



# Επιστημονική Διημερίδα με θέμα:

Κλινικές Μελέτες από το Α μέχρι το Ω,  
Ορθή Ερευνητική Πρακτική  
και Μονοκλωνικά Αντισώματα  
στη Νευρολογία



**7 & 8**

Ιουνίου 2019

Ξενοδοχείο Electra Palace, **ΑΘΗΝΑ**

**Τελικό Πρόγραμμα**

ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΑΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΠΣ<sup>1</sup>



Tys-Ad/05.2019

ΞΕΚΙΝΗΣΤΕ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΟΥ ΤYSABRI

# ΔΟΚΙΜΑΣΜΕΝΟ ΣΤΗ ΜΑΧΗ

ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ<sup>1-3</sup>

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 1. Tysabri Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος. 2. Polman CH, et al; N Engl J Med.2006;354(9):899-910. 3. Butzkueven H, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(11):1190-1197.

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 26-29  
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.





## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ .....    | 4     |
| ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ .....               | 5     |
| ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ .....  | 6-13  |
| ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ ..... | 14-16 |
| ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ .....     | 17-19 |
| ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....             | 20    |



## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ

Αγαπητοί συνάδελφοι, επιστήμονες και φίλοι,

Η Ελληνική Ακαδημία Νευροαντοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ.) αναγγέλλει την πρώτη από τις δύο συνολικά Επιστημονικές Διημερίδες που έχουν προγραμματισθεί για το ημερολογιακό έτος 2019 και η οποία θα πραγματοποιηθεί στην Αθήνα 7-8 Ιουνίου 2019 και φέρει τον τίτλο: **“Κλινικές μελέτες από το Α μέχρι το Ω, Ορθή ερευνητική πρακτική και Μονοκλωνικά αντισώματα”**.

Κατά τη διάρκεια της Διημερίδας θα καλυφθούν θέματα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον λαμβάνοντας υπόψιν το νέο περιβάλλον που διαμορφώνεται και εν πολλοίς καθορίζει την άσκηση της καθημερινής κλινικής πρακτικής σε αυτοάνοσα νοσήματα του ΚΝΣ με προεξάρχουν εκείνο της Πολλαπλής Σκλήρυνσης.

Στόχος της Διημερίδας είναι η κατά το δυνατόν επικαιροποιημένη εξοικείωση των κλινικών νευρολόγων με όρους και διαδικασίες που διαμορφώνουν την επιστημονικά ορθή λήψη αποφάσεων στη διάγνωση, θεραπεία και γενικότερη διαχείριση νευροαντοσολογικών νόσων.

Προσβλέπουμε στην ενεργό συμμετοχή σας.

Ο Πρόεδρος της ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

**Ιωάννης Ηλιόπουλος**

Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.



## ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ

### ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Πρόεδρος:** Ι. Ηλιόπουλος

**Μέλη:**

- Κ. Βουμβουράκης
- Ν. Γρηγοριάδης
- Δ. Καραγωγέως
- Γ. Κόλλιας
- Π. Παπαθανασόπουλος
- Σ.-Ε. Πελίδου
- Λ. Πρόμπερτ
- Γ. Χατζηγεωργίου

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- |                     |                     |                    |
|---------------------|---------------------|--------------------|
| Ε. Ανδρεάδου        | Β. Κιμισκίδης       | Ι. Νικολαΐδης      |
| Θ. Αφράντου         | Γ. Κούτσης          | Α. Παπαγιανόπουλος |
| Κ. Βαδικόλιας       | Ε. Κουτσουράκη      | Α. Παπαδημητρίου   |
| Ν. Βλαϊκίδης        | Κ. Κυλιντηρέας      | Χ. Πιπερίδου       |
| Γ. Γεωργακάκης      | Β. Κώνστα           | Κ. Πουλοπούλου     |
| Β. Γιαντζή          | Β. Κωσταδήμα        | Θ. Σκλαβιάδης      |
| Α. Γραβάνης         | Β. Μαστοροδήμος     | Ε. Σταμπουλής      |
| Θ. Δαρδιώτης        | Π. Μήτσιας          | Λ. Στεφανής        |
| Γ. Δερετζή          | Α. Μουζάκη          | Τ. Ντόσκας         |
| Ε. Ευαγγελοπούλου   | Χ. Μπακιρτζής       | Γ. Τσιβγούλης      |
| Ι. Ευδοκίμидης      | Σ. Μπαλογιάννης     | Β. Τσιμούρτου      |
| Π. Ιωαννίδης        | Μ. Μποζίκη          | Ν. Φάκας           |
| Δ. Κάζης            | Σ. Μποστάντζοπούλου | Α. Ωρολογάς        |
| Θ. Καραπαναγιωτίδης | Ι. Μυλωνάς          |                    |



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**Παρασκευή 7 Ιουνίου 2019**

Κλινικές Μελέτες από το Α μέχρι το Ω

**10:00 - 11:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 1**

Προεδρείο: **Γ. Τσιβγούλης, Γ. Χατζηγεωργίου**

10:00 - 10:15 Ιατρική βασιζόμενη σε αποδείξεις  
**Γ. Τσιβγούλης**

10:15 - 10:30 Τύποι κλινικών μελετών  
**Θ. Καραπαναγιωτίδης**

10:30 - 10:45 Μετα-αναλύσεις  
**Α. Χαϊμάνη**

10:45 - 11:00 Συζήτηση

**11:00 - 12:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 2**

Προεδρείο: **Γ. Τσιβγούλης, Θ. Ψαλτοπούλου**

11:00 - 11:15 Τυχαιοποιημένες Κλινικές Μελέτες  
**Α. Κατσάνος**

11:15 - 11:30 Μελέτες πραγματικών δεδομένων ασθενών  
**Θ. Καραπαναγιωτίδης**

11:30 - 11:45 Στάθμιση με βάση το σκορ επιρρέπειας  
**Δ. Μαυρίδης**

11:45 - 12:00 Συζήτηση

**12:00 - 12:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΚΑΦΕ**



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

### Παρασκευή 7 Ιουνίου 2019

Κλινικές Μελέτες από το Α μέχρι το Ω

#### 12:30 - 13:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 3

Προεδρείο: **Θ. Καραπαναγιωτίδης, Δ. Μαυρίδης**

12:30 - 12:45 Μέτρα μεγέθους αποτελέσματος  
**Θ. Εβρένoglou**

12:45 - 13:00 Συστηματικά σφάλματα κλινικών μελετών  
**Λ. Παλαιοδήμου**

13:00 - 13:15 Σύστημα ποιοτικής αξιολόγησης μελετών  
**Α. Κατσάνος**

13:15 - 13:30 Συζήτηση

#### 13:30 - 14:45 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 4

Προεδρείο: **Ο. Ευθυμίου, Γ. Χατζηγεωργίου**

13:30 - 13:45 Στατιστική ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών  
& μετα-αναλύσεων: pearls and pitfalls  
**Δ. Μαυρίδης**

