

ΑΤΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



Συνεργασία της Α' και Β' Νευρολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΙΔΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

Από την Παθογένεια στη Θεραπεία

27-28 Σεπτεμβρίου 2019

Νεότερες Εξελίξεις
στη Φαρμακολογία Νευρολογικών Νόσων

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ PRESIDENT, ΑΘΗΝΑ

Υπό την Αιγίδα



ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗΣ
ΕΚΠΑ

ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΟΥΝ 14 ΜΟΡΙΑ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
(C.M.E. CREDITS) ΑΠΟ ΤΟΝ Π.Ι.Σ.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΤΟΠΟΣ & ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Το Συνέδριο θα διεξαχθεί την **Παρασκευή 27 Σεπτεμβρίου 2019** και το **Σάββατο 28 Σεπτεμβρίου 2019**, στο ξενοδοχείο PRESIDENT (Λεωφ. Κηφισίας 43, Αθήνα, τηλ.: 210 698 9000, <https://president.gr/>).

ΕΚΘΕΣΗ

Καθ' όλη τη διάρκεια του Συνεδρίου θα λειτουργεί έκθεση φαρμακευτικών προϊόντων και υπηρεσιών.

ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

ΔΩΡΕΑΝ

Το δικαίωμα συμμετοχής περιλαμβάνει:

- Εγγραφή
- Παρακολούθηση του επιστημονικού προγράμματος
- Έντυπα και υλικό συνεδρίου
- Επίσκεψη στον εκθεσιακό χώρο
- Πιστοποιητικό παρακολούθησης (εφόσον καλυφθεί ο απαιτούμενος χρόνος παρακολούθησης).

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

Το ωράριο του προγράμματος θα τηρηθεί επακριβώς. Στους συμμετέχοντες θα δοθεί πιστοποιητικό παρακολούθησης θα δοθεί σύμφωνα με τις ισχύουσες διατάξεις (εγκύκλιος ΕΟΦ 81867/19.04.2013 & κώδικας ΣΦΕΕ σελ 25 άρθρο 19.4.2. 1/7/2017).

Οι συμμετέχοντες δύνανται να λάβουν βεβαίωση εγγραφής, εφόσον τη ζητήσουν από τη γραμματεία.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

CONGRESS WORLD Mon. IKE

Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα • Τηλ.: 210 72 10001-52, Fax: 210 72 10069
e-mail: info@congressworld.gr • <http://www.congressworld.gr>

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Σας καλωσορίζουμε στη Διημερίδα του Αττικού Ινστιτούτου Νευρολογικών Επιστημών με αντικείμενο «**Νεότερες εξελίξεις στη φαρμακολογία Νευρολογικών Νόσων**». Πρόκειται για μια διημερίδα που συνδιοργανώνεται από την Α' και τη Β' Νευρολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ. Πέρα από μέλη των δύο Κλινικών, συμμετέχουν στην εκδήλωση και εξέχοντες συνάδελφοι από άλλους φορείς. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των Νευρολογικών Νοσημάτων έχει αλλάξει άρδην τα τελευταία χρόνια, με καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις να έχουν μπει στην κλινική πράξη, ενώ η προκλινική και μεταφραστική έρευνα στον τομέα καλπάζει, και αναμένεται να οδηγήσει σε επιπλέον θεραπευτικές δυνατότητες στο εγγύς μέλλον.

Η διημερίδα φιλοδοξεί να αναδείξει τις υπάρχουσες και μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στα νευρολογικά νοσήματα, έχοντας ως βάση την κατανόηση των βασικών αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών. Στα πλαίσια αυτά, υπάρχει συμμετοχή συναδέλφων Βιολόγων και Νευρολόγων που έχουν ασχοληθεί με αυτές τις σημαντικές πτυχές της Μεταφραστικής έρευνας.

Η εκδήλωση αφορά μια πλειάδα νευρολογικών νοσημάτων, με έμφαση στις πιο συχνές νοσολογικές οντότητες τις οποίες αντιμετωπίζει ο Νευρολόγος. Σημαντικό μέρος της εκδήλωσης αποτελεί η παρουσίαση κλινικών περιστατικών από νεότερους συναδέλφους, περιστατικών που αναμένεται να αναδείξουν τα θεραπευτικά διλήμματα και τις θεραπευτικές δυνατότητες στην καθημερινή κλινική πράξη.

Ελπίζουμε η εκδήλωση να σταθεί αντάξια των προσδοκιών μας.

Με εκτίμηση,
Λεωνίδας Στεφανής
Πρόεδρος ΑΙΝΕ
Διευθυντής Α' Νευρολογικής Κλινικής
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ, Ξενοδοχείο PRESIDENT

27-28 Σεπτεμβρίου 2019

**ΗΜΕΡΙΔΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ:
ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ**

Παρασκευή 27 Σεπτεμβρίου 2019

**14.00-16.00 ΑΕΕ: ΝΕΟΤΕΡΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ.
ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ Ο ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ**

Προεδρείο: Γεώργιος Τσιβγούλης - Λεωνίδας Στεφανής

Φαρμακοκινητική-Φαρμακοδυναμική των NOACs

Κωνσταντίνος Πάντος

Κλινικές μελέτες NOACs

Αργυρώ Τουντοπούλου

Επιλογή NOAC στη δευτερογενή πρόληψη του ΙΑΕΕ
στην καθημέρα κλινική πράξη: εξατομικευμένη θεραπευτική
προσέγγιση

Κλέαρχος Ψυχογιός

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών των NOACs σε ασθενείς με ΑΕΕ

Απόστολος Σαφούρης

Παρουσίαση Περιστατικών: Εξατομικευμένη Θεραπευτική
αντιμετώπιση

**16.00-18.00 ΚΑΙΝΟΥΡΓΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ**

*Προεδρείο: Δήμος Μητσικώστας - Ευαγγελία Καραρίζου -
Χρύσα Αρβανίτη*

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ημικρανίας:

Βάση για καινοτόμες θεραπείες

Δήμος Μητσικώστας

Υπάρχουσες επιλογές στη φαρμακευτική αντιμετώπιση
της ημικρανίας

Ευαγγελία Καραρίζου

Παρασκευή 27 Σεπτεμβρίου 2019

Καινούργιες και επερχόμενες επιλογές στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ημικρανίας

Νίκος Φάκας

Παρεμβατική και device-based αντιμετώπιση της ημικρανίας

Χρύσα Αρβανίτη

Παρουσίαση Περιστατικών: Εξατομικευμένη Θεραπευτική αντιμετώπιση

18.00-18.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

18.30-20.30 ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Προεδρείο: Αναστάσιος Μπονάκης - Ανδρέας Κυρώζης

Μηχανισμοί επιληπτογέννεσης

Ανδρέας Κυρώζης

Μηχανισμοί δράσης αντιεπιληπτικών φαρμάκων

Διονύσιος Πανδής

Νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ενδείξεις-

Αποτελεσματικότητα - Εμπειρία χορήγησης

Αναστάσιος Μπονάκης

Χειρουργική αντιμετώπιση επιληψίας

Κυριάκος Γαργάνης

Παρουσίαση Περιστατικών: Εξατομικευμένη Θεραπευτική αντιμετώπιση

20.30-21.00 ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΙΣΗΓΗΣΗ

ΝΟΣΟΣ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ: Επιδημιολογικά, κλινικά και απεικονιστικά στοιχεία της νόσου στον Ελληνικό χώρο, με έμφαση στις γενετικές μορφές

Προεδρείο: Ελισσάβετ Καπάκη

Εισηγητής: Λεωνίδας Στεφανής

21.00-22.30 ΓΕΥΜΑ

Σάββατο 28 Σεπτεμβρίου 2019

09.00-11.00 ΝΟΣΟΣ ΑΛΤΣΧΑΪΜΕΡ

Προεδρείο: **Ελισσάβετ Καπάκη - Σπυρίδων Ευθυμιόπουλος**

Βασικοί παθολογικοί μηχανισμοί στη νόσο Αλτσχάιμερ

Σπυρίδων Ευθυμιόπουλος

Πολυτροπικές [multimodal] προσπάθειες αλλαγής τρόπου ζωής ως πρόληψη της άνοιας: πρόσφατες επιτυχίες και απογοητεύσεις

Νικόλαος Σκαρμέας

Υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές στη νόσο Αλτσχάιμερ: καινούργια δεδομένα

