αγγελίδης Παντελής

Καθηγητής Τμήματος Μηχανικών Πληροφορικής & Τηλεπικοινωνιών, Διευθυντής Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας & Ψηφιακής Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Μακεδονίας

Αποστολίδης Απόστολος

Καθηγητής Ουρολογίας ΑΠΘ

Βουμβουράκης Κωνσταντίνος

Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

Βρεννίου Αλίκη

Σύμβουλος Δημοσίων και Διεθνών Σχέσεων ΠΟΑμΣΚΠ

Γιαντζή Βιργινία

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Γιαννακοπούλου Ηρώ-Ιωάννα

Ειδικευόμενη Ρευματολογίας, ΓΝ Ασκληπιείο Βούλας

Γιαννόπουλος Σωτήριος

Καθηγητής Νευρολογίας - Νευροψυχολογίας ΕΚΠΑ

Γρηγοριάδης Νικόλαος

Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ

Δάλλα Χριστίνα

Αν. Καθηγήτρια Φαρμακολογίας ΕΚΠΑ, Πρόεδρος Ελληνικού Συμβουλίου για τον Εγκέφαλο (Hellenic Brain Council)

Δαρδιάτης Ευθύμιος

Αν. Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λάρισας

Δημητρούλας Θεόδωρος

Αν. Καθηγητής Ρευματολογίας ΑΠΘ

Δερετζή Γεωργία

Συντονίστρια Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Ελλούλ Ιωάννης

Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Ευαγγελοπούλου Μαρία-Ελευθερία

Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας ΕΚΠΑ

Ηλιόπουλος Ιωάννης

Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ, Πρόεδρος ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Θηραίος Ελευθέριος

Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής ΕΣΥ ΚΥ Βάρης, Προϊστάμενος Διεύθυνσης Βελτίωσης της Ποιότητας των Υπηρεσιών Υγείας - Οργανισμός Διασφάλισης της Ποιότητας στην Υγεία (Ο.ΔΙ.Π.Υ. Α.Ε.), Γενικός Γραμματέας Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

**Κιοσσές Βασίλειος**

Ψυχολόγος, Ψυχοθεραπευτής,
Ιατρικός Εκπαιδευτής, Αθήνα

Κούγκας Νικόλαος

Ρευματολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ,
Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Κουρεμένος Ευάγγελος

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής,
251 ΓΝΑ

Κουτσογιάννη Αικατερίνη

Πρόεδρος Πανελλήνιας Ομοσπονδίας
Συλλόγων Ασθενών, Γονέων, Κηδεμόνων
και φίλων των παιδιών με ρευματικά
νοσήματα «Ρευμαζην», Αντιπρόεδρος
Ένωσης Ασθενών Ελλάδας

Κυλινηρέας Κωνσταντίνος

Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας -
Νευροανοσολογίας ΕΚΠΑ

Κωσταδήμα Βασιλική

Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,
ΠΓΝ Ιωαννίνων

Μαράκα Βασιλική

Πρόεδρος Πανελλήνιας Ομοσπονδίας
Ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκας

Μαριόλης Ανάργυρος

Γενικός / Οικογενειακός Ιατρός, Διδάκτωρ
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Διευθυντής ΚΥ Αρεόπολης Μάνης,
Πρόεδρος Ελληνικής Ακαδημίας Γενικής /
Οικογενειακής Ιατρικής & Πρωτοβάθμιας
Φροντίδας Υγείας

Μαστοροδήμος Βασίλειος

Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,
ΠΓΝ Ηρακλείου

Μεσσήνης Λάμπρος

Κλινικός Νευροψυχολόγος
Αν. Καθηγητής Νευροψυχολογίας ΑΠΘ
Εργαστήριο Γνωστικής Νευροεπιστήμης
Τμήματος Ψυχολογίας ΑΠΘ

Μήτρου Παναγιώτα

Παθολόγος - Διαβητολόγος,
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος
Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και
Μητρώων Ασθενών, Υπουργείο Υγείας

Μπακιρτζής Χρήστος

Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος
ΑΠΘ, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ,
ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Μποζίκη Μαρίνα - Κλεοπάτρα

Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας ΑΠΘ

Μπούμπας Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ρευματολογίας
ΕΚΠΑ, Πρόεδρος ΚΕΣΥ

Νάνου Αικατερίνη

Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια
Νευροβιολογίας, Ερευνητικό Κέντρο
Βιοϊατρικών Επιστημών Αλέξανδρος
Φλέμινγκ, Αθήνα

Νάσιος Γρηγόρης

Αν. Καθηγητής Νευρολογίας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Νικολόπουλος Διονύσιος**

Ειδικευόμενος Παθολογίας,
ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Υποψήφιος Διδάκτωρ
ΕΚΠΑ, Ιατροβιολογικό Ίδρυμα Ερευνών
Ακαδημίας Αθηνών