13:45 - 14:00 Στατιστική ανάλυση real world evidence studies: pearls  
and pitfalls  
**Θ. Σεργεντάνης**

14:00 - 14:15 Ο ρόλος των real world δεδομένων στη σύνθεση αποδείξεων  
**Ο. Ευθυμίου**

14:15 - 14:30 Βιοηθική στην έρευνα  
**Γ. Χατζηγεωργίου**

14:30 - 14:45 Συζήτηση



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**Παρασκευή 7 Ιουνίου 2019**

Κλινικές Μελέτες από το Α μέχρι το Ω

**14:45 - 15:30 ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ**

**15:30 - 16:45 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 5**

**Ορθή Ερευνητική Πρακτική - Ανάπτυξη νέων  
φαρμάκων**

Προεδρείο: **Θ. Καραπαναγιωτίδης, Δ. Κούβελας**

**15:30 - 15:50** Ανάπτυξη νέων φαρμάκων - φιλοσοφία και πρακτικοί  
λόγοι που υφίσταται

**Δ. Κούβελας**

**15:50 - 16:10** Στάδια ανάπτυξης νέων φαρμάκων - προκλινική  
ανάπτυξη νέων φαρμάκων

**Χ. Σαρδέλη**

**16:10 - 16:30** Κλινικά στάδια ανάπτυξης νέων φαρμάκων (Φάσεις 0 - III)

**Χ. Πουρζιτάκη**

**16:30 - 16:45** Συζήτηση





## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**Παρασκευή 7 Ιουνίου 2019**

Κλινικές Μελέτες από το Α μέχρι το Ω

**16:45 - 18:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 6**

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

16:45 - 17:05 Μετεγκριτικές μελέτες (Φάση IV) - Φαρμακοεπαγρύπνηση  
**Γ. Παπαζήσης**

17:05 - 17:25 Φαρμακοκινητική και Φαρμακοδυναμική συσχέτιση  
στις Κλινικές Μελέτες  
**Γ. Μπατζίας**

17:25 - 17:45 Εθνική - Ευρωπαϊκή Νομοθεσία διεξαγωγής μελετών σε  
ανθρώπους - ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ 536/14  
**Χ. Σαρδέλη**

17:45 - 18:00 Συζήτηση

**18:00 - 18:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΚΑΦΕ**

**18:30 - 20:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 7**

Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης, Γ. Χατζηγεωργίου**

Μετεγκριτική αξιολόγηση και τιμολόγηση νέων  
φαρμάκων (Health Technology Assessment)

**Δ. Κούβελας, Χ. Κανή**

Συζήτηση



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**Σάββατο 8 Ιουνίου 2019**

Μονοκλωνικά Αντισώματα στη Νευρολογία

**09:15 - 11:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 7**

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος, Π. Παπαθανασόπουλος**

**09:15 - 09:45** Θεμελιώδεις έννοιες μονοκλωνικών αντισωμάτων:  
Δομή, βιοτεχνολογία, ανοσοφαρμακολογία και χρήση στη  
θεραπευτική των νευρολογικών νοσημάτων  
**Μ. Μποζίκη**

**09:45 - 10:15** Μονοκλωνικά αντισώματα και ΣΚΠ: Δυνατότητες και  
παρενέργειες  
**Κ. Κυλιντηρέας**

**10:15 - 10:45** ΣΚΠ: Σημεία ιδιαίτερου θεραπευτικού ενδιαφέροντος με  
χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων

- Natalizumab: the switch phenomenon

**Μ.-Ε. Ευαγγελοπούλου**

- Alemtuzumab: χρήση σε περιπτώσεις επιδείνωσης της  
νόσου μετά από πολλαπλές αποτυχημένες θεραπείες -  
τερματισμός ώσεως

**Δ. Τζανετάκος**

**10:45 - 11:00** Μονοκλωνικά αντισώματα και ΝΜΟ  
**Μ. Αναγνωστούλη**

**11:00 - 11:30** Overlapping syndromes  
**Μ. Μποζίκη**

**11:30 - 12:00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΚΑΦΕ**



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**Σάββατο 8 Ιουνίου 2019**

Μονοκλωνικά Αντισώματα στη Νευρολογία

**12:00 - 14:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 8**

**Μονοκλωνικά Αντισώματα και ανεπιθύμητες  
ενέργειες σε ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας -  
Case Studies**

Προεδρείο: **Κ. Κυλινθηρέας, Ν. Γρηγοριάδης**

12:00 - 12:20 Alemtuzumab και Ουδετεροπενία  
**Α. Βακράκου**

12:20 - 12:40 Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία σε ασθενή με σκλήρυνση  
κατά πλάκας μετά από θεραπεία με Alemtuzumab -  
ταυτοποίησή του πιθανού αυτοαντιγόνου  
**Ι. Τζάρτος**

12:40 - 13:00 Natalizumab και PML: Νεότερα δεδομένα  
**Ι. Νικολαΐδης**

13:00 - 13:20 Rituximab ως Flare φαινόμενο σε MS  
**Μ. Μπρέζα**

13:20 - 13:40 Alemtuzumab και χολοκυστίτιδα  
**Μ. Αλεξανδρίδου**

13:40 - 14:00 Συζήτηση

**14:00 - 15:00 ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ**



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

### Σάββατο 8 Ιουνίου 2019

Μονοκλωνικά Αντισώματα στη Νευρολογία

#### 15:00 - 16:45 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 9

Προεδρείο: **Κ. Κυλιντηρέας, Κ. Βουμβουράκης**

15:00 - 15:20 Ανοσιακή απάντηση έναντι των Νευρικών Προγονικών Κυττάρων στην αυτοάνοση απομυελίνωση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

**Ε. Κεσίδου**

15:20 - 16:00 Case studies: Νευροπάθειες και θεραπευτική με μονοκλωνικά αντισώματα