Γεώργιος Παρασκευάς

Κλινικές μελέτες σε εξέλιξη στη νόσο Αλτσχάιμερ

Σωκράτης Παπαγεωργίου

Παρουσίαση Περιστατικών: Εξατομικευμένη Θεραπευτική αντιμετώπιση

11.00-11.15 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

11.15-13.15 ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΣΜΟΣ

Προεδρείο: **Λεωνίδας Στεφανής – Σωκράτης Παπαγεωργίου**

Παθογένεια Νόσου Πάρκινσον: Κλειδί για την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών

Λεωνίδας Στεφανής

Νεότερα φάρμακα για την αντιμετώπιση της πρώιμης νόσου Πάρκινσον

Κωνσταντίνος Πόταγας

Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση της προχωρημένης νόσου Πάρκινσον

Μαρία Μπόζη

Παρούσα πρακτική αντιμετώπισης και Κλινικές μελέτες σε εξέλιξη στα άτυπα Παρκινσονικά σύνδρομα

Μαρία Σταμέλου

Παρουσίαση Περιστατικών: Εξατομικευμένη Θεραπευτική αντιμετώπιση

13.15-14.30 ΓΕΥΜΑ

14.30-15.00 ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΙΣΗΓΗΣΗ: Ενδοφλέβια θρομβόλυση στο Ισχαιμικό ΑΕΕ στην Ελληνική πραγματικότητα: πρόσφατα επιτεύγματα & μελλοντικές προκλήσεις

Προεδρείο: **Κωνσταντίνος Βουμβουράκης**

Εισηγητής: **Γεώργιος Τσιβγούλης**

Σάββατο 28 Σεπτεμβρίου 2019

15.00-17.00 ΦΑΣΜΑ ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ-ΠΛΑΓΙΑΣ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Προεδρείο: **Ελευθέριος Σταμπουλής – Ελισσάβετ Καπάκη**

Μοριακή και γενετική βάση του φάσματος FTD/ALS

Ελισσάβετ Καπάκη

Κλινικά Σύνδρομα NKN, συμπεριλαμβανομένων σπανίων μορφών

Μιχαήλ Ρέντζος

Κλινικά Σύνδρομα και Βιολογικοί δείκτες ΜΚΑ

Γεώργιος Παρασκευάς

Παρούσες και μελλοντικές προοπτικές για θεραπευτική αντιμετώπιση του φάσματος FTD/ALS

Σωκράτης Παπαγεωργίου

Παρουσίαση Περιστατικών: Εξατομικευμένη Θεραπευτική αντιμετώπιση

17.00-17.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

17.30-19.30 ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Προεδρείο: **Κωνσταντίνος Κυλιντηρέας - Κωνσταντίνος Βουμβουράκης**

Παθοφυσιολογική Βάση ΣΚΠ

A pathophysiological basis of multiple sclerosis

Leslie Probert

Νοσοτροποποιητικές Θεραπείες. Μηχανισμοί δράσης και σχέση οφέλους/βλάβης

Κωνσταντίνος Βουμβουράκης

Θεραπείες μορφών ΣΚΠ με υψηλή ενεργότητα.

Μηχανισμοί δράσης και σχέση οφέλους/βλάβης

Κωνσταντίνος Κυλιντηρέας

Στοχεύοντας στην Αξονική Εκφύλιση. Παρούσες και Μελλοντικές φαρμακευτικές προοπτικές

Νικόλαος Γρηγοριάδης

Παρουσίαση Περιστατικών: Εξατομικευμένη αντιμετώπιση

19.30 ΛΗΞΗ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑΣ

Levodopa+ Carbidopa+ Entacapone/Mylan



ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ της Mylan...

- ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ από Algorithme Pharma Canada
- Ποιοτική απελευθέρωση από Ευρωπαϊκό Κέντρο Ποιοτικού Ελέγχου (Mylan Hungary Kft - HU)
- Η προσιτή* εναλλακτική πρόταση συνδυασμού Levodopa+Carbidopa+Entacapone από τη Mylan



**Σημαντική
εξοικονόμηση
για τον
ασθενή****

* Μικρότερο ποσό συμμετοχής ασθενή/οικογένεια έναντι του φαρμάκου αναφοράς.

**Η εξοικονόμηση προκύπτει από τη σύγκριση του ποσού συμμετοχής ασθενούς με το φάρμακο της Mylan έναντι του ποσού συμμετοχής του με το αντίστοιχο πρωτότυπο φάρμακο.

Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία - Υπουργική Απόφαση ΔΥΤ3(α)/32221(ΦΕΚ 10498/29-04-2013) και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ. Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ θυγατρική της **Mylan Inc.**
Αγ. Δημητρίου 63 • 174 56 Άλιμος • Τηλ.: 210 99.36.410

A-01703



Mylan

Better Health
for a Better World

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

Probert Leslie

Ph.D, Head of Department of Immunology, Head of Laboratory of Molecular Genetics, Hellenic Pasteur Institute, Athens

Αρβανίτη Χρύσα

MD, PhD Διευθύντρια ΕΣΥ, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Βουμβουράκης Κωνσταντίνος

Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας, Διευθυντής Β' Νευρολογικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Γαργάνης Κυριάκος

Νευρολόγος, Διευθυντής Μονάδας Επιληψίας, Κλινική «Άγιος Λουκάς»

Γρηγοριάδης Νικόλαος

Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Διευθυντής της Β' Νευρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Γ.Π.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Πρόεδρος ΕΝΕ

Ευθυμίουπουλος Σπυρίδων

Καθηγητής Νευροβιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Τομέας Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου, Ε.Κ.Π.Α.

Καπάκη Ελισσάβετ

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

Καραρίζου Ευαγγελία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας - Νευρομυοπαθολογίας, Ε.Κ.Π.Α., «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο

Κυλιντηρέας Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α.

Κυρώζης Ανδρέας

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

Μητσικώστας Δήμος

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α., Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρίας Κεφαλαλγίας

Μπόζη Μαρία

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Ψ.Ν.Α. και Συνεργάτης Β' Νευρολογικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α.

Μπονάκης Αναστάσιος

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α., Β' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Πανδής Διονύσιος

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο

Πάντος Κωνσταντίνος

Καθηγητής Φαρμακολογίας - Διευθυντής Εργαστηρίου Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Παπαγεωργίου Σωκράτης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας - Νευροψυχολογίας, Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Παρασκευάς Γεώργιος

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α.

Πόταγας Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροψυχολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Α' Νευρολογική Κλινική, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο

Ρέντζος Μιχαήλ

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Σαφούρης Απόστολος

Νευρολόγος, Επιμελητής Μονάδας ΑΕΕ, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Σκαρμέας Νικόλαος

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

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

Σταμέλου Μαρία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστήμιο Marburg, Γερμανία,
Υπεύθυνη Τμήματος Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών, Νοσοκομείο
«Υγεία», Ακαδημαϊκή Υπότροφο, Α' Νευρολογική Κλινική Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Σταμπουλής Ελευθέριος

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Στεφανής Λεωνίδας

Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροβιολογίας, Διευθυντής Α' Νευρολογικής
Κλινικής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Τουντοπούλου Αργυρώ

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αιγινήτειο»
Νοσοκομείο, Αθήνα

Τσιβγούλης Γεώργιος

Καθηγητής Νευρολογίας, Β' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α.

Φάκας Νικόλαος

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α., Ειδικός Γραμματέας Ελληνικής
Εταιρείας Κεφαλαλγίας

Ψυχογιός Κλέαρχος

Νευρολόγος, Επιμελητής ΜΑΦ αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων
Νοσοκομείου «Metropolitan», Αθήνα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε θερμά τις παρακάτω εταιρείες
για την υποστήριξη της εκδήλωσης

abbvie

 **Boehringer
Ingelheim**

 **GENESIS**
pharma

 **innovis**
Future health today

 **ITF Hellas**
Pharmaceuticals

 **Lavipharm**

Medtronic
Further, Together

MERCK

 **Mylan**
Better Health
for a Better World

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

 **Roche**

SANOFI GENZYME 

Specifar
A Teva Company

 Inspired by **patients**.
Driven by **science**.

Covolos[®]

Donepezil Hydrochloride



Μηνιαία συσκευασία

5mg x 30tabs

10mg x 30tabs



Lavipharm



Nicky,
Living well with
Medtronic DBS
therapy for
Parkinson's
Disease

MEDTRONIC DBS -
MAKE SURE YOUR
DECISION TODAY
**PROTECTS YOUR
PATIENTS' FUTURE**

THE WORLD'S 1ST AND ONLY
DBS PORTFOLIO FOR FULL BODY MRI
CONDITIONALLY SAFE SCANS*

* For a listing of indications, contraindications, precautions, MRI compatibility of specific Activa® devices, MRI conditional labelling, warnings and potential adverse events, please refer to the instructions for use.

