



Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

12<sup>0</sup>

Πανελλήνιο  
Συνέδριο

# Ημέρες Νευρολογίας 2022

3-6

Νοεμβρίου 2022

Divani Meteora  
Καλαμπάκα

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

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group  
Organizing your success

Πρόγραμμα



Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ  
**ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

12<sup>0</sup>

Πανελλήνιο  
Συνέδριο

# Ημέρες Νευρολογίας 2022

3-6

Νοεμβρίου 2022

Divani Meteora  
Καλαμπάκα

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group  
Organizing your success

# Χαιρετισμός

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

Όπως κάθε χρόνο το συνέδριο είναι εκπαιδευτικό και πολυθεματικό.

Την χρονιά αυτή δώσαμε έμφαση:

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

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

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

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

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

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

## Αλέξανδρος Παπαδημητρίου

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

## Γεώργιος Χατζηγεωργίου

Καθηγητής Νευρολογίας,  
Κοσμήτορας Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Κύπρου

## Ευθύμιος Δαρδιώτης

Αναπληρωτής Καθηγητής  
Νευρολογίας,  
Διευθυντής Νευρολογικής  
Κλινικής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας



# Επιτροπές

## Οργανωτική & Επιστημονική Επιτροπή

### Προεδρείο

Παπαδημητρίου Αλέξανδρος  
Χατζηγεωργίου Γεώργιος  
Δαρδιώτης Ευθύμιος

### Μέλη

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

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

## Τοπική Οργανωτική Επιτροπή

Γούργος Νικόλαος  
Θώδη Ελένη  
Καμπαγιάννη Ευθυμία  
Κλειδωνόπουλος Γεώργιος  
Μπάλλα Χριστίνα

Μουσιώλης Σέργιος  
Παπαγεωργίου Ελίνα  
Παπαγιαννόπουλος Χρήστος  
Τζήμας Γεώργιος



# Γενικές Πληροφορίες

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

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

## Ημερομηνίες Διεξαγωγής

Πέμπτη 3 Νοεμβρίου 2022

Παρασκευή 4 Νοεμβρίου 2022

Σάββατο 5 Νοεμβρίου 2022

Κυριακή 6 Νοεμβρίου 2022

## Τόπος Διεξαγωγής

Divani Meteora Hotel

Εθνική Οδός Τρικάλων – Ιωαννίνων, 422 00, Καλαμπάκα

## Γλώσσα Συνεδρίου

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

## Έκθεση

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

## Μοριοδότηση

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

## Εγγραφές - Δικαίωμα Συμμετοχής

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

Στα παραπάνω ποσά περιλαμβάνεται ο Φ.Π.Α.

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

### Δικαίωμα συμμετοχής με φυσική παρουσία

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

### Λοιπές Πληροφορίες

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

### Τεχνική Γραμματεία

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

### Οργάνωση - Γραμματεία

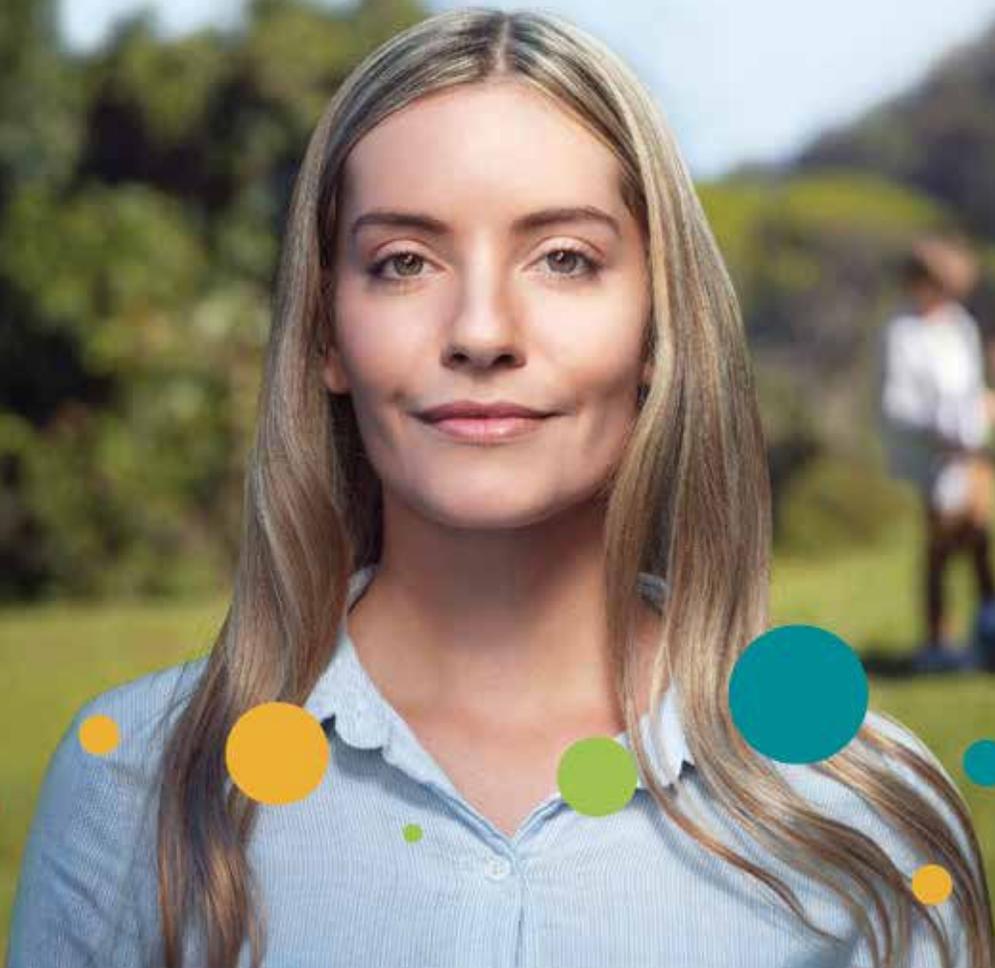


Μαραθωνομάχων 26, 151 24 Μαρούσι

T: 210 6827405, 210 6839690 - 1 | F: 210 6827409 E: [ssialma@tmg.gr](mailto:ssialma@tmg.gr) | W: [www.tmg.gr](http://www.tmg.gr)

# Emgality®

(galcanezumab) injection



**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
Emgality 120 mg ενέσιμο διάλυμα σε πραγμασμένη  
ασκακή τσίπου πένας

**ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε πραγμασμένη ασκακή τσίπου πένας περιέχει  
120 mg γκαλκανεζουμάμπης σε διάλυμα 1 mL.

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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην Εταιρεία

EMGALITYADY\_2019\_2022 - cover



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

Συνεργείστε με το ΦΑΡΜΑΞΕΡΒ-LILLY  
στα κοινωνικά δίκτυα





**Επιστημονικό  
Πρόγραμμα**

13:00 - 14:00 **Εγγραφές**

14:00 - 15:45 **Σεμινάριο Νευροαποκατάστασης I**  
Συντονιστές: **Ε. Δαρδιώτης, Γ. Νάσιος, Λ. Μεσσήνης**

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

15:45 - 16:00 **Σύντομο Διάλειμμα**

16:00 - 17:30 **Σεμινάριο Νευροαποκατάστασης II**  
Συντονιστές: **Ε. Δαρδιώτης, Μ. Σγάντζος**

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

17:30 - 18:00 **Διάλειμμα**

## Πέμπτη 03 Νοεμβρίου 2022

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

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

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

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

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

### Επιληψία

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

### Ημικρανία

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

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

### ΑΕΕ

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

**Γενική Νευρολογία**

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

**11:00 - 11:30 Διάλειμμα**

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

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

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

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

**14:30 - 15:30 Μεσημβρινή Διακοπή**

15:30 - 17:00

### Workshop

Ενίσχυση της επικοινωνιακής δεξιάτητας της ενσυναίσθησης στην κλινική πράξη: *empathy in Health*

Προεδρείο: **Ε. Καπρέλη**

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

17:00 - 18:00

### Στρογγυλή Τράπεζα

**Η Νευρολογία στα όρια των άλλων ειδικοτήτων**

Προεδρείο: **Α. Ωρολογάς, Ι. Μαρκάκης**

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

18:00 - 18:30

### Διάλειμμα

18:30 - 19:00

### Διάλεξη

**Μαθήματα από τη διαχείριση της πανδημίας COVID - 19**

Προεδρείο: **Ε. Δαρδιώτης**

Ομιλητής: **Χ. Χατζηχριστοδούλου**

19:00 - 19:30

### Διάλεξη

**Βιοηθική Κλινικών Μελετών**

Προεδρείο: **Α. Παπαδημητρίου**

Ομιλητής: **Γ. Χατζηγεωργίου**

19:30 - 20:00

**Δορυφορική Διάλεξη** (βλ. σελίδα 21)

20:00

### Τελετή Έναρξης

### Κεντρική Διάλεξη

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

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

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

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

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

10:45 - 11:00 **Διάλειμμα**

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



# Ημέρες Νευρολογίας 2022

Σάββατο 05 Νοεμβρίου 2022

Επιστημονικό Πρόγραμμα

11:30 - 12:30 **Στρογγυλή Τράπεζα**

**Κεφαλαλγία**

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

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

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

13:00 - 13:30 **Διάλεξη**

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

Προεδρείο: **Κ. Βαδικόλιας** (Z)

Ομιλητής: **Γ. Τσιβγούλης** (Z)

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

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

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

14:30 - 16:30 **Μεσημβρινή Διακοπή**

16:30 - 17:30 **Στρογγυλή Τράπεζα**

**Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα: ιατρικά ερωτήματα και διλήμματα στην καθημερινή κλινική πράξη**

Προεδρείο: Γ. Ξηρομερήσιου, Γ. Χατζηγεωργίου

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

17:30 - 18:00 **Διάλειμμα**

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

18:30 - 20:00 **Στρογγυλή Τράπεζα**

**Απομυελινωτικά Νοσήματα**

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος** (Z), **Γ. Δερετζή**

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



# Ημέρες Νευρολογίας 2022

Κυριακή 06 Νοεμβρίου 2022

Επιστημονικό Πρόγραμμα

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

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

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

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

11:30 - 12:00 **Διάλειμμα**

## Κυριακή 06 Νοεμβρίου 2022

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



Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ  
**ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

12<sup>0</sup>

Πανελλήνιο  
Συνέδριο

# Ημέρες Νευρολογίας 2022

3-6

Νοεμβρίου 2022

Divani Meteora  
Καλαμπάκα

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group  
Organizing your success



**Δορυφορικά  
Συμπόσια /  
Δορυφορικές  
Διαλέξεις**

19:30 - 20:00 Δορυφορική Διάλεξη

Roche

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

Προεδρείο: **Ε. Δαρδιώτης**

Ομιλητής: **Π. Αγγελιδάκης**

## Σάββατο 05 Νοεμβρίου 2022

11:00 - 11:30 Δορυφορική Διάλεξη

GENESIS  
pharma

**Natalizumab SC: Συνδυάζοντας την εμπειρία με την καινοτομία**

Προεδρείο: **Β. Τσιμούρτου**

Ομιλητής: **Α. Προβατάς**

12:30 - 13:00 Δορυφορική Διάλεξη

Bristol Myers Squibb™

**Η επιλεκτική στόχευση της Οζανιμόδης και η κλινική ερμηνεία της**

Προεδρείο: **Ι. Ελλούλ**

Ομιλητής: **Ε. Δαρδιώτης**

18:00 - 18:30 Δορυφορική Διάλεξη

sanofi

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

Προεδρείο: **Α. Παπαδημητρίου**

Ομιλητής: **Ε. Δαρδιώτης**

Για τους ασθενείς σας με ΠΣ\*

# ΠΡΟΣΤΑΤΕΨΤΕ ΤΟ ΠΡΙΝ ΧΑΘΕΙ

**ΜΕ ΤΟ ZEPOSIA, ΕΧΕΤΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ  
ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΟΗΘΗΣΕΤΕ ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΟΥΝ  
ΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΠΟΛΥΤΙΜΗ ΕΦΕΔΡΕΙΑ<sup>1</sup>**



 Bristol Myers Squibb<sup>™</sup>

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

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

Το Zeposia<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, 29-11-2021.