- *Anti-MAG* νευροπάθεια, *MMN with MMCB* και *Rituximab*  
**Μ. Ρέντζος**

- *Myasthenia* και *rituximab*  
**Β. Ζούβελου**

16:00 - 16:20 Αυτόνομη γαγγλιονοπάθεια υπό αγωγή με *Rituximab*  
**Θ. Σταρδέλη**

16:20 - 16:45 Συζήτηση

#### 16:45 - 17:15 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΚΑΦΕ



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**Σάββατο 8 Ιουνίου 2019**

Μονοκλωνικά Αντισώματα στη Νευρολογία

**17:15 - 19:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ 10**

Προεδρείο: **Σ.-Ε. Πελίδου, Ι. Ηλιόπουλος**

17:15 - 17:45 Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα - Θεραπευτικοί αλγόριθμοι και  
χρήση μονοκλωνικών

**Κ. Βουμβουράκης**

17:45 - 18:15 Case studies με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων  
NMDAR, LGI1 εγκεφαλίτιδες, σύνδρομο δύσκαμπτου  
ανθρώπου και άλλες αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες

**Δ. Κίτσος**

18:15 - 18:45 *Επικείμενες ανοσοθεραπείες σε μη φλεγμονώδη νοσήματα  
στη Νευρολογία*

**Μ. Βικελής**

18:45 - 19:15 Εξουδετερωτικά αντισώματα σε θεραπευτικές  
παρεμβάσεις στη Νευρολογία

**Ν. Γρηγοριάδης**

19:15 - 19:30 Συζήτηση

**Λήξη Επιστημονικής Διημερίδας**



## ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ

### **Αλεξανδρίδου Μ.**

Ειδικευόμενη Νευρολογίας,  
Επιστημονική Συνεργάτης  
Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

### **Αναγνωστούλη Μ.**

Επίκουρη Καθηγήτρια  
Νευρολογίας, Α' Πανεπιστημιακή  
Νευρολογική Κλινική, Εθνικό  
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αιγινήτειο», Αθήνα

### **Βακράκου Α.**

Ειδικευόμενη Νευρολογίας,  
Διδάκτορας Εθνικού και  
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου  
Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Τμήμα  
Παθολογικής Φυσιολογίας,  
Π.Γ.Ν. «Αιγινήτειο», Αθήνα

### **Βικελής Μ.**

Νευρολόγος, MSc, PhD, Αθήνα

### **Βουμβουράκης Κ.**

Καθηγητής Νευρολογίας-  
Νευροανοσολογίας, Ιατρική Σχολή  
Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Β' Νευρολογική Κλινική,  
Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα

### **Γρηγοριάδης Ν.**

Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.,  
Β' Νευρολογική Κλινική,  
Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

### **Εβρένογλου Θ.**

Μεταπτυχιακός Φοιτητής  
του Τμήματος Μαθηματικών  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και  
Επιστημονικός Συνεργάτης  
Παιδαγωγικού Τμήματος  
Δημοτικής Εκπαίδευσης  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

### **Ευαγγελοπούλου Μ.-Ε.**

Επίκουρη Καθηγήτρια  
Νευρολογίας, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Α' Νευρολογική Κλινική,  
Π.Γ.Ν. «Αιγινήτειο», Αθήνα

### **Ευθυμίου Ο.**

Μεταδιδακτορικός Ερευνητής  
Ινστιτούτου Κοινωνικής  
& Προληπτικής Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Βέρνης

### **Ζούβελου Β.**

Νευρολόγος Ε.ΔΙ.Π, Α'  
Πανεπιστημιακή Νευρολογική  
Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

### **Ηλιόπουλος Ι.**

Καθηγητής Νευρολογίας,  
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο  
Θράκης, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης,  
Πρόεδρος ΕΛΛ.Α.ΝΑ.



### **Κανή Χ.**

Προϊσταμένη Τμήματος  
Σχεδιασμού και Παρακολούθησης  
Χορήγησης Φαρμάκων, Διεύθυνση  
Φαρμάκου ΕΟΠΥΥ

### **Καραπαναγιωτίδης Θ.**

Επίκουρος Καθηγητής  
Νευρολογίας Α.Π.Θ.,  
Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική  
Κλινική Α.Π.Θ. ΑΧΕΠΑ,  
Θεσσαλονίκη

### **Κατσάνος Α.**

Νευρολόγος, Διδάκτωρ  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

### **Κεσίδου Ε.**

Βιολόγος, Εργαστήριο  
Πειραματικής Νευρολογίας  
και Νευροανοσολογίας,  
Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική  
Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

### **Κίτσος Δ.**

Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός  
Υπότροφος, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα

### **Κούβελας Δ.**

Καθηγητής Κλινικής  
Φαρμακολογίας, Διευθυντής  
Εργαστηρίου Κλινικής  
Φαρμακολογίας, Σχολή Επιστημών  
Υγείας Α.Π.Θ.

### **Κυλινθηρέας Κ.**

Αναπληρωτής Καθηγητής  
Νευρολογίας, Α' Νευρολογική  
Κλινική Εθνικό & Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Π.Γ.Ν. «Αιγινήτειο», Αθήνα

### **Μαυρίδης Δ.**

Επίκουρος Καθηγητής Στατιστικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

### **Μπατζίας Γ.**

Καθηγητής Κτηνιατρικής  
Φαρμακολογίας, Τμήμα  
Κτηνιατρικής, Σχολή Επιστημών  
Υγείας, Α.Π.Θ.

### **Μποζίκη Μ.**

Νευρολόγος, Β' Πανεπιστημιακή  
Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Εργαστήριο Πειραματικής  
Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας,  
Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

### **Μπρέζα Μ.**

Ειδικεύομενη Νευρολογίας,  
Π.Γ.Ν. «Αιγινήτειο», Αθήνα

### **Νικολαΐδης Ι.**

Νευρολόγος MD, PhD,  
Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική  
Κλινική Α.Π.Θ. ΑΧΕΠΑ,  
Θεσσαλονίκη

### **Παλαιοδήμου Λ.**

Ειδικεύομενη Νευρολογίας, Εθνικό  
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Β' Νευρολογική Κλινική,  
Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα



**Παπαζήσης Γ.**

Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής  
Φαρμακολογίας Α.Π.Θ.

**Παπαθανασόπουλος Π.**

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας  
Πανεπιστημίου Πατρών

**Πελίδου Σ-Ε**

Επίκουρη Καθηγήτρια  
Νευρολογίας, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

**Πουρτζιάκη Χ.**

Επίκουρη Καθηγήτρια  
Φαρμακολογίας Α.Π.Θ.