Medtronic Hellas S.A.

24, Kifisias Ave. (building B), GR 151 25 Marousi, Athens - Greece
tel: +30 210.677.9099, fax: +30 210.677.9399, www.medtronic.com

Medtronic
Further. Together



1/ημέρα
AUBAGIO[®]
(teriflunomide) 14 mg tablets

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
Αθαλάσσης 91, 2012 Στρόβολος, Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ.: +357 22 871 600

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ LEBER (LHON)

Μια σπάνια κληρονομική πάθηση που προκαλεί αιφνίδια απώλεια της όρασης

> Τι είναι η LHON;



Σπάνια Κληρονομική Μιτοχονδριακή νόσος^{1,2} που οφείλεται σε μεταλλάξεις στα μιτοχόνδρια. Προκαλείται ατροφία του οπτικού νεύρου που οδηγεί σε αιφνίδια απώλεια όρασης.

> Πότε εμφανίζεται η LHON;

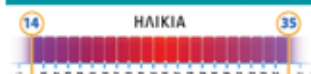
Εμφανίζεται στην εφηβική ηλικία ή νεαρή ενήλικη ζωή (14-35 ετών),⁴ σε μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες.^{1,2}

Έχει επιπολασμό 2 άτομα / 100.000 πληθυσμού.^{1,3}

> Πώς επηρεάζεται η όραση στα άτομα που έχουν LHON;

Παρουσιάζεται με **αιφνίδια απώλεια όρασης** στο κέντρο του οπτικού πεδίου (κεντρικά σκοτώματα) ενώ η περιφερική όραση μπορεί να παραμένει.^{4,6,7}
Το 80% των ατόμων με LHON έχουν μειωμένη όραση στα όρια της νομικής τύφλωσης.^{1,3,5}

> Πότε υποπτευόμαστε την LHON;^{1,2,6,7}



Όταν νοσήσει έφηβος ή νεαρός ενήλικας χωρίς προηγούμενα οφθαλμολογικά προβλήματα



Όταν ελαττώνεται η όραση ξαφνικά από τον ένα οφθαλμό, χωρίς εμφανή αιτία και χωρίς πόνο



Όταν η απώλεια όρασης επηρεάζει και τους δύο οφθαλμούς



Υπάρχουν και άλλα άτομα με παρόμοιο ιστορικό στο οικογενειακό περιβάλλον



Όταν από τον οφθαλμίατρο υπάρχει η περιγραφή «οπτική ατροφία» ή «ατροφία του οπτικού νεύρου» ή «οπτική νευροπάθεια» χωρίς να υπάρχει συγκεκριμένη διάγνωση

> Πώς γίνεται η διάγνωση της LHON;



- Έλεγχος της οπτικής λειτουργίας με τις απαραίτητες οφθαλμολογικές εξετάσεις.
- Γενετικός έλεγχος για την ύπαρξη μετάλλαξης στο μιτοχονδριακό DNA, με τη λήψη αίματος.

Βιβλιογραφία

1. Masciullo B et al. Eur J Ophthalmol. 2012; 22:461–5. 2. Fraser JA et al. Surv Ophthalmol 2010;55:299–334. 3. Sadun AA et al. Expert Rev Ophthalmol. 2012; 7:251–9. 4. Heitz FD et al. PLoS One. 2012;7:e45182. 5. Yu-Wai-Man P et al. Prog Retin Eye Res. 2011; 30:81–114. 6. Meyerson C. et al. Clin Ophthalmol. 2015; 9:1166–1176. 7. Newman NJ. Nat. Rev Neurol. 2012; 8: 545–556.

LHON-K01-0718

Για **όλους**

τους ασθενείς με
Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση...

Teglutik®

Ριλουζόλη πόσιμο εναιώρημα 5mg/ml

Ασφάλεια κατά τη λήψη

σε **κάθε** στάδιο

Ακρίβεια στη δοσολογία

Αυξάνει τη συμμόρφωση των ασθενών

Παρατείνει την παραμονή στη θεραπεία

Μειώνει το φόρτο των φροντιστών

Βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών



Συνιστώμενη Δοσολογία¹

10ml εναιωρήματος
x2 φορές την ΗΜΕΡΑ

**ΜΟΝΑΔΙΚΗ &
ΚΑΙΝΟΤΟΜΟΣ**
φαρμακοτεχνική
μορφή¹²



Τρόπος διάθεσης: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ ΑΠΟ ΕΙΔΙΚΟ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.
Α.Τ.: TEGGLUTIK ORAL SUSP 5MG/ML 8Tx1 Bottle x 300 ml 97,54 €.

Βιβλιογραφίες: 1. ΠΟΠ. 2. CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS).
<http://www.aemps.gob.es/cima/chasTecnica.do?metodo=buscar>. Consultado Mayo 2014.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Π.Χ.Π. που διατίθεται από την ITF Hellas A.E.

ITF Hellas
Pharmaceuticals

Αρεώς 103 & Αγ. Τριόδος 36, Τ.Κ.: 175 62, Π. Φάληρο, Τηλ.: 210 9373330,
Φαξ: 210 9373339, e-mail: info@italfarmaco.gr, www.italfarmaco.gr.

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

ADVT/19-2019/TEG

TECFIDERA

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΤΗΣ ΑΞΙΖΕΙ



 **Tecfidera**
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

**ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΥΡΙΟ
ΣΗΜΕΡΑ**

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος TECFIDERA: Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαθλείουσα πολλαπλή σκλήρυνση

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 19-21 του εντύπου. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

 **Biogen**

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

 **GENESIS**
pharma

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο. Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Πράσινα και άσπρα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg», που περιέχουν μικροδισκία. Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Πράσινα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg», που περιέχουν μικροδισκία. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δοσολογία Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν ένας ασθενής παραλείπει μια δόση, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση. Ο ασθενής μπορεί να πάρει τη δόση που παρέλειψε μόνο εάν αφήσει μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ των δόσεων. Διαφορετικά ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίσεων και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίαση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). **Ειδικά ήπιου μορφής Ηπαικυσμού** Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτό ανταποκρίνεται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστηνικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους. **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρική ήπιου μορφής Ηπαικυσμού** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα δεδομένα προέρχουν περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. **Τρόπος χορήγησης** Για χρήση από τον στόματός. Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διασπάζεται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να ροσάεται, καθώς η εντερική επικάλυψη των μικροδισκίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστηνική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις** Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλτεστέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων της αύξησης των ηπατικών ενζύμων [≥ 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)] και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης (≥ 2 ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλτεστέρα. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι άμεσος, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμυντοαντανακλαστικών στον ορό [π.χ. αμυντοαντανακλαστική των αλβανίων (ALT), ασπартική αμυντοαντανακλαστική (AST)] και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρατεταμένη λεμφopenία (βλ. παράγραφο 4.8). Ο φουμαρικός διμεθυλτεστέρας δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ που επιμένουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί κατόπιν αυτών των ασθενών στο πλαίσιο των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. **Οι κλινικοί παράγοντες**, ο αξιολόγηση των εργαστηριακών και αιματολογικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρά την παραμονή του αριθμού των λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$, συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υποσημείωση που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και απουσία αναληθικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Θα πρέπει να αξιολογείται η σχέση οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $<0,8 \times 10^9/l$ για περισσότερο από έξι μήνες. **Μαγνητική τομογραφία (MRI)** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσος μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. **Προϊούσα πολυστρωματική λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)** Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με τον φουμαρικό διμεθυλτεστέρα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφopenίας. Η PML είναι μια εκφυλιστική βλάβη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκληθεί σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοιμώξεων από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφopenίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισωμάτων κατά τον JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλτεστέρα. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά τον JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοιμώξεως από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλώνει της PML, η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να αναστέλλεται και χρειάζεται να πραγματοποιούνται κατάλληλες διαγνωστικές εξιστορήσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στα μία ή δύο άκρα ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. **Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιήσιμες θεραπείες** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιήσιμες της νόσου σε Tecfidera. Η συνεισφορά προηγούμενων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλτεστέρα δεν είναι γνωστή. Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιήσιμη της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσιας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προοδευτική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλταυράμης. **Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). **Σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ερυθρίαση** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίαση, αυτή ήταν ήπια ή μέτρια σοβαρότητας. Δεδομένα από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με τον φουμαρικό διμεθυλτεστέρα ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσοαδραστεί από προσταγλανδίνες. Ένας βραχύς κύκλος ημίσιας ζωής με 75 mg ακετυλσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι επωφελής σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτή ερυθρίαση (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, μειώθηκε η εμφάνιση και η σοβαρότητα της ερυθρίασης για το διάστημα της περιόδου χορήγησης δόσης. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλτεστέρα παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίασης, τα οποία ήταν πιθανόν ανεπιθύμητες υπερευαίσθησης ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συνταγογραφούντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίασης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). **Αναφυλακτικές αντιδράσεις** Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων μετά τη χορήγηση του Tecfidera μετά την κυκλοφορία των προϊόντων στην αγορά. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, οίδημα, υπόταση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα ή κνίδωση. Ο μηχανισμός επαγωγής της αναφυλαξίας από τον φουμαρικό διμεθυλτεστέρα δεν είναι γνωστός. Αντιδράσεις γενικά εμφανίζονται μετά την πρώτη δόση, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν οποιοδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να διακόψουν το Tecfidera και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8). **Λοιμώξεις** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Ωστόσο, λόγω των ανοσοτροποποιήσιμων ιδιοτήτων του Tecfidera, εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων). Δεν

παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,8x10⁹/l ή <0,5x10⁹/l (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμπopenίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της PML (βλ. παράγραφο 4.4 υποπάργραφο PML). **Ένταξη της θεραπείας** Η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να ξεκινά σταδιακά προκειμένου να μειωθεί η εμφάνιση ερυθρίσας και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολίπαλη σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφρέδιου κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετικά αύξηση των λοιμώξεων. Η συγχρόνηση με ζώντων εμβολίων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολίπαλη σκλήρυνση, οι ασθενείς υπό αγωγή με Tecfidera 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n=38) ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n=33), ανέπτυξαν μια συγκρίσιμη ανοσολογική απόκριση (που ορίζεται ως αύξηση ≥2 φορές από τον τίτλο πριν και μετά τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετάνου (αναμνηστικός εμβολιασμός) και σε ένα συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγιτιοκοκκικού οροσμάδας C (νεοαντιγόνο). Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη συζευγμένου 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου πνευμονιόκοκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο από το T-κύτταρο) ποίκιλλε σε αμφοτέρω τις ομάδες θεραπείας. Θετική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση ≥4 φορές στον τίτλο αντισωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερα άτομα σε αμφοτέρω τις ομάδες θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετάνου και τον πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριτικό ορότυπου 3 υπέρ της ομάδας της μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγωγών του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήδη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολίπαλη σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1a και οξική γλιταμίνη, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Στοιχεία από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με το Tecfidera ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαβείται από προσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελόντων, η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμο) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, που χορηγούνταν 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 συγχρόνηση με Tecfidera σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολίπαλη Σκλήρυνση. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια (> 4 εβδομάδων) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παράγραφους 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή ήλθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πρωτεϊνουρία βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.4). Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις. Η κατανάλωση μέτρων ποσοτήτων οισιοπενίας δεν μετέβαλε την έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) θα πρέπει να αποφεύγεται για μια ώρα από τη λήψη του Tecfidera, καθώς το οινόπνευμα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. *In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχρόνηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος (νοργεστιμάτη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετικά μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους. **Παιδιατρικές πληροφορίες** Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισυλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνέντα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Tecfidera δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, αλλά καμία επίδραση που δυνητικά επηρεάζει αυτή την ικανότητα δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε κλινικές μελέτες. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνοψη των προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση ≥10%) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν η ερυθρίαση και η γαστρεντερικά συμπτώματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμπτώματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι 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 γαστρεντερικά συμπτώματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολουθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 3.588 ανθρώπινο-έτη. Περίπου 1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερα από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. **Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera έναντα ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κύριες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνολικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνολική έκθεση ίση με 2.371 ανθρώπινο-έτη. Οι συχνότητες που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα βλάβονται σε 769 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera 240 mg, δύο φορές την ημέρα, και 771 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες 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 (≥1/10) - Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) - Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) - Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) - Πολύ σπάνιες (<1/10.000) - Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) ¹	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
	Θρομβοπενία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλαξία ¹	Μη γνωστές
	Δύσπνοια ¹	Μη γνωστές
	Υπόξια ¹	Μη γνωστές
	Υποτασία ¹	Μη γνωστές
	Αγγειοοίδημα ¹	Μη γνωστές
	Αίθσση καύσου	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ερυθρίαση	Πολύ συχνές
	Εξάψεις	Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητα αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή του γαστρεντερικού	Συχνές
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές
	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη ¹	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
	Αίσθηση θερμότητας	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Μέτρηση κετονών στα ούρα	Πολύ συχνές
	Λευκωματίνη ούρων θετική	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις		

¹ Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν μόνο από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Περιγραφή επιδεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Ερυθρίωση Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίωσης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera εικονικό φάρμακο με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίωση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίωση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίωσης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίωση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίωση, η πλειονότητα παρουσίασε συμπτώματα ερυθρίωσης που ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχθηκαν λόγω ερυθρίωσης. Σοβαρή ερυθρίωση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφους 4.2, 4.4 και 4.5). **Γαστρεντερικές** Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβαμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχθηκαν λόγω των γαστρεντερικών συμβαμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). **Ηπατική λειτουργία** Βάσει δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών εμφάνισε τιμές <3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση των ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Οι διακυβάνσεις λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονα αυξήσεις της ολικής χοληστερίνης κατά >2 φορές από το ULN. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονα αυξήσεις της ολικής χοληστερίνης κατά >2 φορές από το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. **Λεμφοπενία** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο δι-στάση του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,5 x 10⁹/l σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2 x 10⁹/l σε 1 ασθενή οι οποίες είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμό λεμφοκυττάρων ≥0,5x10⁹/l και <0,8x10⁹/l για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμό λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτή την ομάδα, ο αριθμός λεμφοκυττάρων στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρέμεινε <0,5x10⁹/l με συνεχιζόμενη θεραπεία. Παρουσιάστη-κε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). **Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές. Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των πωσινοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια του Tecfidera σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Σε μια μικρή, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενη από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμός ασφάλειας, n=22), το προφίλ ασφάλειας φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **ΕΛΛΑΔΑ:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποδοχής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Ολλανδία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002, EU/1/13/837/003, **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Σεπτεμβρίου 2018 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 02/2019 Λεπτομέρεις πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΙΜΗ** Ενδεικτική (N.T.): TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP BTx14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP BTx56: 767,95€ **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακο-λούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής

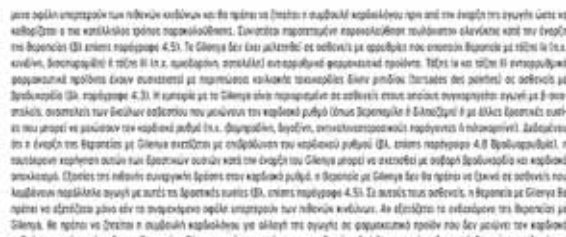
Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Ανοήστε
ΟΑΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΑΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την “ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ”