**Συντομογραφίες:** ΠΣ: Πολλαπλή Σκλήρυνση.

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

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

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Zeposia 0,23 mg σκληρό κάψαλο. Zeposia 0,46 mg σκληρό κάψαλο. Zeposia 0,92 mg σκληρό κάψαλο. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Zeposia 0,23 mg σκληρό κάψαλο: Κάθε σκληρό κάψαλο περιέχει υδροχλωρική οζονιδίνη, ισοδύναμη με 0,23 mg οζονιδίνη. Zeposia 0,46 mg σκληρό κάψαλο: Κάθε σκληρό κάψαλο περιέχει υδροχλωρική οζονιδίνη, ισοδύναμη με 0,46 mg οζονιδίνη. Zeposia 0,92 mg σκληρό κάψαλο: Κάθε σκληρό κάψαλο περιέχει υδροχλωρική οζονιδίνη, ισοδύναμη με 0,92 mg οζονιδίνη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόσεων, βλ. παράγραφο 6.1.3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΙΔΙΟΤΗΤΑ:** Σκληρό κάψαλο. Zeposia 0,23 mg σκληρό κάψαλο: Ανοικτό γυάλινο οζονιδίνη σκληρό κάψαλο, 14,3 mg, με τυπωμένο με μαύρο μελάνι το «023» στο κάψαλο και το «023 mg» στο σώμα. Zeposia 0,46 mg σκληρό κάψαλο: Ανοικτό γυάλινο οζονιδίνη σκληρό κάψαλο, 14,3 mg, με τυπωμένο με μαύρο μελάνι το «046» στο κάψαλο και το «0,46 mg» στο σώμα. Zeposia 0,92 mg σκληρό κάψαλο: Πορτοκαλί οζονιδίνη σκληρό κάψαλο, 14,3 mg, με τυπωμένο με μαύρο μελάνι το «092» στο κάψαλο και το «0,92 mg» στο σώμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Πολυκυστική ωχρότητα: Το Zeposia ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή ωχρότητα (VΔ) με ενεργή νόσο όπως ορίζεται από κλινικά ή ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. **Εκδόσεις κάψαλο:** Το Zeposia ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως βαριά μορφή ενεργό βιολογικό κλάση (EK) οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία είτε στη συμβατική θεραπεία είτε σε έναν βιολογικό παράγοντα. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση της πολλαπλής ωχρότητας (ΠΖ) ή της εκδόσεως κολίτιδας (ΕΚ). **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση είναι 0,92 mg οζονιδίνη απός ημερησίως. Το αρχικό δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης της οζονιδίνης από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 7 απαιτείται και φαίνεται παρακάτω στον Πίνακα 1. Επίσης από την 7ήμερη κλιμάκωση δόσης, η απός ημερησίως δόση είναι 0,92 mg. Εκκονάται από την Ημέρα 8.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης

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

Επισημάνση της θεραπείας έπεται από τη διακοπή της

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

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

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

**Εθνικά πληθυσμό:** Ενήλικες ηλικίας άνω των 55 ετών και ηλικιακόμενοι πληθυσμός: Υπάρχουν πληροφορίες δεδομένα για ασθενείς με VΔΠΕ >55 ετών και για ασθενείς με ΕΚ ηλικίας > 65 ετών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών, θα πρέπει να επεκταθεί η απός ημερησίως σε ασθενείς με ΠΖ ηλικίας άνω των 55 ετών και σε ασθενείς με ΕΚ ηλικίας άνω των 65 ετών, δεδομένου ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα και πιθανότητα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στον συγκεκριμένο πληθυσμό, ιδιαίτερα με τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2). **Νεφράκι διαλυτότητα:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική διαλυτότητα. **Ηπατική διαλυτότητα:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική διαλυτότητα (κατηγορία Α και Β κατά Child-Pugh). Η οζονιδίνη δεν οξολογείται σε ασθενείς με βαριά μορφή ηπατική διαλυτότητα. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με βαριά μορφή ηπατική διαλυτότητα (κατηγορία C κατά Child-Pugh) δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με οζονιδίνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). **Παθολογική πλινθίαση:** Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του Zeposia σε παλιό και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Από στόματος χρήση. Τα κάψαλα μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στον παράγραφο 6.1. - Αννοσοκαταπίεση (βλ. παράγραφο 4.4). - Ασθενείς οι οποίοι του τελευταίου 6 μήνες εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ), ασταθή στεφανίτιδα, ενεργό επεισόδιο, παθολογικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΕ), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί νοσηλεία ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III/IV κατά την Καρδιολογική Επιείρα Νέας Ανάπτυξης (ΝΝΑ). - Ασθενείς με ιστορικό ή παρούσα έκθεση βλάβης κολλοειδολικού (ΑΥ) αποκλεισμού II ή III τριών βλαβερών κολλοειδολικού αποκλεισμού ή συνδρομή νοσήσιων φλεβοθρόμβωσες εκτός από α ασθενείς εξελεστικού βρωμοειδίου. - Βαριά μορφή ενεργής λοίμωξης, ενεργές χρόνιες λοίμωξεις, όπως πνευμονία και φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4). - Ενεργές καρδιακές - Βαριά μορφή ηπατική διαλυτότητα (κατηγορία C κατά Child-Pugh). - Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης ή που θέλουν να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Βροδοκινητική:** Εμφάνιση βροδοκινητικής με οζονιδίνη: Πριν από την έναρξη της θεραπείας με οζονιδίνη, θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΤ σε όλους τους ασθενείς ώστε να προσδιοριστεί η παρουσία του προεπιγραφόμενου καρδιακού αναγωγίου. Στους ασθενείς σε ορισμένες προκειμένου παθήσεις, συνιστάται να παρακολουθείται κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (βλ. παρακάτω). Η έναρξη της οζονιδίνης μπορεί να οδηγήσει σε παροδικές μειώσεις της καρδιακής συχνότητας (ΗΡ) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1) mg, ως εκ τούτου, θα πρέπει να ακολουθείται το αρχικό δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης προκειμένου να επιτευχθεί η δόση αντίστροφης (0,92 mg) την ημέρα 8 (βλ. παράγραφο 4.2). Μετά την αρχική δόση οζονιδίνης 0,23 mg, η μείωση της ΗΡ ξεκινά την Πηρο 4, με τη μεγαλύτερη μείωση να σημειώνεται την Πηρο 5, επιταχυνόμενος προς την αρχική τιμή την Πηρο 6. Με συνεχή κλιμάκωση της δόσης, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μειώσεις της ΗΡ. Δεν παρατηρήθηκαν καρδιακές συχνότητες χαμηλότερες των 40 παλμών ανά λεπτό. Αν είναι απαραίτητο, η επίσημη απός την οζονιδίνη μείωση της ΗΡ μπορεί να αναστέψει με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπροπυλίνης. Θα πρέπει να επεκταθεί η προογή κατά την έναρξη της οζονιδίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κάποιο βήτα αναστολέα ή αναστολέα των βιολών ασβεστίου (π.χ. διλδοξίνη και διαζεπάμ) λόγω της πιθανότητας πρόκλησης επίδρασης επί μείωσης της ΗΡ. Η θεραπεία με βήτα αναστολέα και αναστολέα των βιολών ασβεστίου μπορεί να ξεκινήσει σε ασθενείς που λαμβάνουν οζονιδίνη, σε δόσεις οζονιδίνης. Η συγχρόνη οζονιδίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν βήτα αναστολέα σε συνδυασμό με έναν αναστολέα των βιολών ασβεστίου δεν έχει μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.5). **Παρακολούθηση κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης σε ασθενείς με ορισμένες προεπιγραφόμενες καρδιακές παθήσεις:** Λόγω του κινδύνου παροδικών μειώσεων της ΗΡ με την έναρξη της οζονιδίνης, συνιστάται παρακολούθηση βήτα 6 ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης να σημειώσει και συμπτώματα συμπτωμάτων βροδοκινητικής σε ασθενείς με ΗΡ ημερησίως <55 bpm, να λαμβάνει βήτα 7 (τύπου 1) κατά Mobic2 κολλοειδολικού αποκλεισμού ή ιστορικό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου ή της καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.3). Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με ωριαία μέτρηση των παλμών και της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια αυτής της ώρας περιόδου. Συνιστάται ΗΚΤ πριν από αυτήν την ώρα περιόδου, καθώς και στο τέλος της. Επιπλέον παρακολούθηση συνιστάται σε ασθενείς έως στις 6 ώρες μετά τη δόση. - Καρδιακή συχνότητα είναι χαμηλότερη των 45 bpm - η τιμή της καρδιακής συχνότητας είναι η χαμηλότερη μετά τη δόση, υπολογισμένο επί μισοί με ή όχι σημειωθεί ακόμα η μέγιστη μείωση της ΗΡ - υπάρχουν στοιχεία ανεπάρκειας κολλοειδολικού αποκλεισμού δεύτερου βήτα ή υψηλότερη απός την ΗΚΤ που διενεργείται 6 ώρες μετά τη δόση - έχουν διάστημα QTc >500 msec. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να ξεκινήσει παρακολούθηση διαχείριση και η παρακολούθηση να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα/εμφραγμα. Αν απαιτείται θεραπεία, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της νύχτας και η ώρα περιόδου παρακολούθησης θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά τη δεύτερη δόση της οζονιδίνης. Θα πρέπει να λαμβάνεται αυστηρή παρακολούθηση πριν από την έναρξη της οζονιδίνης στους εξής ασθενείς ώστε να αποφευχθεί αν μπορεί να είναι ασταθής (βλ. παράγραφο 4.5). **Προσοχή στην κατάλληλη εφαρμογή στρατηγική παρακολούθησης:** - ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, εγκυφαλογραφικός νόσος, μη ελεγχόμενης υπέρτασης ή βαριά μορφή μη θεραπευμένης υπηκτικής ανόσμιας, ιστορικό υποτροπιάζουσων ανοηκτικών επεισοδίων ή συμπτωμάτων βροδοκινητικής - προεπιγραφόμενα σημαντικά παράπονα του διαστήματος QTc (QTc μεγαλύτερο από 500 msec) ή άλλο κίνδυνο παράπονα του QTc και ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα πέραν των βήτα αναστολέων και των αναστολέων των βιολών ασβεστίου, τα οποία ενδεχομένως επιταχύνουν τη βροδοκινητική - ασθενείς που λαμβάνουν αναπνευράκιμα φαρμακευτικά προϊόντα κατηγορίας Ia (π.χ. κινιδίνη, διζοκλίνη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιφονιδίλη, ουσολίνη), τα οποία

έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κολιτικής ταχυαρρυθμίας όγκου ρηθιδίου σε ασθενείς με βροδοκινητική, δεν έχουν μελετηθεί με την οζονιδίνη. **Ηπατική λειτουργία:** Αυξήσεις των αμνοτρανσαμινών μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν οζονιδίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη θεραπείας με οζονιδίνη, θα πρέπει να είναι διαθέσιμες προσέτιες (δίν. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μετρήσεις των τρανσαμινών και της χοληρυθρίνης. Εξαιρεί κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα των τρανσαμινών και της χοληρυθρίνης θα πρέπει να ελεγχθούν τους Μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και, στη συνέχεια, περιοδικά. Αν οι παθολογικές τρανσαμινώσεις αυξηθούν άνω του 5πλάσιου του ULN, θα πρέπει να ξεκινήσει αυστηρότερος έλεγχος. Αν επιβεβαιωθούν τιμές ηπατικών τρανσαμινών άνω του 5πλάσιου του ULN, η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει άμεσα μόνο αφού οι τιμές των ηπατικών τρανσαμινών επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένα δριμύτητα διαλυτότητας οζονιδίνης, όπως ανεξέτητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανόρεξη ή ίκτερο ή άλλα συμπτώματα ούρα, θα πρέπει να ελεγχθούν τα ηπατικά ένζυμα, και η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να διακοπεί εφόσον επιβεβαιωθεί σημαντική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.8). Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το πόσο θα προσδιοριστούν κάποια άλλα από τα ηπατικά (βλάβη και) από τα ούρα που θα αποκλειστεί ο ασθενής από την επανέναρξη της θεραπείας από την κλινική επανεμφάνιση της ηπατικής διαλυτότητας. Ασθενείς με προεπιγραφόμενα ηπατικά νόσα μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων ηπατικών ενζύμων κατά τη λήψη οζονιδίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Η οζονιδίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά μορφή προεπιγραφόμενα ηπατική βλάβη (κατηγορία C κατά Child-Pugh) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοκαταπίεση/επιπλοκές:** Η οζονιδίνη ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση η οποία προάγει τους ασθενείς σε κίνδυνο να λοιμώξει, συμπεριλαμβανομένων των ευκαριακών λοιμώξεων, ενώ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης κοκκιοβακτηριακών/αυτοεπιλαμβανόμενων των δερματικών. Οι ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς ειδικά εκκυσίας με συνιστώμενες παθήσεις ή γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως η προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Αν πιθανολογείται αυτός ο κίνδυνος, το ενδογενές ανοηκτικό της θεραπείας θα πρέπει να μελετάται από τον ιατρό κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.3). **Λοιμώξεις:** Η οζονιδίνη προκαλεί μια μέση μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων περίπου στο 45% της αρχικής του τιμής λόγω αναρροπής κατακράτησης των λεμφοκυττάρων στους λεμφακτικούς ιστούς. Ως εκ τούτου, η οζονιδίνη ενδέχεται να αυξήσει την ευαισθησία της λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της οζονιδίνης, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη (π.χ. διενεργηθείσα εντός 6 μηνών) ή μετά τη διακοπή προεπιγραφόμενα από την ΠΖ ή την ΕΚ (για εξαιρέσεις ορισμένων CCR) αντιμικροβιολογικών του αριθμού λεμφοκυττάρων. Συνιστάται επίσης η περιοδική διενέργεια γενικής εξέτασης αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εφόσον επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2 x 10<sup>9</sup>/L, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με οζονιδίνη, έως ότου το επίπεδο επανέλθει σε >0,5 x 10<sup>9</sup>/L, όπου μπορεί να εξεταστεί το ενδογενές επανέναρξης της οζονιδίνης. Η έναρξη χορήγησης οζονιδίνης σε ασθενείς με οποιαδήποτε ενεργή λοίμωξη θα πρέπει να καθυστερεί μετά την αποδοχή της λοίμωξης. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως στον ιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης, θα πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές στους ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν κάποιος ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να μελετάται το ενδογενές ανοηκτικό της θεραπείας με οζονιδίνη. Λόγω του ότι μπορεί να χρειαστούν αυτός ο κίνδυνος, η συμπαράκρηξη της οζονιδίνης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της, η παρακολούθηση για λοιμώξεις θα πρέπει να συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου. **Προσοχή στην ταυτόχρονη θεραπεία με αντινεοπλασματικά, μη κορτικοστεροειδή ανοσοκατασταλτικά ή ανοσορρυθμιστικές:** Σε κλινικές μελέτες της ΠΖ και της ΕΚ, οι ασθενείς που λαμβάνουν οζονιδίνη δεν έπρεπε να λαμβάνουν ταυτόχρονα αντινεοπλασματικά, μη κορτικοστεροειδή ανοσοκατασταλτικά (π.χ. αζοθειοπρίλη και 6-μεθοπριπολίτη) στην ΕΚ ή ανοσορρυθμιστικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΖ και της ΕΚ. Η ταυτόχρονη χρήση της οζονιδίνης με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες θα αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκατασταλτικό και θα πρέπει να αποφευχθεί. Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών επιτράπηκε και θα φάνηκε να επηρεάζει την ασφαλεία ή την αποτελεσματικότητα της οζονιδίνης. Ωστόσο, τα μακροχρόνια δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση της οζονιδίνης με κορτικοστεροειδή εξακολουθούν να είναι περιορισμένα. Κατά τη μετάβαση στην οζονιδίνη από ανοσοκατασταλτικό φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος μισής ζωής και ο τρόπος δράσης προκειμένου να αποφευχθεί η πρόκληση επίδραση στο ανοσοποιητικό, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου. Η οζονιδίνη μπορεί, σε γενικές γραμμές, να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης (IFN). **Προϊόντα πολυεστέρα/μεικτωφάρμακα (PML):** Η PML είναι μια ευκαριακή γενετική λοίμωξη του εγκεφάλου του οποίου προκαλείται από τον John Cunningham (JCV), εμφανίζεται συνήθως σε ανοσοκατασταλτικούς ασθενείς και μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο ή σε βαριά μορφή αναπηρία. PML έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποχρημάτησε σε θεραπεία με ριμπεσίτη που εμπεριείχε 51P συμπεριλαμβανόμενης της οζονιδίνης, και άλλες θεραπείες για την ΠΖ και την ΕΚ. Η λοίμωξη από JCV με αποτέλεσμα την εμφάνιση PML έχει συσχετιστεί με ορισμένους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, βαρέως ανοσοκατασταλτικό ασθενείς). Τα συνθήματα συμπτώματα που σχετίζονται με την PML ποικίλουν, εξελίσσονται εντός μερικών εβδομάδων έως μερικών ετών και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδελότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης, καθώς και μεταβολές της σκέψης, της μνήμης και του προσανατολισμού οδηγώντας σε σύγχυση και μεταβολές στην προσωπικότητα. Οι ιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα MRI που είναι δριμύτητα PML. Τα ευρήματα MRI μπορεί να είναι φανερά πριν από το κλινικό σημεία ή συμπτώματα. Αν πιθανολογείται η PML, η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να ανασταλεί και τόσο αποκλειστικά το ενδογενές ανοηκτικό PML. Εφόσον η νόσος επιβεβαιωθεί, η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να διακοπεί. **Επιπλοκές:** Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφαλεία βιολών σε ασθενείς που λαμβάνουν οζονιδίνη. Η χρήση όζων ενδεχομένως εμφάνισαν θα πρέπει να αποφευχθεί κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία με οζονιδίνη. Δεν απαιτείται χορήγηση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων, αυτή θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1 μήνα πριν από την έναρξη της οζονιδίνης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με οζονιδίνη, συνιστάται εμβολιασμός έναντι του ιού ανεμεπιόλης (ωστρίτα (VZV) σε ασθενείς χωρίς τεκμηριωμένη ανοσία στο VZV. **Εξαρτησιμότητα:** Το ήπιον των νεοπλασμάτων που αναφέρονται με την οζονιδίνη στις ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3 της ΠΖ αποτελούνται από μια μελανοματώδη δερματική κατάσταση με το βασικοκυτταρικό καρκίωμα να αποτελεί το πιο συχνό εμφάνιζόμενο δερματικό νεόπλασμα και που αναφέρεται με παρόμοια ποσοστά εμφάνισης στις συνδυασμένες μελέτες της οζονιδίνης (0,2%, 3 ασθενείς) και της IFN β-1a (0,1%, 1 ασθενής). Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οζονιδίνη στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ, ένα ασθενής (0,2%) είχε καρκίωμα του βλεπόντος από πλάκιδες επίβλεψη στην περιοχή επαγωγής, ενώ ένας ασθενής (0,4%) είχε βασικοκυτταρικό καρκίωμα, στην περιοχή αντιπύρξης. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις σε ασθενείς που έλαβαν ονομικό φάρμακο. Δεδομένου της ύπαρξης του κινδύνου κλιμακωτών κακοήγων δερματικών εξεργιών, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να μην εκτείνονται στο ηλιακό φως χωρίς προστασία. Αυτό οι ασθενείς δε θα πρέπει να υποβάλλονται σε ταυτόχρονη φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV B ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA. **Όδηγηση οχημάτων:** Οδηγία της χώρας κλινική μελέτη με ή χωρίς οφθαλμικό μείωσή της ακριβείας πριν από την οζονιδίνη (βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς με προεπιγραφόμενες παθήσεις κινδύνου ή συνιστώμενες. Οι ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας ή σκελετοειδούς διαθρήτη ή υποκείμενη/συνυπάρχουσα ακριβή/πρωτοεπιδοστική διαθρήση αυξημένου κινδύνου οδήγησης της χώρας κλινική (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι ασθενείς με ακριβή/πρωτοεπιδοστική ραγοειδίτιδα ή ιστορικό αμφιβληστροειδοπάθειας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με οζονιδίνη και σε επαναληπτικές αξιολογήσεις κατά τη διάρκεια της οζονιδίνης. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα οδήγησης της χώρας κλινική θα πρέπει να αξιολογούνται και, εφόσον η νόσος επιβεβαιωθεί, η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να διακοπεί. Η απόκριση για το αν θα πρέπει να γίνει επανέναρξη της οζονιδίνης μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τα δριμύτητα και τα κύρια κινδύνους για τον εκκαστό ασθενή. **Συνδυασμός αναστατητικής εγκυφαλογραφίας (PRES):** Το PRES είναι ένα όφθαλο που χαρακτηρίζεται από την απώλεια έναρξη έντονης κεφαλαλγίας, αόληση, επιληπτικές κρίσεις και σπασμούς της όρασης. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστατητικά, αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ορισμένο εκτεταμένο επεισόδιο ή σε εγκυφαλική αιμορραγία. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΠΖ με την οζονιδίνη, αναφέρθηκε μία περίπτωση PRES σε έναν ασθενή με σύνδρομο Guillain-Barre. Εφόσον πιθανολογείται PRES, η θεραπεία με οζονιδίνη θα πρέπει να διακοπεί. **Επιπλοκές στην οστρεοποίηση πλάκας:** Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΠΖ και της ΕΚ, υπήρξε αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οζονιδίνη απ' ό,τι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN β-1a EM (ΠΣ) ή εκκαστό φάρμακο (ΕΚ) και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα οζονιδίνη και SSRI ή SMRI (βλ. παράγραφο 4.8). Η οστρεοποίηση πλάκας θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οζονιδίνη. **Επιπλοκές στο ανοσοποιητικό:** Η οζονιδίνη μπορεί να χρησιμοποιείται με προογή σε ασθενείς με βαριά μορφή ανοσοποιητικού νόσου, πνευμονική ίνωση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. **Συμμορφωμένες φαρμακευτικές προεπιδοστικές:** Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση της οζονιδίνης με αναστατητικές μονοαμινοεξοξείδωσης (MAO) ή επαγωγέα του CYP2C8 (ορισμικά) (βλ. παράγραφο 4.5). **Παιδιά σε αναπνευστικό ηλικία:** Λόγω του κινδύνου να το έμβρυο, η οζονιδίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες σε αναπνευστική ηλικία οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο, πρέπει να