**Ρέντζος Μ.**

Αναπληρωτής Καθηγητής  
Νευρολογίας, Π.Γ.Ν. «Αιγινήτειο»,  
Αθήνα

**Σαρδέλη Χ.**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια  
Φαρμακολογίας Α.Π.Θ.

**Σταρδέλη Θ.**

Ειδικευόμενη Νευρολογίας,  
Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική  
Κλινική Α.Π.Θ. ΑΧΕΠΑ,Θεσσαλονίκη

**Σεργεντάνης Θ.**

Επιδημιολόγος, Επιστημονικός  
Συνεργάτης Θεραπευτικής Κλινικής  
Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών

**Τζανετάκος Δ.**

Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός  
Υπότροφος Ιατρικής Σχολής  
ΕΚΠΑ, Τμήμα Απομυελινωτικών  
Νοσημάτων, Α' Νευρολογική  
Κλινική ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αιγινήτειο»,  
Αθήνα

**Τζάρτος Ι.**

Νευρολόγος, Ph.D., Ακαδημαϊκός  
Υπότροφος ΕΚΠΑ, Α' Νευρολογική  
Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αιγινήτειο», Τζάρτος  
Νευροδιαγνωστική, Αθήνα

**Τσιβγούλης Γ.**

Πρωτοβάθμιος Καθηγητής  
Νευρολογίας, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Β' Νευρολογική Κλινική  
Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα

**Χατζηγεωργίου Γ.**

Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική  
Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου

**Χαϊμάνη Α.**

Senior Research Fellow (Chair  
of Excellence), Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Paris-Descartes

**Ψαλτοπούλου Θ.**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια  
Επιδημιολογίας, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών





## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### ► Ημερομηνίες Διεξαγωγής

Παρασκευή 7 - Σάββατο 8 Ιουνίου 2019

### ► Τόπος

**Electra Palace Athens**

Ναυάρχου Νικοδήμου 18-20, 105 57 Αθήνα

T: 21 0337 0000

### ► Οργάνωση Διημερίδας - Γραμματεία - Πληροφορίες

**PRAXICON**

Εθν. Αντιστάσεως 101, Τ.Κ. 551 34, Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη

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

E-mail: [info@praxicon.gr](mailto:info@praxicon.gr) Website: [www.praxicon.gr](http://www.praxicon.gr)

ΜΗΤΕ 0933Ε60000071200

### ► Έκθεση

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

### ► Διακριτικό Σήμα και Κάρτα barcode

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

Επίσης, με την εγγραφή του ο κάθε σύνεδρος θα παραλαμβάνει από τη γραμματεία on site **κάρτα με γραμμωτό κωδικό (barcode)**, την οποία θα σκανάρει σε ειδικό μηχάνημα κάθε φορά κατά την είσοδο και έξοδό του από τη συνεδριακή αίθουσα.

Με τον τρόπο αυτό θα γίνεται καταμέτρηση των ωρών παρακολούθησης κάθε συνέδρου και με τη συμπλήρωση του 60% των συνολικών ωρών του προγράμματος θα δίνεται το πιστοποιητικό παρακολούθησης, σύμφωνα με την εγκύκλιο του ΕΟΦ για τη διοργάνωση συνεδρίων.



## ► Γλώσσα Διημερίδας

Επίσημη γλώσσα της Διημερίδας είναι η Ελληνική

## ► Πιστοποιητικό Παρακολούθησης

Το Πιστοποιητικό Παρακολούθησης θα χορηγείται από τη γραμματεία την τελευταία ημέρα της Διημερίδας, κατόπιν επίδειξης της κονκάρδας εγγραφής και της κάρτας barcode, και παράδοσης του Εντύπου Αξιολόγησης της Διημερίδας.

**Ελάχιστες ώρες παρακολούθησης: το 60% των συνολικών ωρών του Επιστημονικού Προγράμματος.**

**Στο συνέδριο θα χορηγηθούν 16 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (CME-CPD Credits), σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης και μοριοδότησης της EACCME - UEMS.**

## ► Προβολικός Εξοπλισμός

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

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

## ► Δικαίωμα Συμμετοχής

Το δικαίωμα συμμετοχής είναι δωρεάν

**Το δικαίωμα συμμετοχής περιλαμβάνει:**

- Παρακολούθηση των εργασιών της Διημερίδας
- Παραλαβή του Συνεδριακού υλικού
- Παραλαβή κονκάρδας
- Παραλαβή πιστοποιητικού παρακολούθησης
- Καφέ στα διαλείμματα



## ► **Επίσημη Ιστοσελίδα Διημερίδας**

[www.praxicon.gr/clinicalstudy2019](http://www.praxicon.gr/clinicalstudy2019)

## ► **Γραμματεία - Εγγραφές**

Η γραμματεία θα λειτουργεί και θα πραγματοποιεί εγγραφές καθ' όλη τη διάρκεια της Διημερίδας.

## ► **Νομική Ευθύνη**

Οι οργανωτές καθώς και το γραφείο οργάνωσης της Διημερίδας δεν έχουν καμία ευθύνη για προσωπική βλάβη ή απώλειες οποιασδήποτε φύσεως στους συμμετέχοντες, τα συνοδά μέλη ή για την καταστροφή, απώλεια και κλοπή των προσωπικών τους αντικειμένων.



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο Πρόεδρος και η Οργανωτική Επιτροπή της  
Επιστημονικής Διημερίδας με θέμα **Κλινικές Μελέτες από το  
Α μέχρι το Ω - Ορθή Ερευνητική Πρακτική - Μονοκλωνικά  
Αντισώματα στη Νευρολογία**

ευχαριστούν θερμά τις παρακάτω εταιρίες  
για την ευγενική υποστήριξη και συμβολή τους  
στη διοργάνωση της Διημερίδας