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: MAVENCLAD® 10 MG ΔΣΚΙΑ: 2. **ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg κλαδριβίνης. Εκδόχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 64 mg σοφρβιτρίνης. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Δισκία. Λευκά, στρογγυλά, αμφιράκια διαμέτρου 8,5 mm, με χαρμηνή την ένδειξη "C" στη μία πλευρά και "10" στην άλλη πλευρά. 4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το MAVENCLAD® ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υψηλή ενεργή υποτροπή/ανάσχεση πολλαπλής σκληρότητας (ΠΣ) όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ενεργή χρόνια λοίμωξη (φυματίωση ή ηπατίτιδα). Εναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λαμβάνουν από το παρόντος αναστατοειδή ή μυελοκατασταλτική θεραπεία. Ενεργή κακοήθεια. Μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min). Κύηση και γαλουχία. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Αμυγδαλογική παρακολούθηση: Ο τρόπος δράσης της κλαδριβίνης συνδέεται στενά με μια μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων. Η επίδραση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων είναι δόσοεξαρτημένη. Μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων, στον αριθμό των ερυθρίων, στην αιματοκρίτη, στην αιμοσφαιρίνη ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές παρατηρήθηκαν επίσης στις κλινικές μελέτες, αν και αυτές οι παράμετροι συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Πρόσθετες αμυγδαλογικές ανιχνεύσιμες ενέργειες μπορούν να αναμένονται εάν η κλαδριβίνη χορηγηθεί πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αμυγδαλογικό προφίλ. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® • κατά το έτος 1, πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® • κατά το έτος 2, 2 και • 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε έτος θεραπείας. Εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι κάτω από 500 κύτταρα/mm³, θα πρέπει να παρακολουθείται ενεργά μέχρι οι τιμές να αυξηθούν ξανά. Για τις αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία με βάση τους αριθμούς λεμφοκυττάρων του ασθενούς και την υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παρακάτω. Λοιμώξεις: Η κλαδριβίνη μπορεί να μειώσει την ανοσολογική άμυνα του οργανισμού και ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα λοιμώξεων. Η λοίμωξη με HIV, η ενεργή φυματίωση και η ενεργή ηπατίτιδα πρέπει να αποκλειστούν πριν την έναρξη της κλαδριβίνης. Λαμβάνοντας λοιμώξεις μπορεί να ενεργοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης ή της ηπατίτιδας. Συνεπώς, συνιστάται διαλογή των ασθενών για λαθύνουσες λοιμώξεις, ιδίως φυματίωση και ηπατίτιδα Β και C, πριν από την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 1 και το έτος 2. Η έναρξη του MAVENCLAD® θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η λοίμωξη να έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς. Μα καθυστέρηση πριν την έναρξη της κλαδριβίνης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται σε ασθενείς με έτος 1 λοίμωξη με λοίμωξη να ελεγχθεί πλήρως. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή για ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό έκθεσης στον ιό ανεμευλογιάς-ζωστήρα (varicella-zoster). Συνιστάται εμβολιασμός των αρνητικών για αντισώματα ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη. Η έναρξη της θεραπείας με MAVENCLAD® πρέπει να καθυστερήσει για 4 έως 6 εβδομάδες μετά να μπορεί να λάβει χώρα η πλήρης δράση του εμβολίου. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα αυξήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαδριβίνη. Εάν οι αριθμοί λεμφοκυττάρων πέσουν κάτω από 200 κύτταρα/mm³, θα πρέπει να εξετάζεται προφύλαξη κατά του έρπητα σύμφωνα με την τοπική τυπική πρακτική κατά τη χρονική διάρκεια της λεμφοπενίας βαθμού 4. Οι ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων κάτω από 500 κύτταρα/mm³ πρέπει να παρακολουθούνται ενεργά για σημεία και συμπτώματα που υποδεικνύουν λοιμώξεις, ιδίως έρπητα ζωστήρα. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων σημείων και συμπτωμάτων, θα πρέπει να αρχίσει αντιλοιμώδης αγωγή όπως ενδείκνυται κλινικά. Μπορεί να εξεταστεί η διακοπή ή η καθυστέρηση του MAVENCLAD® μέχρι την κατάλληλη αντιμετώπιση της λοίμωξης. Περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν αναφερθεί για την παρεντερική κλαδριβίνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για λευχαιμία τριγώνων κυττάρων με διαφορετική θεραπευτική αγωγή. Στη βάση δεδομένων κλινικών μελετών της κλαδριβίνης στην ΠΣ (1.976 ασθενείς, 8.650 έτη ασθενών) δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση PML. Ωστόσο, θα πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία (MRI) πριν την έναρξη του MAVENCLAD® (αυτήνως εντός 3 μηνών). Κακοήθειες: Στις κλινικές μελέτες, συμβάντα κακοήγησης παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κλαδριβίνη σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΠΣ με ενεργές κακοήθειες (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να διενεργείται ατομική αξιολόγηση σφάλους-κινδύνου πριν την έναρξη του MAVENCLAD® σε ασθενείς με προηγούμενη κακοήθεια. Θα πρέπει να υποδεικνύονται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD® να ακολουθούν τις τυπικές καταθυνητικές οδηγίες προσηυπηματικού ελέγχου για καρκίνο. Αντιαιμολυτική: Πριν την έναρξη της θεραπείας τόσο κατά το έτος 1 όσο και κατά το έτος 2, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που θα μπορούσαν δυνητικά να τεκνοποιήσουν οφείλουν να ενημερωθούν σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποτρέπουν την εγκυμοσύνη μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφευχθούν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Μεταγωγικές αμέλειες: Σε ασθενείς που απαιτούν μετάγγιση αίματος, συνιστάται η αποκλιθάση των κυτταρικών συστατικών αίματος πριν από τη χορήγηση για την αποφυγή αντίδρασης τύπου "μοσχεύματος έναντι ξενιστή" (graft-versus-host disease) σχετιζόμενη με τη μετάγγιση. Συνιστάται η συνεργασία με αιματολόγο. Αλλανξί προς και από τη θεραπεία με κλαδριβίνη: Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ανοσοτροποποιητική ή ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική προϊόντα ο τρόπος δράσης και η διάρκεια επίδρασης του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD®. Μα δυνητική πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα θα πρέπει επίσης να εξετάζεται όταν χρησιμοποιούνται τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα μετά τη θεραπεία με MAVENCLAD®. Κατά την αλλαγή από ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν κατά της ΠΣ, πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία κατά την έναρξη (βλ. υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παραπάνω). Ηπατική δυσλειτουργία: Αν και η υποβιταμίνωση της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδριβίνης θεωρείται αμελητέα, όταν η υποβιταμίνωση, η χρήση του MAVENCLAD® δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh -B6). Δυσανεμία στη φρουκτόζη: Το MAVENCLAD® περιέχει σοφρβιτρίνη. Οι ασθενείς με κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Το MAVENCLAD® περιέχει υδροχλωριούχοβεταδεξή, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία συμπλόκων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, δυνητικά οδηγώντας σε μια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας ενός τέτοιου προϊόντος (ειδικά φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλή διαλυτότητα, βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, συνιστάται η χορήγηση οποιουδήποτε άλλου από στόματος φαρμακευτικού προϊόντος να γίνεται σε απόσταση τουλάχιστον 3 ωρών από εκείνη του MAVENCLAD®, κατά τη διάρκεια του περιορισμένου αριθμού πειρών χορήγησης κλαδριβίνης. Ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα: Η έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που από το παρόντος λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική ή μυελοκατασταλτική θεραπεία με π.χ. μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφαμίδη, κοκλιοσπορίνη ή αζαθειοπρίνη, η χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών λόγω του κινδύνου πρόσθετων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παράγραφο 4.3). Μπορεί να χορηγηθεί οδία βροχολιπρωτική θεραπεία με συστηματικό κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη. Άλλα τροποποιητικά της νόσου φαρμακευτικά προϊόντα: Η χρήση του MAVENCLAD® με ιντερφερόνη βήτα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο λεμφοπενίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MAVENCLAD® σε συνδυασμό με άλλες τροποποιητικές της νόσου θεραπείες για ΠΣ δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Η ταυτόχρονη θεραπεία δεν συνιστάται. Αμυγδαλογικά φαρμακευτικά προϊόντα: Λόγω της επαγόμενης επίδρασης στην κλαδριβίνη μείωσης του αριθμού των λεμφοκυττάρων, μπορούν να αναμένονται πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες εάν η κλαδριβίνη χορηγηθεί πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αμυγδαλογικό προφίλ (π.