έχουν αρνητική δοκιμασία κύησης και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6 και τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στο κατάλογο ελέγχου επαγγελματία υγείας). **Επιποράση της ενεργότητας της νόσου (Π2): επιπλοκή μετά τη διακοπή της οξάνολινης** Έχει αναφερθεί σπάνια βραχυπρόθεσμη παρόδινος της νόσου, συμπεριλαμβανομένης επανεμφάνισης της νόσου μετά τη διακοπή άλλου ρυθμιστή του υποβόθρου S1P. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα βραχυπρόθεσμη παρόδινος της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας με οξάνολίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρατηρούνται για σχετικά σημεία πιθανής βραχυπρόθεσμη παρόδινος ή επιποράσης της υψηλής ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή τη οξάνολινης και θα πρέπει να ξανά κατάλληλη θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες. **Παρενέργειες σε νεαρούς:** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 ml/ml νατρίου (23 mg) ανά κάψουλα, είναι αυτό που αναφέρεται «ελάχιστο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** **Επιποράση ενεργότητας της πρωτεΐνης αντίστοιχης στον καρπό του νεφρού (BCRP) στη οξάνολίνη:** Η συγχρήση της οξάνολινης με κυκλοσπορίνη, είναι ισχυρό αναστάτη της BCRP. Δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση στην οξάνολίνη και στους μεικτές ενεργούς μεταβολίτες της (C112273 και C11084037). **Επιποράση αναστάτη του CYP2C8 στην οξάνολίνη:** Η συγχρήση της οξάνολινης (ένος ισχυρού αναστάτη του CYP2C8) 600 mg δύο ημερών, σε σταθερή κατάσταση και ερασιόξυ δόσης οξάνολινης 0,46 mg αύξησε την έκθεση (AUC) των μεικτών ενεργών μεταβολίτων κατά περίπου 47% έως 69%. Θα πρέπει να επεκταίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της οξάνολινης με ισχυρού αναστάτη του CYP2C8 (π.χ. γεμφιβρόλη, κλοπιδογρέλη). **Επιποράση επαγωγών του CYP2C8 στην οξάνολίνη:** Η συγχρήση ριφαμπικίνης (ένος ισχυρού επαγωγών του CYP3A και της P-gp και μέτρου επαγωγών του CYP2C8) 600 mg απός ημερών, σε σταθερή κατάσταση και ερασιόξυ δόσης οξάνολινης 0,92 mg μείωσε την έκθεση (AUC) των μεικτών ενεργών μεταβολίτων κατά περίπου 60% μέσω επαγωγών του CYP2C8, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κλινική ανταπόκριση. Δεν αναστάτη η συγχρήση επαγωγών του CYP2C8 (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). **Επιποράση επαγωγών της γαμμα-γλουταμυλ τρανσφεράσης (GGT) στην οξάνολίνη:** Η πιθανότητα κλινικής αλληλεπίδρασης με αναστάτες της MAO δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η συγχρήση με αναστάτες της MAO-B μπορεί να μειώσει την έκθεση των μεικτών ενεργών μεταβολίτων και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κλινική ανταπόκριση. Δεν αναστάτη η συγχρήση αναστάτη της MAO (π.χ. σελεργιλίνη, φονεζίνη) με την οξάνολίνη (βλ. παράγραφο 4.4). **Επιποράση σε οξάνολινης σε φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στην καρδιακή συχνότητα ή την καρδιακή συχνότητα (π.χ. βήτα αναστάτες ή αναστάτες των διαύλων νατρίου):** Σε υγιή άτομα, μω ερασιόξυ δόση της οξάνολινης 0,23 mg με σταθερή κατάσταση μοχαρής δόσης: προπρανολόλη 80 mg απός ημερών ή διδαιόξυλη 240 mg απός ημερών δεν οδήγησε σε καμία επιπλέον κλινική σημαντική μεταβολή της HR και του διαστήματος PR σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία είτε με προπρανολόλη είτε με διδαιόξυλη. Θα πρέπει να επεκταίνεται προσοχή κατά την έναρξη της οξάνολινης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κάποιον βήτα αναστάτη ή αναστάτη των διαύλων νατρίου (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη βρογχίτιδα και αναπνευστικά φαρμακευτικά προϊόντα (τα οποία έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κολίτιδας ταχυκαρδίας ρητού ρυθμού σε ασθενείς με βρογχίτιδα) δεν έχουν μελετηθεί με την οξάνολίνη. **Επιποράση:** Κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία με οξάνολίνη, οι εμβολιασμοί ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Η χρήση ζώντων εμβολιασμών ενδέχεται να ενέχει τον κίνδυνο λοίμωξης και, εκ το ύψους, θα πρέπει να συζητηθεί κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία με οξάνολίνη (βλ. παράγραφο 4.4). **Αυτοανοσοκαταστάσεις, ανοσορρυθμιστικές ή μη κοινότητες/εξαιρέσεις ανοσοκαταστατικές θετικές:** Λόγω του κινδύνου πρωοδικτών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό, δεν θα πρέπει να συγχρηθούν αντινεοπλασματικές, ανοσορρυθμιστικές ή μη κοινότητες/εξαιρέσεις ανοσοκαταστατικές θετικές (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). **Παθητικές πλάσμες:** Μείκτες Αλληλεπιδράσεις έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Ανηλεηστικές στις γυναίκες:** Το Zorixa αντενδείκνυται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3). Εκ το ύψους, πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης και θα πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική αναφορικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξάνολίνη και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Συγκεκριμένα μέτρα περιλαμβάνονται επίσης στον κατάλογο ελέγχου επαγγελματία υγείας. Αυτό το μέτρο πρέπει να εφαρμόζεται πριν αναγνωριστεί η οξάνολίνη σε γυναίκες ασθενείς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όταν γίνεται διακοπή της οξάνολινης για την προγραμματισμένη εγκυμοσύνη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανή επιποράση της ενεργότητας της νόσου (βλ. παράγραφο 4.4). **Κίνδυνο:** Δεν διατίθενται οι κλινικά δεδομένα από τη χρήση της οξάνολινης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε άω κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που περιλαμβάνουν τη χρήση της οξάνολινης σε έγκυες γυναίκες, ενδέχεται να οδηγήσουν σε ανεπιθύτητα. Η χρήση ζώντων εμβολιασμών ενδέχεται να ενέχει τον κίνδυνο λοίμωξης και, εκ το ύψους, θα πρέπει να συζητηθεί κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά τη διακοπή της οξάνολινης με τον κίνδυνο των ανεπιθύτων του εμβρύου, ειδικότερα διαταραχών των αιμοφόρων αγγείων, γεννημένου οδύγητος (ανά σάρκα) και έκπτωσης όρχων και αποκλινοσος βρέχει σπυλίων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η 1-φωσφορική οξογονική είναι γνωστό ότι συσχετίζεται στον αγγειακό σφραγιστή κατά τη εμβρυογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Σύνθετος, το Zorixa αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Το Zorixa θα πρέπει να διακόπτεται 3 μήνες πριν από την προγραμματισμένη εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.4). Αν μια γυναίκα μείνει έγκυς κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Zorixa πρέπει να διακοπεί. Πρέπει να δίνεται ιατρική συμβουλή σχετικά με τον κίνδυνο σχετιζόμενων με τη θεραπεία επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο και θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις υπερηχογράφων. **Βλαβερών:** Η οξάνολίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα ζώων που λαμβάνουν θεραπεία κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω του ενδεχόμενου σοβαρών ανεπιθύτων ενεργειών στην οξάνολίνη/στους μεταβολίτες της θηλαστικό βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν οξάνολίνη δεν πρέπει να θηλάζουν. **Λοιμώξεις:** Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Σε μελέτες σε άω, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύτων ενέργειες στα γονίμτητα (βλέπε παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανήματος:** Το Zorixa δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανήματος. **4.8 Ανεπιθύτων ενέργειες:** **Περιλάττει τον παρακάτω σύνθετο:** Οι συχνότερες ανεπιθύτων ενέργειες (> 5%) σε ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της Π2 και της ΕΚ σε ενήλικες είναι ρινορραγία, ολιγουρία, ολιγουρία (AL) αυξημένη και γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) αυξημένη. Οι πιο συχνές ανεπιθύτων ενέργειες που διακρίνονται σε διακοπή της θεραπείας σχετίζονται με αυξήσεις των πλάσμων ενζύμων (1,1%) στις κλινικές μελέτες της Π2. Αυξήσεις των πλάσμων ενζύμων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 0,4% των ασθενών, στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ. Το συνολικό ποσοστό αρθροπάθειας ήταν παρόμοιο για τους ασθενείς με πολλαπλή σκληρότητα και εκτός κλίμακα. **Κατάλογος ανεπιθύτων ενεργειών σε ισομερή σύσταση:** Οι ανεπιθύτων ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξάνολίνη παραθέτονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα ή σε όλες τις ανεπιθύτων ενέργειες. Εντός κάθε SOC και ανάλογα συχνότητας, οι ανεπιθύτων ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες 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 ανεπιθύτων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες της Π2 και της ΕΚ**

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύτων ενέργεια
Λοιμώξεις και παραιοτίσεις	Πολύ συχνές	Ρινορραγία
	Συχνές	Φαρυγγίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού οδού γενικής, ουρολοίμωξη*, έρπης ζωστήρας, απόδ έρπης
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Προϊούσα πολυσυστατική λευκοερροκαλιόσταση
	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος και της κνίδωσης*)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Οίδημα της σκληρής κηλίδας**
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία**
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση**, ορθοστατική υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αιλικκή αιμορροφαιόρραση αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, γαλακτωβρίνη αιματος αυξημένη, δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας παθολογική***

\*Τυλοχλωρίνη μία από αυτές τις ανεπιθύτων ενέργειες αναφέρεται ως σοβαρή ή περιλαμβανόμενη την υπέρταση, την ιδιοσπληνική υπέρταση και την αυξημένη αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4.4).  
 \*\* Για τους ασθενείς με προϋπάρχοντες παρόντες (βλ. παράγραφο 4.4)

\*\*\*συμπεριλαμβανομένων της μειωμένης δοκιμασίας πνευμονικής λειτουργίας, της παθολογικής σπινόμετρησης, της μειωμένης δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας, της μειωμένης διαπνευστικής ικανότητας, μορφοδότη του ανθρώπου, του μειωμένου ταχύς εκπνεόμενου όγκου