GR19019051933/GIL\_065\_AOV\_Jan\_2019





|                                                                                      |                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παροξυσμοί                                                             |                                                                                                                   |
| Πολύ συχνές:                                                                         | Γρίπη Πορρονοκοιλίντι                                                                                             |
| Συνές:                                                                               | Ερπητικές λοιμώξεις Βρογχίτιδα Τριμορφία ποικιλόμορφα                                                             |
| Όχι συχνές:                                                                          | Πνευμονία                                                                                                         |
| Μη γνωστές:                                                                          | Πρόσφατα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)*** Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις**                                      |
| Νευρολογικά καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (παρεμβατικά αδέσια και παλινδρόμες) |                                                                                                                   |
| Συνές:                                                                               | Βακτηριακή κεφαλίτιδα                                                                                             |
| Μη γνωστές:                                                                          | Κακοήγες μενιγγίτις****                                                                                           |
| Επίνες:                                                                              | Λέπρωμα*** Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο****                                                                    |
| Πολύ σπάνιες:                                                                        | Σάρcoma Kaposi****                                                                                                |
| Μη γνωστές:                                                                          | Καρκίνωμα Merkel***                                                                                               |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος                            |                                                                                                                   |
| Συνές:                                                                               | Λεμφοπενία Αδενεκάνια                                                                                             |
| Όχι συχνές:                                                                          | Βρογχοπενία                                                                                                       |
| Μη γνωστές:                                                                          | Περικαρδιακό οίδημα***                                                                                            |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                             |                                                                                                                   |
| Μη γνωστές:                                                                          | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων εξάνθημα, κνίδωση και αγγειοοίδημα, με την έναρξη της θεραπείας*** |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                                               |                                                                                                                   |
| Συνές:                                                                               | Κατάθλιψη                                                                                                         |
| Όχι συχνές:                                                                          | Καταθλιπτική διάθεση                                                                                              |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                                   |                                                                                                                   |
| Πολύ συχνές:                                                                         | Κεφαλαλγία                                                                                                        |
| Συνές:                                                                               | Ζάλη Ημικρανία                                                                                                    |
| Όχι συχνές:                                                                          | Επιληπτική κρίση                                                                                                  |
| Επίνες:                                                                              | Σύνδρομο σπασίτης αναρτήσεων εγκυφαλοπάθειες (PRES)*                                                              |
| Οφθαλμικές διαταραχές                                                                |                                                                                                                   |
| Συνές:                                                                               | Θαμπό όραση                                                                                                       |
| Όχι συχνές:                                                                          | Οίδημα της ωπής κωκίδας                                                                                           |
| Καρδιακές διαταραχές                                                                 |                                                                                                                   |
| Συνές:                                                                               | Βροδοκαρδιακή Κοιλοκοκκική ασκίωση                                                                                |
| Πολύ σπάνιες:                                                                        | Ανοστική του σπλάχνος T***                                                                                        |
| Αγγειακές διαταραχές                                                                 |                                                                                                                   |
| Συνές:                                                                               | Υπέρταση                                                                                                          |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου             |                                                                                                                   |
| Πολύ συχνές:                                                                         | Βήχας                                                                                                             |
| Συνές:                                                                               | Δυσπνοια                                                                                                          |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος                                             |                                                                                                                   |
| Πολύ συχνές:                                                                         | Διάρροια                                                                                                          |
| Όχι συχνές:                                                                          | Ναυτία***                                                                                                         |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                                      |                                                                                                                   |
| Συνές:                                                                               | Εκχύμα Αλυσενία Κνισμός                                                                                           |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδέσμου ιστού                      |                                                                                                                   |
| Πολύ συχνές:                                                                         | Οσφυαλγία                                                                                                         |
| Συνές:                                                                               | Μυαλγία Αρθραλγία                                                                                                 |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης                                |                                                                                                                   |
| Συνές:                                                                               | Εξοδόνειον                                                                                                        |
| Παραπληκτικές εξετάσεις                                                              |                                                                                                                   |
| Πολύ συχνές:                                                                         | Αιζήτωση πατάκι ενζύμα (αιζήτωση ALT, γ-γλουταμυλική τρανσφεράση, ασπρική αμυνοανταστροφή)                        |
| Συνές:                                                                               | Αιζήτωση τριγλυκερίδια αίματος                                                                                    |
| Όχι συχνές:                                                                          | Μεωμένιος αρθρικός ουδετεροφίλιαν                                                                                 |

\* Δεν αναγράφεται στις Μόλτες FREEDOMS II και TRANSFORMS. Η κατηγορία σπάνιες βρίσκεται σε εκδόσεις (έκδοση στην φινγκολιδόμ 10.000 ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες.

\*\* PM, και κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4).

\*\*\* Η κατηγορία σπάνιες και η εξοδόνειον από σπάνιες ανέρχεται (έκδοση στην φινγκολιδόμ 0.5 mg ημερησίως από 24.000 ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες.

\*\*\* Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από ανεπαρκείς αναφορές και βιβλιογραφία

----- Η καθημερινή συχνότητα και η αραίωση του κινδύνου παθολογικών σε επιπλοκή των ελκών στη γαστρίτιση 0,5 mg ηρεμοδοτερίνη από 24.000 ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες.







**ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ** ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. 1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** ΤΥΣΑΒΡΙ 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. 2. **ΠΙΟΤΗΤΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg natalizumab. Όταν αραιώνεται το διάλυμα προς έγχυση περιέχει περίπου 2,6 mg/ml natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντερκρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μυός μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. Εκδόχο με γνωστή δράση Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3 mmol (ή 52 mg) νατρίου. Όταν διαλύεται σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406 mg) νατρίου. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Άχρωμο, διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. 4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το ΤΥΣΑΒΡΙ ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- Ασθενείς με υψηλής δραστηριότητας νόσο παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (*Disease Modifying Therapy*, DMT) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους εκάλυψης βλ. παράγραφο 5.4 και 5.1).