χ. καρβαμαζεπίνη). Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η προεκτική παρακολούθηση των αμυγδαλογικών παραμέτρων. Εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού ελασθενισμού ισού: Η θεραπεία με MAVENCLAD® δεν θα πρέπει να αρχίζει εντός 4 έως 6 εβδομάδων μετά από εμβολιασμό με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού ελασθενισμού ισού λόγω του κινδύνου ενεργής λοίμωξης από το εμβόλιο. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού ελασθενισμού ισού θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη, εφόσον οι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων του ασθενούς δεν βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων. Ιατρικοί επανειστέλε μεταφορέων ENT1, CNT3 και BCRP: Στο επιβεβαιωμένο απόδοσης της κλαδριβίνης, η μόνη βιολογική κλινική σχετική οδός αλληλεπίδρασης φαίνεται να είναι η πρωτεΐνη ανιχνής του καρκίνου του μαστού (BCRP ή ABCG2). Η αναστολή του BCRP στη γαστρεντερική οδό μπορεί να αυξήσει τον από στόματος βιοδιαθεσιμότητα και τη συστηματική έκθεση της κλαδριβίνης. Γνωστοί αναστολείς BCRP, οι οποίοι μπορεί να τροποποιήσουν τις φαρμακοκINETικές ιδιότητες των υποστηρικτών BCRP κατά 20% in vivo, περιλαμβάνουν την ελτρονιβίνη. Μελέτες in vitro υποδεικνύουν ότι η κλαδριβίνη είναι υπόστρωμα των εσφοροσπαιικών νουκλεοσιδών (ENT1) και σκελετωσπαιικών νουκλεοσιδών (CNT3) πρωτεϊνών μεταφοράς. Αναλόγως, η βιοδιαθεσιμότητα, η ενδοκυτταρική κατανομή και η νεφρική απέκκριση της κλαδριβίνης μπορεί θεωρητικά να τροποποιηθούν από ισχυρούς αναστολείς μεταφορέων ENT1 και CNT3 όπως δαλαξίνη, ναφεινίνη, υποβιτρίνη, ολολοαζόλη, σουλινιδόλη ή ρεσερπίνη. Ωστόσο, οι καθυστερήσεις από την άφιξη των ενδεχόμενων τροποποιήσεων της έκθεσης της κλαδριβίνης είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Παρ' ότι η κλινική σχέση τέτοιων αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη, η συσχέτιση ισχυρών αναστολών ENT1, CNT3 ή BCRP συνιστάται να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη διαρκείας 4 έως 5 μηνών. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, πρέπει να εξεταστεί η επιλογή εναλλακτικών συγχρησιμοποιήσεων φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς, ή με ελάχιστες ιδιότητες αναστολής μεταφορέων ENT1, CNT3 ή BCRP. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, συνιστάται η μείωση της δόσης στην ελάχιστη υποεπιχειρητική δόση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αυτές τις ενώσεις, η χορήγηση σε απόσταση και η προεκτική παρακολούθηση του ασθενούς. Ιατρικοί επανειστέλε μεταφορέων BCRP και P-gp: Οι επιδόσεις επαγωγής επαγόμενων των μεταφορέων εκφορ BCRP και P-υποκυτταρικής (P-gp) στη βιοδιαθεσιμότητα και διάθεση της κλαδριβίνης δεν έχουν μελετηθεί επίσημα. Μα πιθανή μείωση της έκθεσης στην κλαδριβίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν συγχρησιμοποιούνται ιατρικοί επανειστέλε μεταφορέων BCRP (π.χ. κορτικοστεροειδή) ή P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερίκη (St. John's Wort)). Οριστικά αντιαιμολυτικά: Είναι επί το παρόντος άγνωστο εάν η κλαδριβίνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικών επιδρώσεων ορισμένων αντιαιμολυτικών. Συνεπώς, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώματα οριστικά αντιαιμολυτικά θα πρέπει να προσέχουν μια μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σε κάθε έτος θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). **4.6 Οριστικά αντιαιμολυτικά, κύηση και γαλουχία:** Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες: Πριν την έναρξη της θεραπείας τόσο κατά το έτος 1 όσο και κατά το έτος 2, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που θα μπορούσαν δυνητικά να τεκνοποιήσουν πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® κατά το έτος 1 και το 2, και να αποτρέπεται μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώματα οριστικά αντιαιμολυτικά θα πρέπει να προσέχουν μια μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σε κάθε έτος θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Οι γυναίκες που μόνον έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD® θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία. Καθώς η κλαδριβίνη παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA, θα μπορούσαν να αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμετογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφευχθούν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Κύηση: Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο με άλλες ουσίες που αναστέλλουν τη σύνθεση του DNA, η κλαδριβίνη θα μπορούσε να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3). Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η κλαδριβίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυνατότητας για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MAVENCLAD® και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.3). Γαλουχία: Στους ποντικούς, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική λειτουργία των απογόνων. Ωστόσο, επιδόσεις στους άρχες παρατηρήθηκαν στους ποντικούς και στους πιθήκους (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένου ότι η κλαδριβίνη παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA, θα μπορούσαν να αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμετογένεση. Συνεπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφευχθούν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας: Οι κλινικά πλέον σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΠΣ οι οποίοι έλαβαν κλαδριβίνη στη δεδομένη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg για 2 έτη στις κλινικές μελέτες ήταν λεμφοπενία και έρπητα ζωστήρα. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια της περιόδου λεμφοπενίας βαθμού 3 ή 4 (<500 έως 200 κύτταρα/mm³ ή <200 κύτταρα/mm³) σε σύγκριση με την περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στον παρακάτω κατάλογο προέρχονται από σκελετωσπαιικά δεδομένα από κλινικές μελέτες στην ΠΣ στις οποίες από στόματος κλαδριβίνη χρησιμοποιούνταν ως μονοθεραπεία στη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg. Η βάση δεδομένων ασφαλείας από αυτές τις μελέτες περιλαμβάνει 923 ασθενείς. Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: Πολύ συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100 έως <1/10), Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), Πολύ σπάνιες (<1/10.000), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) Λοιμώξεις και παραρτήσεις: Συχνές: Στρεπτοκοκκική έρπητα, δερματικές έρπητα ζωστήρα, Πολύ σπάνιες: Φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4). Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφοποιητικού: Πολύ συχνές: Λεμφοπενία. Συχνές: Μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Συχνές: Εξάνθημα, αλωπεκία. Περιγραφή των επιπλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, λεμφοπενία: Στις κλινικές μελέτες, 20% έως 25% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν σωρευτική δόση κλαδριβίνης 3,5 mg/kg για 2 έτη ως μονοθεραπεία ανέπτυξαν παρόμοια λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4. Λεμφοπενία βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε 2 μήνες μετά την πρώτη δόση της κλαδριβίνης σε κάθε έτος, και 11,3% των ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 3 κατά το έτος 1 και το έτος 2, 0% και 0,4% των ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 4 κατά το έτος 1 και το έτος 2). Αναμένεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανακάνθηκαν είτε σε φυσιολογικούς αριθμούς λεμφοκυττάρων είτε σε λεμφοπενία βαθμού 1 εντός 9 μηνών. Για τη μείωση του κινδύνου για σοβαρή λεμφοπενία, οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη (βλ. παράγραφο 4.4) και πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά κριτήρια για την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας με κλαδριβίνη. Κακοήθειες: Στις κλινικές μελέτες και στη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν κλαδριβίνη με σωρευτική δόση κλαδριβίνης από στόματος 3,5 mg/kg, συμβάντα κακοήγησης παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κλαδριβίνη (10 συμβάντα σε 3.414 ασθενείς-έτη [0,29 ασθενείς-έτη] σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο (3 συμβάντα σε 2.022 ασθενείς-έτη [0,15 ασθενή ανά 100 ασθενείς-έτη]) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άλλων κυκλοφορούντων φαρμακευτικών προϊόντων είναι σημαντική. Εντρέπεται η ανεγρή παρακολούθηση της σχέσης σφάλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χολαργός 155 62 Τηλέφωνο: 213 204 000 Φαξ: +30 210 6549585, Ιστοτόπος: www.efsa.gr. 7. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Μολαυία. 8. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1171212/01-006 10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Ιούλιος 2018 Λεπτομερής πληροφόρηση για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu. Τρόπος Διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά την διάρκεια της αγωγής