**Περιγραφή επιδρώνων ανεπιθύτων ενεργειών:** **Αυξημένα πρακτικά έμγυμα:** Σε κλινικές μελέτες της Π2, αυξήσεις της ALT έως 5x ήλάτους του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) ή μεγαλύτερες σημειώθηκαν στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξάνολίνη 0,92 mg και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν IFN-β1-εΜ. Αιχρές 3x ήλάτους του ULN ή μεγαλύτερες σημειώθηκαν στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν οξάνολίνη και στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν IFN-β1-εΜ. Ο διάμεσος χρόνος έως την 3x ήλάτους αύξηση του ULN ήταν 6 μήνες. Η πιθανότητα (79%) των ασθενών αυξήσεων τη θεραπεία με οξάνολίνη με τις τιμές να επηρεαστούν στο <3x ήλάτους του ULN εντός περίπου 24 εβδομάδων. Η οξάνολίνη δεκάτη λόγω επιβεβαιωμένης αύξησης έως 5x ήλάτους του ULN. Σύνθετος, το ποσοστό διακοπής λόγω αυξημένων ήλάτους η οξάνολίνη ήταν 1,1% των ασθενών με IFN-β1 που έλαβαν οξάνολίνη 0,92 mg και το 0,8% των ασθενών που έλαβαν IFN-β1-εΜ. Στις κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, αυξήσεις της ALT έως 5x ήλάτους του ULN ή μεγαλύτερες σημειώθηκαν στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξάνολίνη 0,92 mg και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν ενοκικό φάρμακο, ενώ στην περίοδο συντήρησης αυξήσεις σημειώθηκαν στο 0,9% των ασθενών και σε κανέναν ασθενή, αντίστοιχα. Στην περίοδο επαγωγής, οι αυξήσεις της ALT έως 5x ήλάτους του ULN ή μεγαλύτερες σημειώθηκαν στο 2,6% των ασθενών με ΕΚ που έλαβαν θεραπεία με οξάνολίνη 0,92 mg και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενοκικό φάρμακο, ενώ στην περίοδο συντήρησης αυξήσεις σημειώθηκαν στο 2,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξάνολίνη 0,92 mg και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενοκικό φάρμακο, ενώ στην περίοδο συντήρησης αυξήσεις σημειώθηκαν στο 2,6% των ασθενών και σε κανέναν ασθενή, αντίστοιχα. Σε ελεγχόμενες ή μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ, η πιθανότητα (93%) των ασθενών με ALT μεγαλύτερη από το 3x ήλάτους του ULN αυξήσεων τη θεραπεία με οξάνολίνη με τις τιμές να επηρεαστούν να λιγότερο από το 3x ήλάτους του ULN εντός περίπου 2 ε.α. 4 εβδομάδων. Σύνθετος, το ποσοστό διακοπής λόγω αυξημένων ήλάτους ήταν 0,4% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξάνολίνη 0,92 mg και μηδενικό στους ασθενείς που έλαβαν ενοκικό φάρμακο στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ. **Βραδυκαρδία:** Μετά την αρχική δόση της οξάνολινης 0,23 mg, η μέγιστη μείση μείωση στην αρχική τιμή στην HR σε κλίμακα/όμοια θέση έλαβε χώρα την 1η ώρα 51 λεπτά (μείωση κατά 1,2 βήματα στις κλινικές μελέτες της Π2 και κατά 0,7 βήματα στις κλινικές μελέτες της ΕΚ), επηρεάστηκε πριν την αρχική τιμή την 1η ώρα 6. Με αυξημένη κλίμακα της δόσης, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μειώσεις της HR. Σε κλινικές μελέτες της Π2, βρογχίτιδα αναφέρεται στο 0,5% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη έναντι 0% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN-β1-εΜ. Η μέγιστη ημέρα έναρξης της βρογχίτιδας (Ημέρα 1). Μετά την Ημέρα 1, η επίπτωση της βρογχίτιδας ήταν 0,8% για την οξάνολίνη έναντι 0,7% για την IFN-β1-εΜ (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς που εμφάνισαν βρογχίτιδα ήταν σε γενικές γραμμές συμπτωματολογικά. Δεν παρατηρήθηκαν καρδιακές συχνότητες κατά των 40 παλμών ανά λεπτό. Σε κλινικές μελέτες της Π2, πρώτου βαθμού καρδιακοί αποκλεισμοί αναφέρθηκαν στο 0,6% (5/822) των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη έναντι του 0,2% (2/885) των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN β1-εΜ. Από τις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν με την οξάνολίνη, 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, βρογχίτιδα αναφέρθηκε την ημέρα έναρξης της βρογχίτιδας (Ημέρα 1), στο 0,2% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη και σε κανέναν από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ενοκικό φάρμακο. Μετά την Ημέρα 1, βρογχίτιδα αναφέρεται στο 0,2% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη. Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, δεν αναφέρθηκε βρογχίτιδα. **Αυξημένη αρτηριακή πίεση:** Σε κλινικές μελέτες της Π2, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη έναντι μισή αύξηση περίπου 1-2 mm Hg στη συστολική πίεση έναντι των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN-β1-εΜ και περίπου 1 mm Hg στη διαστολική πίεση έναντι των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN-β1-εΜ. Η αυξήση στην αυτολογική πίεση αναεργή για πρώτη φορά περίπου 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και παρέμεινε σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Το σχετικό μέτρο της ημίστησης αυξημένα (υπέρταση, ιδιοσπληνική υπέρταση και αρτηριακή πίεση αυξημένη) αναφέρθηκαν σε ανεπιθύτων ενέργειες στο 4,5% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη 0,92 mg και στο 2,3% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFN β1-εΜ. Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη είχαν μέση αύξηση 1,4 mm Hg στη συστολική πίεση έναντι του ενοκικού φαρμάκου (3,3 έναντι 2,3 mm Hg) και 1,7 mm Hg στη διαστολική πίεση έναντι του ενοκικού φαρμάκου (2,3 έναντι 0,6 mm Hg). Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη είχαν μέση αύξηση 2,6 mm Hg στη συστολική πίεση έναντι του ενοκικού φαρμάκου (5,1 έναντι 1,5 mm Hg) και 1,4 mm Hg στη διαστολική πίεση έναντι του ενοκικού φαρμάκου (2,2 έναντι 0,8 mm Hg). Υπέρταση αναφέρθηκε σε ανεπιθύτων ενέργειες στο 1,2% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη 0,92 mg και σε κανέναν από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ενοκικό φάρμακο στην περίοδο επαγωγής. Στην περίοδο συντήρησης, αναφέρθηκε υπέρταση στο 2,2% των ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας. Υπέρταση κλίμακα κλίμακα αναφέρθηκε σε δύο ασθενείς που έλαβαν οξάνολίνη, οι οποίοι αναφέρονται χωρίς διακοπή της θεραπείας, και σε έναν ασθενή που έλαβαν ενοκικό φάρμακο. **Μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων στο αίμα:** Στις κλινικές μελέτες της Π2, το 3,3% των ασθενών και στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ, το 3% των ασθενών εμφάνισαν αρθροπάθ, λευκοκυττάρωση κατά από 0,2 x 10<sup>9</sup>/l με τις τιμές να επηρεαστούν, σε γενικές γραμμές, σε πάνω από 0,2 x 10<sup>9</sup>/l ενώ εμφάνισαν σε θεραπεία με οξάνολίνη. **Λοιμώξεις:** Στις κλινικές μελέτες της Π2, το συνολικό ποσοστό λοιμώξεων (35%) με την οξάνολίνη 0,92 mg ήταν παρόμοιο με αυτό της IFN-β1-εΜ. Το συνολικό ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοιο μεταξύ της οξάνολινης (1%) και της οξάνολινης IFN-β1-εΜ (0,8%) σε κλινικές μελέτες της Π2. Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, το συνολικό ποσοστό λοιμώξεων και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη ή ενοκικό φάρμακο ήταν παρόμοιο (9,9% έναντι 10,7% και 0,8% έναντι 0,4%, αντίστοιχα). Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, το συνολικό ποσοστό λοιμώξεων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξάνολίνη ήταν υψηλότερο απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ενοκικό φάρμακο (2,3% έναντι 1,9%), ενώ το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοιο (0,9% έναντι 1,8%). Η οξάνολίνη αύξησε τον κίνδυνο ερπητικών λοιμώξεων, λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και ουρολογικών. **Ερπητικές λοιμώξεις:** Σε κλινικές μελέτες της Π2, έρπης ζωστήρας αναφέρθηκε σε ανεπιθύτων ενέργειες στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν οξάνολίνη 0,92 mg και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν IFN-β1-εΜ. Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, έρπης ζωστήρας αναφέρθηκε στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν οξάνολίνη 0,92 mg και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν ενοκικό φάρμακο στην περίοδο επαγωγής. Στην περίοδο συντήρησης, έρπης ζωστήρας αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν οξάνολίνη 0,92 mg και στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν ενοκικό φάρμακο. Καμία από αυτές τις λοιμώξεις δεν ήταν σοβαρή ή θάνατος. **Ανεπιθύτων σύστημα:** Ελαφρώς διαφορετικές μορφές της τοξικής εκπεμπόμενου όγκου σε 1 διεπιστολο (FEV1) ή στην δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με οξάνολίνη. Τους 3 και 12 της βρογχίτιδας στις κλινικές μελέτες της Π2, οι διάμεσες μεταβολές από την αρχική τιμή στον FEV1 (στη FVC) στην ομάδα της οξάνολινης 0,92 mg ήταν -0,07 l και -0,11 l (-0,05 l και -0,06 l) αντίστοιχα, με μικρότερες μεταβολές από την αρχική τιμή στην ομάδα της IFN-β1-εΜ (FEV1: -0,01 l και -0,04 l, FVC: 0,00 l και -0,02 l). Όπως και στις κλινικές μελέτες της Π2, μικρές μειώσεις στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν με την οξάνολίνη σε σχέση με το ενοκικό φάρμακο (FEV1 και FVC) κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών της ΕΚ, στην περίοδο επαγωγής. Δεν υπήρξαν περαιτέρω μειώσεις στην πιο μακροχρόνια θεραπεία με οξάνολίνη, στην περίοδο συντήρησης, και αυτές οι μικρές μεταβολές στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας ήταν αναμενόμενες στους ασθενείς που ταχυοποιήθηκαν εκ νέου στο ενοκικό φάρμακο. **Ανοσολογική κατηγορία:** **Ανοσοκαταστατικές, εκλεκτικά ανοσοκαταστατικές, κωδικοί:** ATC: L04AA38. **Μεταβολές δόσης:** Η οξάνολίνη είναι ισχυρός τροποποιητής των υποδοχών της 1-φωσφορικής οξογονικής (S1P), ο οποίος διαπερνάται με υψηλή συχνότητα με τους υποδοχείς 1 και 5 της 1-φωσφορικής οξογονικής. Η δράση της οξάνολινης στους υποδοχείς S1P, S1P, και S1P, είναι ελαστική ή μηδενική. **In vitro,** η οξάνολίνη και οι μεικτές ενεργούς μεταβολίτες της επέδρασαν διαφορετικά στον υποδοχέα S1P και S1P. Ο μηχανισμός με τον οποίο η οξάνολίνη ασκεί θεραπευτική δράση στην Π2 και την ΕΚ είναι άγνωστος, αλλά ενδέχεται να περιλαμβάνει την ελάττωση της μετατόπισης των λευκοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το έντερο. Η επαγωγή από την οξάνολίνη μείωση των λευκοκυττάρων στην περιφερική κυκλοφορία έχει διαφορετικό επιρροές στους υπολήπτοντες, των λευκοκυττάρων, με μεγαλύτερες μειώσεις στο κέντρο που συσχετίστηκαν στην επίκτητη ανοσολογική ανταπόκριση. Η οξάνολίνη επηρέασε ελάχιστα το κέντρο που συσχετίστηκαν στην εγγενή ανοσολογική ανταπόκριση, το οποίο αναεργήθηκε στην ανοσοεπίδραση. Η οξάνολίνη μεταβολίστηκε εντελώς στον άνθρωπο, σχηματίζοντας 3 κύρια κυκλοφορούμενα ενεργούς μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένων δύο μεικτών μεταβολίτων (βλ. παράγραφο 5.2). Στον άνθρωπο, περίπου το 94% της έκθεσης στις κυκλοφορούμενες συνολικές ενεργούς ουλές