Ντόσκας Τριαντάφυλλος

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, NNA

Παπαδοπούλου Χαρά

Ψυχοθεραπεύτρια, Αθήνα

Παπαθανασσόπουλος Παναγιώτης

Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας
Πανεπιστημίου Πατρών

Πελίδου Συγκλητή-Ερριέττα

Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Πετροπούλου Κωνσταντίνα

Συντονίστρια Διευθύντρια Β' Κλινικής
Φυσικής Ιατρικής & Αποκατάστασης,
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου
Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης
Αναπήρων

Πρίντζα Αθανασία

Αν. Καθηγήτρια Ωτορινολαρυγγολογίας
- Φωνιατρικής ΑΠΘ

Σκρουμπέλος Αναστάσιος

Οικονομολόγος της Υγείας, Associate
Director, Value & Patient Access,
MSD Greece

Συμεωνίδης Αθανάσιος

Γενικός / Οικογενειακός Ιατρός,
Ιδρυτής ΓΓ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ - Εταιρεία Γενικής /
Οικογενειακής Ιατρικής Ελλάδος

Τάτση Θεανώ

Νοσηλεύτρια, Υπεύθυνη Κέντρου
Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική
Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Τζάρτος Ιωάννης

Αν. Καθηγητής Νευρολογίας -
Νευροανοσολογίας ΕΚΠΑ

Τσιβγούλης Γεώργιος

Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

Τσιμούρτου Βάνα

Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,
ΠΓΝ Λάρισας

Τσουρός Άγις

Adjunct Professor, Global Health,
University of Boston, Former Director
Policy and Governance for Health and
Wellbeing, WHO Europe

Φάκας Νικόλαος

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής,
401 ΓΣΝΑ

Φανουριάκης Αντώνης

Επ. Καθηγητής Παθολογίας-
Ρευματολογίας ΕΚΠΑ

Φραγκούλης Ευάγγελος

Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Αθήνα

Χατζηγεωργίου Γεώργιος

Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου
Κύπρου

Χρυσοβιτσάνου Χρύσα

Ειδική Νοσηλεύτρια ΣΚΠ, Προϊσταμένη
Κέντρου Ειδικών Νευρολογικών
Νοσημάτων, Α' Νευρολογική Κλινική
ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο



ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ Το ταξίδι του ασθενή



23-24

Σεπτεμβρίου 2022

ΑΘΗΝΑ

Ξενοδοχείο Electra Palace

■ Επιστημονική Εταιρεία Διοργάνωσης Διημερίδας



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

Πολυτεχνείου 23, 54625 Θεσσαλονίκη
Τηλ. : +30 2313 050 426, e-mail: info@helani.gr
www.helani.gr

■ Γραμματεία Διημερίδας



Διοργάνωση Συνεδρίων - Εκδηλώσεων

Θεσσαλονίκη: Σταδίου 50Α, 55534 Πυλαία, Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310 247743, 2310 247734, fax: 2310 247746, e-mail: info@globalevents.gr

Αθήνα: Βαλέστρα 2 & Λεωφ. Α. Συγγρού 168, 17671 Αθήνα

Τηλ.: 210 3250260, e-mail: athens@globalevents.gr

www.globalevents.gr



Ευχαριστίες

Ο Πρόεδρος και τα Μέλη του Διοικητικού Συμβουλίου της **Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας** ευχαριστούν θερμά τις παρακάτω εταιρίες για τη συμβολή τους στη διοργάνωση της διημερίδας.





Η ΠΡΩΤΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΔΠΠΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΗ ΝΟΣΟ.^{1,2,3}

1. Siponimod Summary of Product Characteristics, Last Updated 16-Feb-2022. Accessed 01-Mar-2022
2. Karpos L. et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273
3. Boyko A., et al., *Multi Scler Relat Disord*. 2021 May;50:102778

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Π.Χ.Π.

Ν.Τ.: MAYZENT[®] F.C.TAB 0.25MG/TAB 120 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1082,78€, MAYZENT[®] F.C.TAB 0.25MG/TAB Συσκευασία πλοποίησης: 12 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 109,09€, MAYZENT[®] F.C.TAB 2MG/TAB 28 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1319,83€

Λ.Τ.: MAYZENT[®] F.C.TAB 0.25MG/TAB 120 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1340,36€, MAYZENT[®] F.C.TAB 0.25MG/TAB Συσκευασία πλοποίησης: 12 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 154,19€, MAYZENT[®] F.C.TAB 2MG/TAB 28 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1622,13€

(Ημερομηνία Δελτίου Τιμών: 20/12/2021 –σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ)
Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12^ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Τηλ.: +30 210 281 1712

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΓΡΥΠΗΝΣΗ: +30 210 28 28 812

MAYZENT[®] (siponimod) Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Ημερομηνία ανασθεναίωσης του κειμένου: 16 Φεβρουαρίου 2022.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος την οποία μπορείτε να βρείτε σκανάροντας το QR code.



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