Mavenclad 10mg tab (1)	Mavenclad 10mg tab (4)	Mavenclad 10mg tab (6)
Ενδεικτική Λιανική Τιμή: 2.414,15€	Ενδεικτική Λιανική Τιμή: 9.562,84 €	Ενδεικτική Λιανική Τιμή: 14.694, 71 €



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

[illegible]

[illegible][illegible]

Physiology and systematics

Αγορές και αγοραστές	
Πολύ συχνά:	Όχι Παραγωγική
Συνήθως:	Εμπορικές Αγορές Βιομηχανία Γραφεία οικιακών
Οχι συχνά:	Παράγει
Μη γνωστός:	Πρόσβαση πληροφοριών λειτουργικών (PML)*** Κυριολεκτικές Αγορές**
Νεοειδήματα καλλιέργειας, κωδικοί και μη κωδικοποιημένα (αποκλειστικά κώδικας και κωδικοποιημένα)	
Συνήθως:	Βιοτεχνολογική καλλιέργεια
Μη γνωστός:	Κωδικοί καλλιέργειας***
Επίσης:	Αγορά*** Καλλιέργεια από κωδικούς απόδοσης***
Πολύ σπάνια:	Γράφει Κωδούς***
Μη γνωστός:	Καλλιέργεια Market***
Διατάξεις του συστήματος και του λειτουργικού συστήματος	
Συνήθως:	Αγοράζει Αυτοκίνητο
Οχι συχνά:	Βιομηχανία
Μη γνωστός:	Παραγωγή αλφάβητ***
Διατάξεις του συστήματος συστήματος	
Μη γνωστός:	Αντικείμενα υπολογιστή, μεταξύ των οποίων ελπίδα, κίνηση και συστήματα, με τη βοήθεια της θέσης***
Χρηματικές διατάξεις	
Συνήθως:	Κατάβληση
Οχι συχνά:	Κατάβληση έκδοσης
Διατάξεις του χρηματικού συστήματος	
Πολύ συχνά:	Κατάβληση
Συνήθως:	Σύλη Μηνιαία
Οχι συχνά:	Επιπλέον κέρδη
Επίσης:	Σύστημα απόδοσης ανατομικών επιχειρηματικών (PRES)**
Μη γνωστός:	Σύστημα υπολογιστή του νέου μετά τη διεκδίκηση της Γενικής ***
Οπτικοποιημένες διατάξεις	
Συνήθως:	Βελτιώνεται
Οχι συχνά:	Οόνομα της αγοράς κώδικας
Καταβλητικές διατάξεις	
Συνήθως:	Βιοτεχνολογία Κατανοητικές αποκλειστικές
Πολύ σπάνια:	Αποκρίση του ετήσιου Τ***
Αγοραστικές διατάξεις	
Συνήθως:	Υπόθεση

Διαταραχές του ενδοεγκεφαλικού συστήματος, του θύσου και του μισοθύσου	
Παθή συνάρτι:	Blass
Συνάρτι:	Δυσενσφα
Διαταραχές του νωτιαίου εγκεφαλικού συστήματος	
Παθή συνάρτι:	Διδόρσο
Οχι συνάρτι:	Nouria***
Διαταραχές του θύσου και του υποθύσου υπό	
Συνάρτι:	Τόζοτ Αλυσόλο Κουζόγι
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Παθή συνάρτι:	Οσορκαγία
Συνάρτι:	Μυολυγία Αρθροκλυσία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού αργήσεως	
Συνάρτι:	Εξορδόνειν
Παρακλινικές εξετάσεις	
Παθή συνάρτι:	Αυξημένη επεσώ έλγυτ (αυξημένη ALT, γ-γλουταμυλική τρανσφεράση, ασταγία εμμεταβολισμός)
Συνάρτι:	Αυξημένη τραυκακρίσιος σίματος
Οχι συνάρτι:	Μειωμένη αριθμός ερυθροκυττάρων

* Δεν αναφέρεται στα Μικτά FREENOMS, FREEDOMS II και TRANSFORMS. Η κατηγορία συνδέεται βασιστικά σε εκδόχον έλκον στην φηγκελιόλ 10.000 σελόνιν εν όλης τής κλινικής μάλτης.

** PM, και κρητισκοκλινικός ληγύλεις (σημειοληγόμενους περσιόσιους κρητισκοκλινικός μνηγιόλεις) (έχουν αναφερθεί μπότ την κυλολογία τού φαρμάκου στην σπαρτί (βλ. παρράγραφο 4.4).

*** Αυξημένης ενέγυτες τού φαρμάκου ενέ σελόλτες αναφάρτι και βλ(α)τορπία

**** Η κατηγορία συνδέεται και η εξελόλση τού κινύνου βασισμένων εν σελόλμην έλκοντ στην φηγκελιόλ 0,5 μγ ημεσσίσιους ενέ 24.000 σελόνιν εν όλης τής κλινικής μάλτης.

Παραπομπή ενδιαφερόντων συνδηλώνει ενεργειές που έχουν ως άμεσους μετρώμενους στόχους, οι οποίες συνδέονται λογικώς με τις ΠΕΕ. Για τον έλεγχό του 0,5 mg ήταν παρούσα με τη συγκεκριμένη παροχή. Έτσι, λοιπόν, η κατάσταση αναπνευστική, κυρίως βρογχική, και οι μικρότερες βλάβες εστιακής και γενικής, ήταν συνδεδεμένες με ασθενείς που λάμβαναν Γλυκερίνη. Ορισμένες παρατηρήσεις γενεαλογικής εστιακής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης βενεφικής παροχής, έχουν αποδοθεί εντός και στο έλεγχό του 0,5 mg. Μετά την εκχώρηση του παγκρέατος στην αγορά, έχουν αποδοθεί περισσότερες λοιμώξεις και σωματικές παθήσεις, όπως γενική

[illegible]

Βολατοί. Συνεπώς, έχουμε για ανίχνευση καρπών, συμπαραλαμβάνουμε τον Paq test, σύμφωνα με τη καθιερωμένη ασφαλή πρακτική. Όπως και τα υπόλοιπα ελλείπει το κληνικό μέγεθος στο σπέρμα και είναι παραδοσιακά οίλους της καρδιάς εκτός σε 0,9% των οβελών των οποίων τα συστατικά μέλη των 0,5 mg και στο 1,1% των οβελών που είναι οι υψηλότεροι δόσεις των 1,25 mg. Η κλινική ανίχνευση των καρπών παραδοσιακά μέσα στους πρώτους 3-4 μήνες της θηλαστικής. Ορισμένοι οβελές παραδοσιακά βελών είναι η μαιευτική απειλή ούτως, αλλά άλλοι δεν αντιμετωπίζονται με συνθήκη οβελολογικής εξέλιξης. Το οίλος της καρδιάς εκτός

το 2016, 36,9% των επιχειρήσεων που απασχολούν λιγότερο από 10 άτομα, 30,9% των επιχειρήσεων που απασχολούν 10-49 άτομα, 25,9% των επιχειρήσεων που απασχολούν 50-99 άτομα, 20,9% των επιχειρήσεων που απασχολούν 100-499 άτομα, 15,9% των επιχειρήσεων που απασχολούν 500-999 άτομα, 10,9% των επιχειρήσεων που απασχολούν 1000-4999 άτομα, 5,9% των επιχειρήσεων που απασχολούν 5000-9999 άτομα, 0,9% των επιχειρήσεων που απασχολούν 10000 ή περισσότερα άτομα.

ποσοστό μείωσης του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετιστεί με καλύτερη έκταση της στεφανιαίας αγγειοποίησης. Τα κλινικά μέλητρα στα εν λόγω κέντρα κρίνουν η μείωση μείωσης του καρδιακού ρυθμού διατηρείται κατά 6 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας με μείωση του μέσου καρδιακού ρυθμού κατά 12-13 παλμούς το λεπτό για 1 λίτρο Gilexy 0,5 mg. Κατά μείωση ρυθμού κάτω των 40 παλμών το λεπτό οι εν λόγω, και κάτω των 50 παλμών το λεπτό οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με Gilexy 0,5 mg, η μείωση καρδιακού ρυθμού ενδείκνυται ότι αφορά σύνολο πλάσας σε 1 λίτρο συντηγμάτων διαλύσεων. Η φαρμακοκινητική των γενικών συστατικών

[illegible]

των ασθενών με Glimeg 0,5 mg. Μισή την καλοκαίρι του παρόντος, έχουν γίνει σημαντικές αναφορές παρόμοιων, κλινικών κλινικών, λεγόμενων επεισοδίων με αυξημένη απελευθέρωση της δόσης της Glimeg παρόμοια παρακολούθηση μετά την πρώτη δόση του Glimeg. Οι ασθενείς αναφέρουν αυξημένη υπνηλία. Οι διαταραχές της ευρυχωρίας που παρατηρούνται τόσο ως κλινικά κλινικά μέθοδο όσο και μετά την καλοκαίρι δεν κατένευαν παρόμοια, συστηματικά και αναφέρονται μόνο στις πρώτες 24 ώρες και τον έλεγχο της βραδυαρρυθμίας. Παρόμοιο ή παρόμοιο ασθενείς δεν κλινικισαν κλινικά παρόμοια, ένας ασθενής με Glimeg 0,5 mg (κλινικά διαταραχών για συστηματικά