αντιπροσωπεύεται από την ορμόνη (6%) και τους δύο μείζονες μεταβολίτες, τον CC112273 (73%) και τον CC1084037 (15%) (βλ. παράγραφο 5.2). **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** Μείωση των λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα: Σε ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές μελέτες της ΠΣ και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες της ΕΚ, οι μείον αριθμοί των λευκοκυττάρων μείωσαν περισσότερο στο 45% της αρχικής τιμής έως τους 3 μήνες (κάτω προέγερση μείον αριθμός λευκοκυττάρων στο αίμα 0,8 x 10<sup>9</sup>/l) και παρέμειναν σταθεροί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορμόνη. Μετά τη διακοπή της ορμόνης 0,92 mg, ο διάσχος χρόνος έως την αποκατάσταση των λευκοκυττάρων περιφερικού αίματος στο φυσιολογικό εύρος ήταν περίπου 30 ημέρες, με περίοδο στο 80% έως το 90% των ασθενών να σταθεροί στο φυσιολογικό εντός 3 μηνών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). **Μείωση της καρδιακής της κατάληξης (FCP):** Στους ασθενείς με ΕΚ, η θεραπεία με ορμόνη οδήγησε σε μείωση του φαρμακωδίου, δείκτη, της καρδιοπνευμονικής κυκλοφορίας (FCP), κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, η οποία στη συνέχεια διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης. **Καρδιακή συχνότητα και καρδιακή συχνότητα:** Η ορμόνη μπορεί να προκαλέσει παροξυσμική μείωση της HR κατά την έναρξη χορήγησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αυτή η ανησυχία χρονιστήρια επίδραση σχετίζεται, σε επίπεδο μηχανισμού, με την ενεργοποίηση των διαύλων καλίου εσωτερικής ανόρθωσης αυξανόμενα με τις επιπτώσεις (GIRK) μέσω της διέγερσης των υποδοχών S1P, από την ορμόνη και τους ενεργούς μεταβολίτες, που οδηγεί σε κυτταρική υπερπόληση και μειωμένη διευρυσιμότητα με τη μέγιστη επίδραση στην HR να παρατηρείται εντός 5 ωρών από τη χορήγηση δόσης. Λόγω του λεπτοφυούς του αντανακλαστικού τους υποδοχών S1P, ένα σχήμα κλιμακωτής δόσης με ορμόνη 0,23 mg, ακολουθούμενο από 0,46 mg και 0,92 mg διαδοχικά απεικονίσθησαν στο διαύλιο GIRK μέγιστο να επιτευχθεί η δόση υποδοχής. Μετά την περίοδο κλιμακωτής της δόσης, με συνεχή χορήγηση ορμόνης ή ΗR επηρεάζει στην αρχική τιμή. **Δυναμική παράταση του διαστήματος QT:** Σε μία τυποποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διδοκλική μελέτη του διαστήματος QT, η οποία χρησιμοποιεί ένα διάκενο 14 ημερών σχήμα κλιμακωτής δόσης 0,23 mg ημερησίως για 4 ημέρες, 0,46 mg ημερησίως για 2 ημέρες, 0,92 mg ημερησίως για 2 ημέρες, 1,84 mg ημερησίως για 4 ημέρες, με τη ρητή άτομα, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία παράτασης του διαστήματος QT, όπως καταγράφηκε από το αντίστοιχο όριο του μονοπλευρού 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) το οποίο ήταν κάτω από το 10 ms. Η ανάλυση συγκέντρωσης-QTs για την ορμόνη και τους μείζονες ενεργούς μεταβολίτες (CC112273 και CC1084037), με χρήση δεδομένων από μία άλλη μελέτη φάσης 1, έδειξε ότι το αντίστοιχο όριο του 95% CI για το παραγόμενο από το μοντέλο διάστημα QTc (διορθωμένο ως προς το εικονικό φάρμακο και την τιμή έναρξης) κάτω από το 10 ms στις μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκε με δόσεις υποδοχής  $\geq$  0,92 mg ανά ημέρα ημερησίως. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφαλεία (Πολιτική ασφάλειας):** Η ορμόνη αξιολογήθηκε σε δύο τυποποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες φαρμακικά, παράλληλες ομάδες ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές δοκιμές με παρόμοιο σχεδιασμό και καταληκτικό σημείο, οι ασθενείς με υποδοχή-όραση-διαιρούμενη T2 (VITEC). Η μελέτη 1 – SUNBEAM, ήταν μια διάρκεια 1 έτους μελέτη με ασθενείς οι οποίοι συνέχισαν την καθορισμένη θεραπεία πέραν του μήνα 12 έως την ολοκλήρωση της μελέτης από τον τελευταίο ενταχθέντα ασθενή. Η μελέτη 2 – RADIANCE ήταν μια μελέτη διάρκειας 2 ετών. Η δόση της ορμόνης ήταν 0,92 mg και 0,46 mg χορηγούμενη από το στάσιμα, άσπαση δόσης, με μια δόση έναρξης 0,23 mg τις ημέρες 1-4, ακολουθούμενη από μία κλιμακωτή στο 0,46 mg τις ημέρες 5-7 και ακολουθούμενη από την καθορισμένη δόση την ημέρα 8 και εφεξής. Η δόση της IFN β-1a, το ενεργό παράγωγο ανόρθωσης, ήταν 30 mcg χορηγούμενη ενδοκοιλιακά από εβδομάδα 10. Αμφότερες οι μελέτες συμπεριλάμβαναν ασθενείς με ενεργό νόσο όπως ορίστηκε από την ύπαρξη τουλάχιστον μιας υποστηρίξης εντός του προηγούμενου έτους ή μιας υποστηρίξης εντός του προηγούμενου δύο ετών με στοιχεία τουλάχιστον μιας Gd προαβλαβανούσης (GdE) βλάβης ή προηγούμενο έτος και βιολογικός στην Διαμετρική Κλίμακα Κατάστασης Αντισώρων (EDSS) από 0 έως 5,5. Νευρολογικές αφορολογίες διενεργούνταν κατά την έναρξη, κάθε 3 μήνες και κατά τον χρόνο πιθανολογούμενης υποστηρίξης. Το γραμμάριο MRI διενεργούνταν κατά την έναρξη (μελέτες 1 και 2), στους 6 μήνες (SUNBEAM), στο 1 έτος (μελέτες 1 και 2) και στο 2 έτος (RADIANCE). Το κύριο αποτέλεσμα τόσο της μελέτης SUNBEAM όσο και της μελέτης RADIANCE ήταν το εστιασμένο ποσοστό υποστηρίξεων (ARR) εντός της περιόδου θεραπείας (τουλάχιστον 12 μηνών) για τη μελέτη SUNBEAM και 24 μηνών για τη μελέτη RADIANCE. Το κύριο δευτερεύον μέτρο έκβασης περιελάμβανε 1) τον αριθμό νέων ή διευρυνόμενων υπέρπικτων βλαβών στην T2 ακολουθία της MRI εντός διαστήματος 12 και 24 μηνών, 2) τον αριθμό των GdE βλαβών στην T1 ακολουθία της MRI εντός διαστήματος 12 και 24 μηνών, και 3) τον χρόνο έως την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας, η οποία ορίστηκε ως αύξηση τουλάχιστον 1 βαθμού στη βαθμολογία EDSS από την αρχική αξιολόγηση, η οποία παραμένει σταθερή για 12 εβδομάδες. Η επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας αξιολογήθηκε προοπτικά σε μια συγκριτική ανάλυση των μελετών 1 και 2. Στη μελέτη SUNBEAM, 1.346 ασθενείς τυποποιήθηκαν για τη λήψη ορμόνης 0,92 mg (n=447), ορμόνης 0,46 mg (n=451) ή IFN β-1a EM (n=448). Οι ασθενείς ολοκλήρωσαν το 94% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ορμόνη 0,92 mg, το 94% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ορμόνη 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 ορμόνης 0,92 mg (n=433), ορμόνης 0,46 mg (n=439) ή IFN β-1a EM (n=441). Τη μελέτη ολοκλήρωσε το 90% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ορμόνη 0,92 mg, το 85% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ορμόνη 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 το 35,5 έτη (εύρος 18-55), το 67% εκ των ηρώων γυναικείων, ενώ οι μέσος χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΣ ήταν τα 6,7 έτη. Η δόση βαθμολογία EDSS κατά την έναρξη ήταν 2,5. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών είχε λάβει κάποια τροποποιητική της νόσου θεραπεία (DMT), κατά κύριο λόγο ντερεβέρη ή οξέη γλαταμερίνη. Κατά την έναρξη, ο μέσος αριθμός υποστηρίξεων μέσα στο προηγούμενο έτος ήταν 1,3, ενώ το 45% των ασθενών είχε μία ή περισσότερες. Gd προαβλαβανούσης βλάβες στην T1 ακολουθία (μέση τιμή 1,7). Τα αποτελέσματα των μελετών SUNBEAM και RADIANCE παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η αποτελεσματικότητα έγινε κατανοητή για την ορμόνη 0,92 mg με τη σχέση δόσης-αποτελέσματος που παρατηρήθηκε για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης, το οποίο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η κατανοητή της αποτελεσματικότητας για το 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 ανησυχίας δυναμικού μοναχού.

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

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

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

<sup>g</sup> Σε διάστημα 12 μηνών για τη μελέτη 1 και σε διάστημα 24 μηνών για τη μελέτη 2.  
<sup>h</sup> Στους 12 μήνες για τη μελέτη 1 και στους 24 μήνες για τη μελέτη 2.

Στις μελέτες SUNBEAM και RADIANCE, η θεραπεία με ορμόνη 0,92 mg οδήγησε τη μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη στον κανονικοποιημένο όγκο του εγκέφαλου συγκριτικά 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 γράφηκαν πρωτοβραβευόμενοι και μη πρωτοβραβευόμενοι με DMF ασθενείς με ενεργό νόσο, όπως ορίστηκε από κλινικά ή απεικονιστικά κριτήρια. Εκ των υστέρων αναλύσεις πλήθους ασθενών με διαφορετικά επίπεδα ανοκτικής νόσου κατά την έναρξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού και της πολύ ενεργού νόσου, έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα της ορμόνης στο κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια σημεία ήταν ανώτερη με τον ανάλυση πλήθους. **Μακροβιοτικά δεδομένα:** Ασθενείς που ολοκλήρωσαν τις φάσεις 3 μελέτες SUNBEAM και RADIANCE μπορούσαν να εισέλθουν σε μια μελέτη επέκτασης ανοκτικής επίσημωσης (Μελέτη 3 - DAVENAGE). Στους 751 ασθενείς που τυποποιήθηκαν αρχικά στη λήψη ορμόνης 0,92 mg και υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ένα και 3 χρόνια, το (προσμορφωμένο) ARR ήταν το 0,24 μετά το 2<sup>ο</sup> έτος. **Εξέλιξη ασφάλειας:** Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ορμόνης αξιολογήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές τυποποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (TRUENORTH-1 (περίοδο επαγωγής) και TRUENORTH-2 (περίοδο συντήρησης)) σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών, με μέτρια έως βαριά μορφή ενεργό ελκώδη κολίτιδα. Η μελέτη TRUENORTH-1 περιλάμβανε ασθενείς που τυποποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη ορμόνης 0,92 mg ή εικονικού φαρμάκου. Η περίοδο επαγωγής διάρκειας 10 εβδομάδων (TRUENORTH-1) ακολουθούμενη από μια τυποποιημένη περίοδο απόσυρσης συντήρησης διάρκειας 42 εβδομάδων (TRUENORTH-1) για συνολικά 52 εβδομάδες. Ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη ορμόνης ή εικονικού φαρμάκου ταυτόχρονα χρησιμοποίησαν παραρτημάτων να ή/και κορτικοστεροειδών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών για την ΕΚ. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με μέτριας έως βαριάς μορφής ενεργό ελκώδη κολίτιδα που ορίστηκε κατά την έναρξη (εβδομάδα 0) ως βαθμολογία Mayo της τάξης του 6 έως 12, συμπεριλαμβανομένης υποβαθμισμένης Mayo  $\geq$  2 για την ενδοσκοπική. TRUENORTH-1 (μελέτη επαγωγής): Στη μελέτη TRUENORTH-1, οι ασθενείς τυποποιήθηκαν είτε στην ορμόνη 0,92 mg χορηγούμενη από το στάσιμα, άσπαση δόσης ημερησίως (n=429) είτε στο εικονικό φάρμακο (n=216) ξεκινώντας με τριπλοήθηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς ελάμβαναν ανοσορρυθμιστικά φάρμακα (π.χ. μεσολαζίνη 71%, σουφασαζόλη 13%) ή/και από το στάσιμα κορτικοστεροειδή (33%) σε σταθερή δόση πριν από και κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Το 30% των ασθενών είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση, σπυλίου ανταπόκρισης ή δυσανεξία στους αποκλειστές TNF. Εκ των υστέρων των ασθενών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, το 63% έλαβαν τουλάχιστον δύο ή περισσότερους βιολογικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών TNF, το 36% δεν ανταποκρίθηκαν ποτέ σε τουλάχιστον έναν αποκλειστή TNF, το 65% παρουσίασαν απώλεια της ανταπόκρισης σε έναν αποκλειστή TNF και το 47% έλαβαν έναν αποκλειστή των υποδοχών ιντερφερόνης (π.χ. βεταλιζουμάμ). Το 41% των ασθενών δεν ανταποκρίθηκαν ή/και είχαν δυσανεξία σε ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες. Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν διάμεση βαθμολογία Mayo 9, το 65% των ασθενών είχαν βαθμολογία μικρότερη ή ίση του 9 και το 35% είχαν βαθμολογία μεγαλύτερη του 9. Το πρώτο κριτήριο αποκλεισμού ήταν η κλινική ύφεση την εβδομάδα 10 και τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 10 ήταν η κλινική ανταπόκριση, η ενδοσκοπική βελτίωση και η επίλυση του βλενογονίου. Σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ορμόνη πέτυχαν κλινική ύφεση, κλινική ανταπόκριση, ενδοσκοπική βελτίωση και επίλυση του βλενογονίου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 10 όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.