ή

- Ασθενείς με ταχείας εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η συνέχεια παρακολούθησης της θεραπείας με ΤΥΣΑΒΡΙ θα πρέπει να γίνεται από ειδικούς νέμενους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, σε κέντρα με έγκαιρη πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ΤΥΣΑΒΡΙ πρέπει να χορηγείται η κύρια προεπιδοποίησης ασθενούς και αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους του ΤΥΣΑΒΡΙ, ιδιαιτέρως για τον αυξημένο κίνδυνο της Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς επίσης και σε αυτούς που τους φροντίζουν, ως προς τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της PML. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντισταθμών υπεραναισθησίας και πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να έχουν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μεταμόσχευση, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης δόσεων. Επομένως, πριν ξεκινήσει η θεραπεία με το ΤΥΣΑΒΡΙ, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Δοσολογία Το ΤΥΣΑΒΡΙ 300 mg χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάσει προεκτικά σε ασθενείς που δε δέχονται σημεία θεραπευτικού οφέλους πέραν των 6 μηνών. Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του natalizumab στα 2 έτη προέρχουν από ελεγχόμενες, διπλά τυφλές μελέτες. Μετά από 2 έτη η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάσει μόνο μετά από επανολογισμό ενδεχόμενου οφέλους και κινδύνου. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML, όπως η διάρκεια της θεραπείας, η χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του ΤΥΣΑΒΡΙ και η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού John Cunningham (JCV) (βλ. παράγραφο 4.4). Επανεργασία Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επαναρρόληψης. Για την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.4. Ειδικά πληθυσμιακά χαρακτηριστικά Το ΤΥΣΑΒΡΙ δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού. Νεφρική και ηπατική διαλυτοποίηση Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νεφρικής ή της ηπατικής διαλυτοποίησης. Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκινητική του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική διαλυτοποίηση. Παθιατρικά πληθυσμοί Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ΤΥΣΑΒΡΙ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1. Τρόπος χορήγησης Το ΤΥΣΑΒΡΙ προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση. Μετά την αραιώση η έγχυση πρέπει να γίνεται για διάστημα περίπου 1 ώρα και οι ασθενείς να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της για τυχόν σημεία και συμπτώματα αντισταθμών υπεραναισθησίας. Το ΤΥΣΑΒΡΙ δεν πρέπει να χορηγείται ως σπυρίσμα (bolus) εντός ερόδου. 4.3 **Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στο natalizumab ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκατασταλτικό λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMTs. Γνωστές ενεργές κακοήθειες, πλην των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. 4.4 **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML)** Η χρήση του ΤΥΣΑΒΡΙ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο PML μιας ευκαιριακής λοίμωξης που οφείλεται στον ιό JC, η οποία μπορεί να αποδοθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με το ΤΥΣΑΒΡΙ θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο ιός JC προκαλεί επίσης JCV νευρονοπάθεια των κοκκιδίων κυττάρων (*granule cell neuropathy*; GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΤΥΣΑΒΡΙ. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (δηλαδή παρεγκεφαλικό σύνδρομο). Οι παρκατά παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML.

- Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC.
- Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από 2 έτη. Μετά από 2 έτη, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν εκ νέου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML με το ΤΥΣΑΒΡΙ.
- Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του ΤΥΣΑΒΡΙ.

Ασθενείς θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλ. είναι θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με ΤΥΣΑΒΡΙ για περισσότερα από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικό) διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με ΤΥΣΑΒΡΙ και είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές, το επίπεδο της αντισωματικής ανταπόκρισης έναντι του ιού JC (δείκτης) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, η θεραπεία με ΤΥΣΑΒΡΙ θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC παρέχουν πληροφορίες στήριξης για τη στρατοποίηση των κινδύνων της θεραπείας με το ΤΥΣΑΒΡΙ. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας με ΤΥΣΑΒΡΙ ή σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως μια νέα λοίμωξη από τον ιό JC, κληνομένη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μήνες των ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC. Συνιστάται κάθε 6 μήνες η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αφού φτάσουν στο σημείο θεραπείας των 2 ετών. Η δοκιμασία αντισωμάτων έναντι του ιού JC (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης ή ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIg) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία των εξετάσεων για αντισώματα έναντι του ιού JC στον ορό. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού JC σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της αραίωσης των αντισωμάτων από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIg (δηλαδή 6 μήνες = 5x χρόνο ημίσειας ζωής για ανοσοσφαιρίνες).

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντισώματα έναντι του ιού JC, βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML Πριν την έναρξη της θεραπείας με το ΤΥΣΑΒΡΙ, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη μαγνητική τομογραφία (MRI) αναφοράς (που έχει ληφθεί συνολικά εντός των τελευταίων 3 μηνών), και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον επί ετήσιας βάσης. Θα πρέπει να εξετάζεται η συννότερη παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύντομο πρωτόκολλο, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής:

- Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλαδή είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με ΤΥΣΑΒΡΙ για περισσότερα από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία),

- Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντιστοιμότητας έναντι του ιού JC που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Τα τρέχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη (βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συνεχόμενα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI). Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιοδήποτε ασθενούς με ΣΚΠ που λαμβάνει TYSABRI ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML με βίση τη μαγνητική τομογραφία και θετικό DNA του ιού JC στο εγκεφαλονοτιαίο υγρό. Οι γιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση του κινδύνου της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI.