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

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

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, TNF = παράγοντας νέκρωσης γάμμα.  
<sup>a</sup> Διαφορά θεραπείας (προσμορφωμένη) ως προς τους παράγοντες στρατηγικής της περιόδου επαγωγής σε αποκλειστή TNF και της χρήσης κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη.  
<sup>b</sup> Η κλινική ύφεση ορίστηκε ως υποβαθμισμένη αιμορραγία του ορθού (RBS) = 0, υποβαθμισμένη συχνότητα κενώσεων (SFS)  $\leq$  1 (και μείωση κατά  $\geq$  1 βαθμό από την αρχική τιμή SFS) και υποβαθμισμένη ενδοσκοπία  $\leq$  1 βαθμό χωρίς ευφρωστίτητα.  
<sup>c</sup> Η κλινική ανταπόκριση ορίστηκε ως μείωση από την έναρξη στη βαθμολογία Mayo 9 σημείων κατά  $\geq$  2 βαθμούς και  $\geq$  35%, καθώς και μείωση από την έναρξη στην τιμή RBS κατά  $\geq$  1 βαθμό ή απόλυτη τιμή RBS  $\leq$  1 βαθμό.  
<sup>d</sup> Η ενδοσκοπική βελτίωση ορίστηκε ως βαθμολογία Mayo για την ενδοσκοπική της τάξης του  $\leq$  1 χωρίς ευφρωστίτητα.  
<sup>e</sup> Η επίλυση του βλενογονίου ορίστηκε τόσο ως βαθμολογία Mayo για την ενδοσκοπική της τάξης του  $\leq$  1 βαθμό χωρίς ευφρωστίτητα, όσο και ως απόλυτη ύφεση (βαθμολογία δείκτη Geboes < 2,0) η οποία υποδηλώνει απουσία οξείας υπερπλασίας στις επιθηλιακές κρύπτες ή την υποβλενογονίου σπυλίου, απουσία αύξησης των ρισνοφύλων και απουσία καταπορητικής κρυμτών, διαβρώσεων, εξέλκωσεων ή κοκκώδους αιτούς).  
<sup>†</sup> p < 0,0001.  
<sup>‡</sup> p < 0,001.

**Υποβαθμισμένες αιμορραγίες του ορθού (RBS) και συχνότητα κενώσεων (SFS):** Μειώσεις στα υποβαθμισμένα αιμορραγίας του ορθού και συχνότητας κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 2 (βλ. 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της αποσυμπίεσης 7ήμερης τριπλοήθησης της δόσης) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ορμόνη. Μια ονομαστικά σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία στόμων πέτυχε ύφεση των συμπτωμάτων, που ορίστηκε ως RBS=0 και SFS  $\leq$  1 με μείωση  $\geq$  1 από την αρχική τιμή, με την ορμόνη 0,92 mg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 5 (27% έναντι 15%) και την εβδομάδα 10 της περιόδου επαγωγής (37,5% έναντι 18,5%). Οι ασθενείς που είχαν μείωση από την αρχική τιμή SFS ή/και στην τιμή RBS κατά τουλάχιστον 1 μονάδα, αλλά δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 10 της μελέτης TRUENORTH-1, είχαν ένα αυξημένο ποσοστό ύφεσης των συμπτωμάτων μετά από 5 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με ορμόνη 0,92 mg (26/126). Το ποσοστό ύφεσης των συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς ανέβηκε να ανώτερες κατά τη διάρκεια 42 επιπλέον εβδομάδων θεραπείας, 50% (41/82). Η ορμόνη 0,92 mg (μελέτη συντήρησης): Προκειμένου να τυποποιηθούν στη θεραπεία στη μελέτη συντήρησης (TRUENORTH-1), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει ορμόνη 0,92 mg και να έχουν επίδειξη κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 10 της περιόδου επαγωγής. Οι ασθενείς μπορούσαν να προχωρήσουν είτε από τη μελέτη TRUENORTH-1 είτε από μια ομάδα που έλαμβανε ορμόνη 0,92 mg ανοκτικής επίσημωσης. Οι ασθενείς τυποποιήθηκαν (εκ νέου) με διπλά τυφλά τριπλά (αναλογία 1:1) σε λήψη ορμόνης 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 συντήρησης. Οι αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας διενεργούνταν 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 σταδιακά τη δόση τους μετά την είσοδο τους στην περίοδο συντήρησης. Κατά την είσοδο στη μελέτη, το 35% των ασθενών βρισκόταν σε κλινική ύφεση, το 29% των ασθενών ελάμβαναν κορτικοστεροειδή και το 31% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγούμενες σε θεραπεία με αποκλειστές του TNF. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, το πρώτο κριτήριο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που βρισκόταν σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της εβδομάδα 52 ήταν η αναλογία των ασθενών με κλινική ανταπόκριση, η ενδοσκοπική βελτίωση, η διατήρηση της κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 στο υπολοίπων των





Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ  
**ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

12<sup>0</sup>

Πανελλήνιο  
Συνέδριο

# Ημέρες Νευρολογίας 2022

3-6

Νοεμβρίου 2022

Divani Meteora  
Καλαμπάκα

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group  
Organizing your success



**Ευρετήριο  
Προέδρων -  
Ομιλητών**

## R

### Rudolf Jobst

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

## A

### Αβραμίδης Θεόδωρος

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

### Αγγελιδάκης Παναγιώτης

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

### Αγκαστινιώτη Ελένη

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

### Ακουαβίβα Τερέζα

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

### Αλεξίου Μαριαλένα

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

### Ανδριώτη - Βαβουλά Γεωργία

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

### Αρβανίτη Μαρία

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

### Αστέρα Κυριακή

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

### Αφράντου Θεοδώρα

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

### Αχιλλέως Λουίζα

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

## B

### Βαβουρανάκη Μαρία

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

### Βαδικόλιας Κωνσταντίνος

Νευρολόγος, Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.

## Γ

### Γιαννούδης Μάρκος

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

### Γκέκας Γεώργιος

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

### Γρηγοριάδης Νικόλαος

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

## Δ

### Δαρδιώτης Ευθύμιος

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

### Δεληγιάννη Βασιλική

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

### Δερετζή Γεωργία

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

**Διονυσιώτης Ελευθέριος - Ιωάννης**

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

**Ε****Ελλούλ Ιωάννης**

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

**Ζ****Ζάγκλη Ιωάννα - Ηώ**

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

**Ζούκας Γεράσιμος**

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

**Ζούπα Έλλη**

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

**Η****Ηλιόπουλος Ιωάννης**

Νευρολόγος, Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.

**Θ****Θεοδώρου Κατερίνα**

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

**Κ****Κάζης Δημήτριος**

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

**Καλαά Φανή**

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

**Καλαμποκίνη Στεφανία**

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

**Καλλίβουλος Στυλιανός**

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

**Κανέλλης Θεόδωρος**

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

**Καπρέλη Ελένη**

Καθηγήτρια Φυσικοθεραπείας, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Καραγεωργίου Ελισσαίος**

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

**Καραλής Φίλιππος**

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

**Καραφυλές Γεώργιος**

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

**Κατσαβός Σεραφεΐμ**

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

**Κατσουλάκου Σμαράγδα**

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

**Καφαλάκη Ευτυχία**

Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Κεφαλοπούλου Ζηνοβία - Μαρία

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

## Κιαμίλη Αργυρώ

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

## Κιμισκίδης Βασίλειος

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

## Κινηός Ευγένιος

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

## Κιτμερίδου Σοφία

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

## Κόβας Κωνσταντίνος

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

## Κοντολάτη Ιωάννα

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

## Κορώνα Ευθυμία

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

## Κουρεμένος Ευάγγελος

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

## Κούτλας Ευάγγελος

Νευρολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο Θεσσαλονίκης

## Κωσταδήμα Βασιλική

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

## Λ

### Λαμπροπούλου Ηλέκτρα

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

### Λαφωινιάτη Αιμιλία

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

### Λέντζα - Μαλαματή Ελένη

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

### Λιάτση Ειρήνη

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

### Λιμπιτάκη Γεωργία

Νευρολόγος, Διευθύντρια Νευρολογικού Τμήματος, Νοσοκομείο «Η Παμμακάριστος»

### Λυπηρίδου Μαρία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, 417 ΝΙΜΤΣ

## Μ

### Μαργώνη Άννα

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική, 417 ΝΙΜΤΣ

### Μαρκάκης Ιωάννης

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

### Μάρκου Κατερίνα

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

### Μαρκουζός Ιωάννης

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

### Μαστοροδήμος Χ. Βασίλειος

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

**Μαυρίκη Ανδριάνα**

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

**Μελιτά Σοφία**

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

**Μεσσίνη - Ντόσκου Αικατερίνη**

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

**Μεσσίνης Λάμπρος**

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

**Μεταξάς Νικόλαος**

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

**Μήτσιας Παναγιώτης**

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

**Μπισκώστας Δήμος - Δημήτριος**

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

**Μουσταφέλλου Άννα**

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας

**Μπατζικώστα Παρασκευή**

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

**Μπεχράκης Παναγιώτης**

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

**Μπίλικα Παρασκευή**

Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Μπίσσας Κωνσταντίνος**

Νευρολόγος

**Μπόγδανος Δημήτριος**

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

**Μπουντζιούκα Χρυσάνθη**

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

**N****Νάσιος Γρηγόριος**

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Λογοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**Νούσια Αναστασία**

Λογοθεραπεύτρια, εκλ. Επίκουρη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

**Νταής Ευάγγελος**

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

**Ντεϊμεντές Κωνσταντίνος**

Φοιτητής Τμήματος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Ντόσκας Τριαντάφυλλος**

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Ν.Ν. Αθηνών

**Ντυμένου Σοφία**

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



## Επρομερήσιου Γεωργία

Νευρολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια  
Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Ξιφαράς Νικόλαος - Χρήστος

Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ



## Παλιούρας Αχιλλέας

Ακαδημαϊκός υπότροφος, Υποψήφιος Διδάκτωρ,  
Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας

## Πανουργιά Μαρία

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

## Πανταζή Ευαγγελία

Νευρολόγος, Κέντρο Ημέρας Άνοιξης Λάρισας -  
ΕΠΑΨΥ

## Παπαγεωργίου Έλενα

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

## Παπαγεωργίου Σωκράτης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας -  
Νευροψυχολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

## Παπαδημητρίου Αλέξανδρος

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

## Παπαδημητρίου Δήμητρα

Νευρολόγος, Νευρολογική Κλινική,  
Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center

## Παπαγυριού Πέτρος

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

## Παπασάικα Μαρία

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική  
Κλινική, 417 ΝΙΜΤΣ

## Παπά Αλεξάνδρα

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

## Πατρικέλης Παναγιώτης

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

## Πατρικίου Άρτεμις

Νευρολόγος, Διευθύντρια Α΄ Νευρολογικής  
Κλινικής, Metropolitan Hospital

## Πετρίκκος Παναγιώτης

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

## Πέτρου Εμμανουήλ

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

## Προβατάς Αντώνιος

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



## Ράλλη Στυλιανή - Αποστολία

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

## Ράλλης Τζιμ

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

## Ρίκος Δημήτριος

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



## Σ

**Σαββίδου Ευγενία**

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

**Σακαλάκης Ευάγγελος**

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

**Σακκάς Γεώργιος**

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

**Σαμαρά Ευθυμία**

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

**Σαμαράς Βάιος**

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

**Σαμαρίνας Μιχάλης**

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

**Σγάντζος Μάρκος**

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

**Σιμπούλου Ελίνα**

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

**Σιώκας Βασίλειος**

Διδάκτωρ Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Σοφούλη Φλώρα**

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

**Σπηλιώτη Μάρθα**

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

**Σταμάτη Πολυξένη**

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

**Σταμπουλής Ελευθέριος**

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας,  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Σωτήρχος Ηλίας**

MD, Assistant Professor of Neurology,  
Hopkins School of Medicine

## Τ

**Τερεντίου Ασπασία**

Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, 417 ΝΙΜΤΣ

**Τσαγκαρόπουλος Αντώνιος**

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

**Τσανούλα Σοφία**

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

**Τσακίνη Κυράνα**

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

**Τσιαμάκη Ειρήνη**

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

**Τσιαντή Αλίνα**

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

**Τσιβγούλης Γεώργιος**

Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Τσιβγούλης Αθανάσιος**

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

**Τσίκα Αντωνία**

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

## Τσιμούλης Δημήτριος

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

## Τσιμούρου Βαΐα

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

## Τσιρώνη Ευαγγελία

Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας -  
Νευροοφθαλμολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Τσούρης Ζήσης

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

## Τυλλιανάκης Μίνως

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

## Φ

### Φάκας Νικόλαος

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

### Φουντάς Κωνσταντίνος

Καθηγητής Νευροχειρουργικής,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Χ

### Χάμκο Γκυράι

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

## Χατζηγεωργίου Γεώργιος

Καθηγητής Νευρολογίας, Κοσμήτορας Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Κύπρου

## Χατζηκωνσταντίνου Συμέλα

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

## Χατζηχριστοδούλου Χρήστος

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

## Χριστοδούλου Νικόλαος

Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## Χρόνη Ευαγγελία

Νευρολόγος, Καθηγήτρια Νευρολογικής  
Κλινικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

## Ω

### Ωρολογάς Αναστάσιος

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

Γιατί να αρκείστε  
σε λιγότερα...