**Αν υπάρχουν υπόνοιες για PML ή JCV GCN, η περαιτέρω χορήγηση δόσεων πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποκλειστεί η PML.** Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή για να καθορίσει αν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει κάτι τέτοιο, αν τα συμπτώματα αυτά είναι τυπικά της ΣΚΠ ή πιθανόν υποδηλωτικά της PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιοδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει μαγνητική τομογραφία κατά πρότσηση με αντίθεση (συγκριτική με την μαγνητική τομογραφία ανωρράς προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονοτιαίου υγρού (ENY) για DNA ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει την PML και/ή την JCV GCN (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων υπακύνωσης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων εάν παραμένουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων του TYSABRI μπορεί να **επανεκτιμηθεί**. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδηλωτικών της PML ή της JCV GCN, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστικά, ψυχιατρικά συμπτώματα ή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορηθούν σχετικά με τη θεραπεία τους το σύνδρομο ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας, καθώς αυτοί ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν έχει αντιληφθεί ο ασθενής. Έχουν αναφερθεί περιστατικά PML κατόπιν διακοπής του TYSABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ευριστεί που να υποδηλώνουν PML κατά τη χρονική στιγμή της διακοπής. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο παρακολούθησης και να είναι σε εγρήγορση για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν PML, για διάστημα περίπου 6 μηνών μετά τη διακοπή του TYSABRI. Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων TYSABRI πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. **PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσοολιγικής Αποκατάστασης)** Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν TYSABRI μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. με πλασμαφαίρεση. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Ασθενείς με PML που ελάμβαναν θεραπεία με το TYSABRI πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS το οποίο παρουσιάζεται εντός ημερών έως και μερικών εβδομάδων μετά την **πλάσμαφαίρεση** και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συσχέτιζόμενης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). **Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαριακών λοιμώξεων** Άλλες ευκαριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση του TYSABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατασταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική συννοσηρότητα. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρότητες δεν μπορεί να αποκλειστεί από τα παρόντος. Ευκαριακές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Το TYSABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλιτίδας και μηνιγγιτίδας που προκύπτουν από τον ιό του απλού έρπητα και τον ιό ανεμοβλογιάς-ζosterία. Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λαμβάνουν TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα. Η οξεία αμφιβληστροειδική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κερανοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβληστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζosterία). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται TYSABRI και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ορθολογικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική όξηση, ευρύθηρα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβληστροειδούς για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του TYSABRI σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνταγογραφούμενες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI (βλ. οποιεσδήποτε πληροφορίες που συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TYSABRI. Αν υπάρχει υπόνοια ευκαριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TYSABRI θα πρέπει να διακοπεί έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει TYSABRI αναπτύξει ευκαριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαιδευτική καθοδήγηση** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφήσουν το TYSABRI πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενημέρωτοι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TYSABRI και να τους εφοδιάζουν με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με το TYSABRI. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλεύονται τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερασυναίσθηση). **Υπερασυναίσθηση** Αντιδράσεις υπερασυναίσθησης έχουν συσχετιστεί με το TYSABRI, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέχρι 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της. Ο κίνδυνος υπερασυναίσθησης ήταν μεγαλύτερος με τις αρχικές εγχύσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεκτήθηκαν στο TYSABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερασυναίσθησης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορηγούμενη έγχυση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερασυναίσθησης. Διακινείται η χορήγηση του TYSABRI και ξεκινάει την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερασυναίσθησης. Σε ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση υπερασυναίσθησης θα πρέπει να διακοπεί οριστικά η θεραπεία με το TYSABRI. **Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με το TYSABRI ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαριακών λοιμώξεων, και αντιενδεδίνονται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για την ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραζοχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συζητήθηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραζοχρόνιας χορήγησης κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TYSABRI. **Προηγούμενη αγωγή ή ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συνεχόμενα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI, βλ. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML). Θα πρέπει να γίνεται προσοχή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επαναρρόση του φυσιολογικού της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίζουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκαταστολής πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε TYSABRI, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος μισμίας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί μια πρόσθετη ανοσολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανεργροποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων) πριν από την έναρξη του TYSABRI για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίσταται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (δηλ., κυτταροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλάζουν κατευθείαν από βίτα-ιντερφερόνη ή οξική γλαταμίνη σε TYSABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμμοπενία. Κατά την αλλαγή από φουμαρικό διμεθιλεστέρα, η περίοδος έκλεισης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μετά τη διακοπή της ονγκολογικής, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων

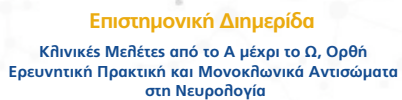
σταδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Η περιφλουνομιδία αποβάλλεται άγρυ από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της περιφλουνομιδίας από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της περιφλουνομιδίας, ή ενυδακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από περιφλουνομιδία σε TYSABRI. Η αλειμτουζουμιμότητα έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με TYSABRI μετά την αλειμτουζουμιμότητα, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. Ανοσοστοκικιότητα Παροξυσμός της νόσου ή συμβάντα που σχετίζονται με την έγχυση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται, καθώς η επεμμένουσα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση αντιστάσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκεια έκθεσης στο TYSABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερευαισθησίας κατά την επαναρρόρηση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με TYSABRI. Πρακτικά περιστατικά Σοβαρές ανόρθιμες ανεπιθύμητες ενέργειες πρακτικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι πρακτικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιατρικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της πρακτικής λειτουργίας παρουσίασαν επίδειξη της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της πρακτικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TYSABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της πρακτικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικονοούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν πρακτική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής πρακτικής βλάβης, η χορήγηση του TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται. Διακοπή της θεραπείας με TYSABRI Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ιντερφερόνη και η οξική γλατιγερή, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΣΚΠ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετη ανοσοκατασταλτική δράση. Αυτά θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτική υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλυσης του natalizumab. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. Περικετικότητα του TYSABRI σε νεύρια Το TYSABRI περιέχει 2,3 mmol (ή 52 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406 mg) νατρίου ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε διατά ελεγχόμενου νατρίου. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το TYSABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). Ανοσοποιητικές Σε μια τυχασιομημένη, ανοιχτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπάζουσα ΣΚΠ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χυμική ανοσολογική ανταπόκριση σε ανιμνηστικό εμβόλιο (τοξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μειωμένη χυμική ανοσολογική ανταπόκριση στο νεοαντιγόνο KLH (keyhole limpet haemocyanin-πν αμωκοναζόλη από πεταλίδες *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με το TYSABRI 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Ινδομυελίτις, κύηση και γαλουχία** Κύηση Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μητρό-κύησης, από περιστατικά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διεθνή βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε TYSABRI στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρό-κύησης για το TYSABRI περιλαμβάνονταν 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι εκβάσεις ήταν διαθέσιμες. Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώντων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μεζίνες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μητρο-κύησης στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη του TYSABRI. Σε περιστατικά από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν παροδική ήπια έως μέτρια θρομβοπενία και αναιμία, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε TYSABRI κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Συνεπώς, συνιστάται να νεογνά γυναικών που εκτίθενται στο φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια του τρίτου τμήνου της εγκυμοσύνης να παρακολουθούνται για πιθανές αιματολογικές ανωμαλίες. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το TYSABRI, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν. Κατά την αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του TYSABRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και η πιθανή επίσπαρση της ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. Θηλασμός Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI. Γονιμότητα Μείωση της γονιμότητας των θηλών ιδιικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερβάναν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον ασήατο ότι το natalizumab θα επηρεάσει τις επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μέγιστη συστώμενη δόση. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του TYSABRI στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένης της ζύλης που έχει αναφερθεί συχνά, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει να συμβουλεύονται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι αυτή να υποχωρήσει. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σύννομη του πορώς ασφαλείας Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%). Η υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας όταν το natalizumab χορηγείται στη συστώμενη δόση, αναφέρθηκαν ως ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγος σχετιζόμενα με την έγχυση. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το natalizumab με επίπτωση κατά 0,5% μεγαλύτερη από εκείνη που αναφέρθηκε με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τους προτιμώμενους όρους της συνήθης MedDRA σύμφωνα με την κύρια κατηγορία οργάνου συστήματος της MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA | Ανεπιθύμητη ενέργεια                           | Κατηγορία συχνότητας |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|
| Λοιμώξεις και παραιοτώσεις                                     | Ουρολοιμώξη                                    | Συχνές               |
|                                                                | Ρινοφωγγίτιδα                                  | Συχνές               |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                       | Κνίδωση                                        | Συχνές               |
|                                                                | Υπερευαισθησία                                 | Οχι συχνές           |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                             | Κεφαλαλγία                                     | Συχνές               |
|                                                                | Ζάλη                                           | Συχνές               |
|                                                                | Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) | Οχι συχνές           |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                  | Έμετος                                         | Συχνές               |
|                                                                | Ναυτία                                         | Συχνές               |