όταν η ζωή  
προσφέρει περισσότερα

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



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

**Ένταξη της θεραπείας**

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

**Σύνδρομο Fanconi**

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου Fanconi με τη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει φουμαρικό διμεθελεστέρη σε συνδυασμό με άλλους εστέρες του φουμαρικού οξέος. Η πρώτη διάγνωση του συνδρόμου Fanconi και η διακοπή της θεραπείας με φουμαρικό διμεθελεστέρη είναι σημαντικές για την πρόληψη της εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας και οστεομυελικής, καθώς το σύνδρομο είναι ανιθύβη αναστρέψιμο. Τα πιο σημαντικά σημεία είναι πρωτεϊνουρία, γλυκοζουρία (με φυσιολογική επίπεδα σακχάρου στο αίμα), υπεραιμοζουρία και φθοροφαρία (πιθανώς συνυπαρχόντα με υποοξαφοφαμία). Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα όπως η πολυουρία, η πολιδύσπεια και η εγγύς μυϊκή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις υποφωσφοαταμιακής οστεομυελικής με μη εντοπισμένο οστό πόνο, μπορεί να προκύψουν αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφοάσης στον ορό και κατάλυση 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 οσάδων συμπτωμάτων, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνδρόμου Fanconi και να διενεργηθούν οι κατάλληλες εξετάσεις.

**Παιδιατρικός πληθυσμός**

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

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

**4.5 Διαλητηφόρασεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

Η συγχώρηση μη ζώντων εμβολίων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών θα πρέπει να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείτουσα πολλαπλή σκλήρυνση, οι ασθενείς υπό αγωγή με Tecfidera 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n=38) ή με μη πεγκυλωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n=33), ανέπτυξαν μια συγκρισιμή ανοσολογική απόκριση (που ορίζεται ως αύξηση  $\geq 2$  φορές από τον τίτλο πριν και μετά τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετανού (αναμνηστικός εμβολιασμός) και σε ένα αυθεντικό πολυακαριαχικό εμβόλιο μηνιγγιτιδοκόκκου ορομιάδας C (νεοαντιγόνο). Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη αυθεντικού 23-διόμορου πολυακαριαχικού εμβολίου πνευμονιόκοκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο του T-κύτταρο) ποίκιλε σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Βετική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση  $\geq 4$  φορές στον τίτλο αντιωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερα από σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμητικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετανού και τον πνευμονιόκοκκικό πολυακαριαχίτη ορότυπου 3 υπέρ της ομάδας της μη πεγκυλωμένης 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 ενδύουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο κίνδυνος θεωρείται ότι ανισοβαρίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού.

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

Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθελεστέρης μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτωχρώμου P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με *r*-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δόσεως της φουμαρικού διμεθελεστέρη και του φουμαρικού μονομεθελεστέρη (βασικοί μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθελεστέρη) από πρωτεύεις.

Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλαταμερή, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθελεστέρη και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθελεστέρη. Στοιχεία από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με το Tecfidera ερυθρίαση είναι πιθανό να μοοαβαρίζεται από πρωσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελόντων, η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμο) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς ενεργή επίπλυση, 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 συγχώρηση με Tecfidera σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Διαλείτουσα 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 4.5) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.4. Εξέταση πύκτας/εργαστηριακές εξετάσεις).

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

*In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντιαιμοληπτικών από το στόματός. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχώρηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντιαιμοληπτικό από το στόματός (νορμεστατίνη και αιθινλοβιπραδόλη) δεν προκάλεσε οποιοδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντιαιμοληπτικά από το στόματός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντιαιμοληπτικά από το στόματός που περιέχουν άλλα προεπατογόνα, 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 διμεθελεστέρη σε έγκυες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται ασφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.  
**Θηλασμός**  
Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθελεστέρης ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

**Γονιμότητα**

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

**4.7 Επιδόσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

**4.8 Ψευδοθήμεις ενέργειες**

**Σύννοψη του προφίλ ασφαλείας**

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

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

**Σύννοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών με μορφή πίνακα**

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

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ψευδοθήμεις αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παραπυώσεις	Γαστροεντερίτιδα Προϊόνα πολυεστηακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) Έρπης (ζωστήρα)	Συχνές Μη γνωστές Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία Λευκοπενία Θρομβοπενία	Συχνές Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπεραιμοσθρία Ψευδοφελία Δύσπνοια Υπόταση Υπόταση Πυρεξιοδμία	Όχι συχνές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές
Διαταραχές του νεφρικού συστήματος	Ψιθώση καύσου	Συχνές
Ψηγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση Εξέψεις	Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Ρινόρροια	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστροεντερικού	Διάρροια Ναυτία Άλογος άνω κοιλιακής χώρας Κοιλιακό άλγος Έμετος Δυσπεψία Γαστρίτιδα	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή του γαστροεντερικού Ψιθωτική αιμορροφωσφάση αυξημένη Ψιθωρροφωσφάση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κνισμός Εξάνθημα Ερυθρίαση Ψωριασική	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μείτρηση κετονών στα ούρα Λευκοκυττάρων ούρων θετικά Ψιθωξής 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 εξέψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξέψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμοκρασία, ερυθρότητα, κνησμό ή φαγούρα καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας ( ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχιστούν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσιάζει συμπτώματα ερυθρίασης που ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχονταν λόγω ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερυθρήμα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

**Γαστροεντερικές**

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



ΤΥΣΑΒΡΙ Υποδορίως<sup>1</sup>  
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ & ευκολία<sup>1,2</sup>

# ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗ και ευελιξία<sup>1-2</sup>

1. ΤΥΣΑΒΡΙ ΠΧΠ 2. Trajano M, et. al. Mult Scler 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  
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<sup>®</sup>  
(natalizumab)  
SUBCUTANEOUS USE | 300mg<sup>1</sup>

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







# OCREVUS®: ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Έως τον Μάρτιο 2022  
ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ

**250.000**  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΣ

έχουν λάβει OCREVUS  
παγκοσμίως\*

\*Roche data on file έως 31 Μαρτίου 2022.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Οι σημαντικότερες και πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και οι λοιμώξεις<sup>1</sup>. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

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

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

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

**ROCHE (Hellas) A.E.**

Αλαμάνας 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική

Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159

email: [hellas.medinfo@roche.com](mailto:hellas.medinfo@roche.com)

Ελλάδα 800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

**OCREVUS®**  
ocrelizumab



## Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**10. Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου:** 21 Σεπτεμβρίου 2022

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



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

abbvie

 Bristol Myers Squibb™

 GENESIS  
pharma

 Lilly  
ΦΑΡΜΑΣΕΥΣ

MERCK

 Roche

sanofi

teva

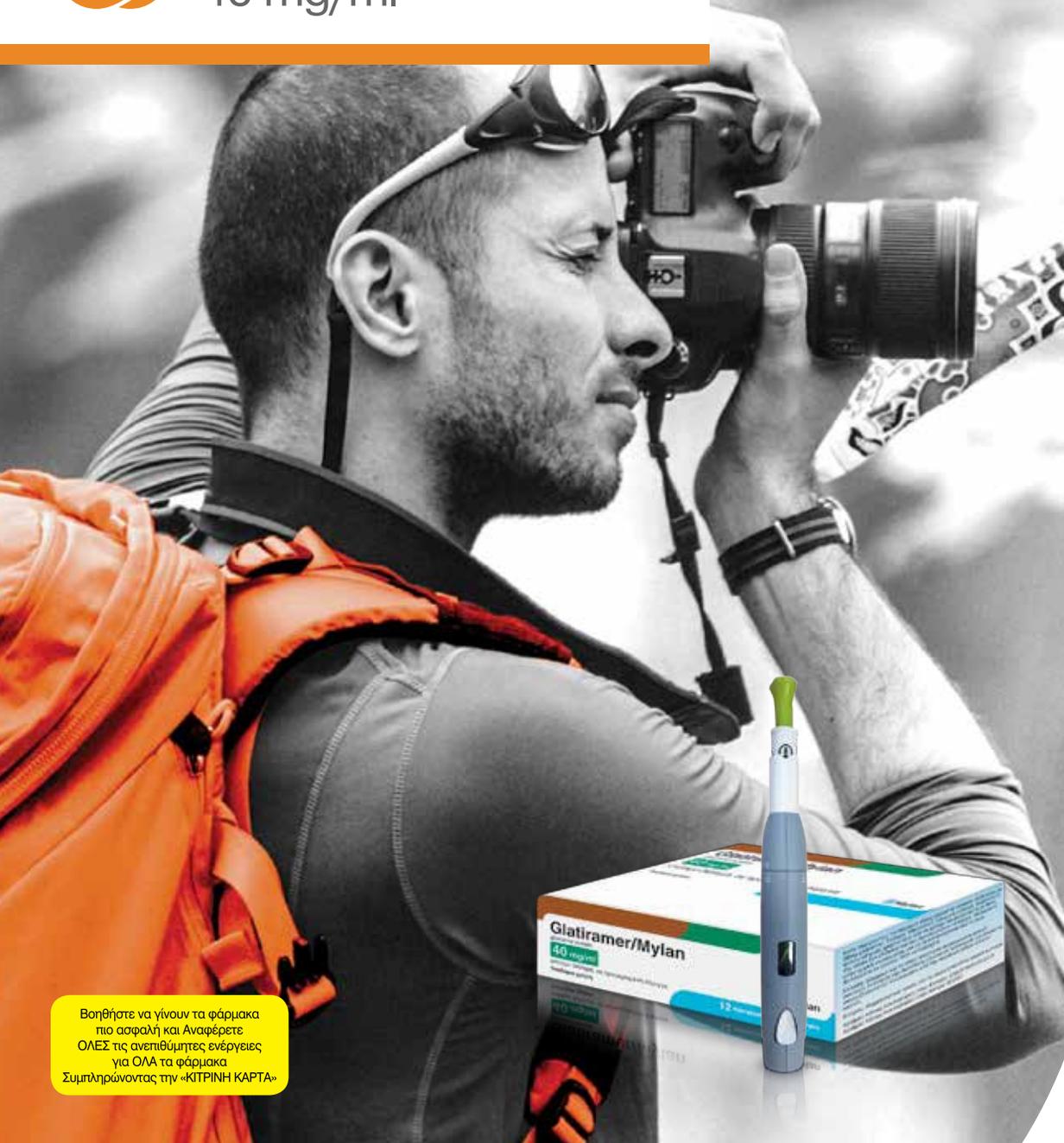
 TIKUN  
REPAIR THE WORLD

 VIATRIS



# Glatiramer/Mylan

## 40 mg/ml



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

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

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

**Generics Pharma Hellas ΕΠΕ**

Αγ. Δημητρίου 63 • 174 56 Άλιμος • Τηλ.: 210 98.91.777 • [www.Viatrix.com](http://www.Viatrix.com)

GA-2022-0020-JULY2022\_GR