|                                                                  |           |        |
|------------------------------------------------------------------|-----------|--------|
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Αρθραλγία | Συχνές |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της όδου χορήγησης            | Ρίγη      | Συχνές |
|                                                                  | Πυρεξία   | Συχνές |
|                                                                  | Κόπωση    | Συχνές |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών *Αντιδράσεις στην έγχυση* Σε ελεγχόμενες διειστικές κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, ορίστηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με την έγχυση μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από την ολοκλήρωσή της. Αυτές συνέβησαν σε 23,1% των ασθενών με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 18,7%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονταν πιο συχνά με το natalizumab από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονταν *ζάλη*, ναυτία, κνίδωση και ρίγη. *Αντιδράσεις υπερευαισθησίας* Σε διειστικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν TYSABRI. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονταν συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρας μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες σημειώθηκαν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπέρταση, θορακικό άλγος, θορακική δυσφορία, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, επιπλέον πιο συνηθισμένων συμπτωμάτων όπως εξάνθημα και κνίδωση. *Δυσσυχνητικότητα* Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανεπιθύμηταν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Επιπλέον αντι-natalizumab αντισώματα (μια θετική εξέταση) που αναφέρεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανεπιθύμηταν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η εμπειρία παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίστηκαν με την έγχυση και με την εμπειρία παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονταν ρίγη, ναυτία, έμετος και *έξαψη* (βλ. παράγραφο 4.4). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμεινόντα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμπτωμάτων σχετικών με την έγχυση, αυτά μπορούν να ανιχνευθούν να επαβεβαιωθούν με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των αντιδράσεων που σχετίστηκαν με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμεινόντα αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμεινόντα παρουσία αντισωμάτων. *Λοιμώξεις συμπτωματολογικές της PML και ευκαρυϊκές λοιμώξεις* Σε διειστικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab όσο και στους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Μια περίπτωση διάρροιας από κρυπτοσπορίδιο αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΣΚΠ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιπρόσθετων ευκαρυϊκών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν δέχονταν τη θεραπεία με natalizumab κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων και με την κατάλληλη θεραπεία υπήρξε ανάκαμψη. Σε κλινικές δοκιμές, λοιμώξεις από έρπη (ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, ιός του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν το natalizumab απ' ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων εγκαυμάτων και μηνιγγιτίδας που είχαν προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα ή τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI. Η διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI πριν από την εκδήλωση κλινικών από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν TYSABRI. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκαυμάτων). Σοβαρά περιστατικά OAN, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφότερους τους οφθαλμούς, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία με αναφέρθηκε σε αυτά τα περιστατικά περιλάμβανε αντικηβική θεραπεία και σε ορισμένες περιπτώσεις χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις PML από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από την παθητική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η PML συνήθως οδηγεί σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις JCVC GCN κατά τη διάρκεια της χρήσης του TYSABRI μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCVC GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML. *Περιστατικά* Αιφνίδια περιστατικά σοβαρών ηπιατικών ενζύμων, υπεροξολοθρεναιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). *Αναμία και αιματολογική αναμία* Σοβαρά περιστατικά αναμίας και αιματολογικής αναμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TYSABRI σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. *Κακοήθειες* Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοήθειων μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. Βλ. παράγραφο 4.3. *Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις* Σε διειστικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, η θεραπεία με το TYSABRI συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα, μονοκύτταρα, ησινοφίλια, βασεόφιλα και εμψήνια ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ησινοφίλια και βασεόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10<sup>12</sup>/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επέστρεψαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές ησινοφιλίας (αριθμός ησινοφίλων > 1.500/mm<sup>3</sup>) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διόκοιτο, τα αυξημένα επίπεδα ησινοφίλων υποχώρησαν. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΚΠ που συμπεριλήφθηκαν σε μια μετα-ανάλυση. Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σήματα ασφαλείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1. Περιστατικό ερπητικής μηνιγγιτίδας αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό PML στη μετα-ανάλυση, οστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά. *Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών* Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επηρεαζόμενους για να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) Mauritlaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Ολλανδία: 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ EU/1/06/346/001 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΕΠΑΝΕΞΕΤΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 08/2018 Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία. TIMH: Ενδεικτική Τιμή (N.T.): TYSABRI CS. SOL-INF 300MG/15ML VIAL BtX 1VIALx 15ML: 1.061,29€.

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



## This image shows a full page of white paper with ten horizontal dashed lines, typical of primary school handwriting practice paper. The lines are evenly spaced and extend across the entire width of the page. There is no text or other markings on the paper.



## Επιστημονική Διημερίδα

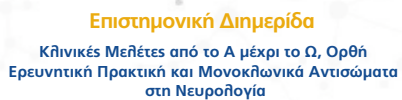
Κλινικές Μελέτες από το Α μέχρι το Ω, Ορθή  
Ερευνητική Πρακτική και Μονοκλωνικά Αντισώματα  
στη Νευρολογία



## ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

[illegible]



[illegible]









1/ημέρα   
**AUBAGIO®**  
(teriflunomide) 14mg tablets

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος που διατίθεται στο εκθετήριο της Sanofi Genzyme ή στο site [www.sanofi.gr](http://www.sanofi.gr)

**SANOFI GENZYME** 

**Υπεύθυνος Κυκλοφορίας για την Ελλάδα: Sanofi-Aventis AEBE**

Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα, Τηλ.: +30 210 90 01 600

**Υπεύθυνος Κυκλοφορίας για την Κύπρο: Sanofi-aventis Cyprus Ltd**

Χαράλαμπου Μούσκου 14, 2015 Στρόβολος – Λευκωσία, Τηλ.: +357 22 871 600