Ορισμένοι πολλοί Μόλιτς κελαιόχρωμοι αρσενικοί. Μερή του αυχενικού του στήθους, μετωπιαίως εφάπτεται όψη άφαιρη, ούρα μάλα σκούρα ποικίλης υφάσεως και ενδηχόμενα βελύκη. παρατηρήθηκαν εντός 24 ωρών και την ημερίδα τότε. Ο μαργαρίτης αυτός περιλάμβανε και συγγενεύουσες φασματικές απόψεις από κηλιδωμένους. Η συσχέτιση τέτοιων συσχετισμών με τη Γίληνα δε είναι βέβαιη. Απομύκτηση Ημετέρις τέλει κινείται μετέωρα κατά κάδας τη Γίληνα 0,5 mg συσχετισμού με μια πύλη αέρας περίπου 3 mm στη συστολή της και περίπου 1 mm στη συστολή της. Η συστολή της συστολής είναι 1 ή και στη άνω όψη της 0,5 mg συστολής. Αυτό είναι εύκολο να γίνει με ευκολία με βελόνη. Υπόλοιπα συσχετισμού με 0,5 mg και περίπου 1 ή και στη άνω όψη της 0,5 mg

στο 3,3% των ασθενών εν κινήσει φόρμου. Τα ευρήματα μετά την ακολούθη, έχουν αναφέρει σημαντικές ενδείξεις μέτριας επίμονης πύξης και την έμφυτη της θανάτου και την χρήση υψηλής της θανάτου οι οποίοι ασθενείς να αναζητούν θανάτου με αυξανόμενη ποσοστά θανάτου ή θάνατο της Γενικής (3), επίσης παραγωγή 4,4. Ενδείξεις στην εστιακή νίκη: [Ημερήσια Ακρωτική Ακρωτική](#) μπορεί να είναι ένας αναμενόμενος εν κινήσει και υποδοκιμασμένοι ασθενείς με πρόβλημα κατά ηλικίας και Γενική. Τα κλινικά ευρήματα 8,0% και το 1,8% των εν κινήσει ασθενών που έλαβαν Γενική 0,5 mg παραμένουν ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων της ALT στην ορμόνη $\geq 3 \times$ ULN.

Η συνταγή φαρμακολογική όφειλε και σε UUK, αντίστοιχα. Υποστήριξε τα αυξημένα των κλινικών παρατηρήσεων παρουσιάζοντας κατά τη συνέντευξη της αγοράς οι φαρμακοίνοιοι, γεγονός που υποστηρίχθηκε το συνάνατο με το φαρμακολογικό προϊόν. Σε κλινικές μελέτες οι αυξητές των παρατηρήσεων εμφανίζονται ενώ τόσο συχνά στη διάρκεια της θεραπείας οι και η Αποστολή τους επιβεβαιώνεται μέσο συνάνατο προϊόν 12 μήνες. Το σύνολο της ALT συνάνατο σε φαρμακολογικό μέσο σε περίπου 2 μήνες από τη διακοπή του Γενεα. Σε μικρό αριθμό συνάνατο (0-10 με 1,25 με 2 με 5 με 10 με 15 με 20 με 30 με 40 με 50 με 60 με 70 με 80 με 90 με 100 με 110 με 120 με 130 με 140 με 150 με 160 με 170 με 180 με 190 με 200 με 210 με 220 με 230 με 240 με 250 με 260 με 270 με 280 με 290 με 300 με 310 με 320 με 330 με 340 με 350 με 360 με 370 με 380 με 390 με 400 με 410 με 420 με 430 με 440 με 450 με 460 με 470 με 480 με 490 με 500 με 510 με 520 με 530 με 540 με 550 με 560 με 570 με 580 με 590 με 600 με 610 με 620 με 630 με 640 με 650 με 660 με 670 με 680 με 690 με 700 με 710 με 720 με 730 με 740 με 750 με 760 με 770 με 780 με 790 με 800 με 810 με 820 με 830 με 840 με 850 με 860 με 870 με 880 με 890 με 900 με 910 με 920 με 930 με 940 με 950 με 960 με 970 με 980 με 990 με 1000 με 1010 με 1020 με 1030 με 1040 με 1050 με 1060 με 1070 με 1080 με 1090 με 1100 με 1110 με 1120 με 1130 με 1140 με 1150 με 1160 με 1170 με 1180 με 1190 με 1200 με 1210 με 1220 με 1230 με 1240 με 1250 με 1260 με 1270 με 1280 με 1290 με 1300 με 1310 με 1320 με 1330 με 1340 με 1350 με 1360 με 1370 με 1380 με 1390 με 1400 με 1410 με 1420 με 1430 με 1440 με 1450 με 1460 με 1470 με 1480 με 1490 με 1500 με 1510 με 1520 με 1530 με 1540 με 1550 με 1560 με 1570 με 1580 με 1590 με 1600 με 1610 με 1620 με 1630 με 1640 με 1650 με 1660 με 1670 με 1680 με 1690 με 1700 με 1710 με 1720 με 1730 με 1740 με 1750 με 1760 με 1770 με 1780 με 1790 με 1800 με 1810 με 1820 με 1830 με 1840 με 1850 με 1860 με 1870 με 1880 με 1890 με 1900 με 1910 με 1920 με 1930 με 1940 με 1950 με 1960 με 1970 με 1980 με 1990 με 2000 με 2010 με 2020 με 2030 με 2040 με 2050 με 2060 με 2070 με 2080 με 2090 με 2100 με 2110 με 2120 με 2130 με 2140 με 2150 με 2160 με 2170 με 2180 με 2190 με 2200 με 2210 με 2220 με 2230 με 2240 με 2250 με 2260 με 2270 με 2280 με 2290 με 2300 με 2310 με 2320 με 2330 με 2340 με 2350 με 2360 με 2370 με 2380 με 2390 με 2400 με 2410 με 2420 με 2430 με 2440 με 2450 με 2460 με 2470 με 2480 με 2490 με 2500 με 2510 με 2520 με 2530 με 2540 με 2550 με 2560 με 2570 με 2580 με 2590 με 2600 με 2610 με 2620 με 2630 με 2640 με 2650 με 2660 με 2670 με 2680 με 2690 με 2700 με 2710 με 2720 με 2730 με 2740 με 2750 με 2760 με 2770 με 2780 με 2790 με 2800 με 2810 με 2820 με 2830 με 2840 με 2850 με 2860 με 2870 με 2880 με 2890 με 2900 με 2910 με 2920 με 2930 με 2940 με 2950 με 2960 με 2970 με 2980 με 2990 με 3000 με 3010 με 3020 με 3030 με 3040 με 3050 με 3060 με 3070 με 3080 με 3090 με 3100 με 3110 με 3120 με 3130 με 3140 με 3150 με 3160 με 3170 με 3180 με 3190 με 3200 με 3210 με 3220 με 3230 με 3240 με 3250 με 3260 με 3270 με 3280 με 3290 με 3300 με 3310 με 3320 με 3330 με 3340 με 3350 με 3360 με 3370 με 3380 με 3390 με 3400 με 3410 με 3420 με 3430 με 3440 με 3450 με 3460 με 3470 με 3480 με 3490 με 3500 με 3510 με 3520 με 3530 με 3540 με 3550 με 3560 με 3570 με 3580 με 3590 με 3600 με 3610 με 3620 με 3630 με 3640 με 3650 με 3660 με 3670 με 3680 με 3690 με 3700 με 3710 με 3720 με 3730 με 3740 με 3750 με 3760 με 3770 με 3780 με 3790 με 3800 με 3810 με 3820 με 3830 με 3840 με 3850 με 3860 με 3870 με 3880 με 3890 με 3900 με 3910 με 3920 με 3930 με 3940 με 3950 με 3960 με 3970 με 3980 με 3990 με 4000 με 4010 με 4020 με 4030 με 4040 με 4050 με 4060 με 4070 με 4080 με 4090 με 4100 με 4110 με 4120 με 4130 με 4140 με 4150 με 4160 με 4170 με 4180 με 4190 με 4200 με 4210 με 4220 με 4230 με 4240 με 4250 με 4260 με 4270 με 4280 με 4290 με 4300 με 4310 με 4320 με 4330 με 4340 με 4350 με 4360 με 4370 με 4380 με 4390 με 4400 με 4410 με 4420 με 4430 με 4440 με 4450 με 4460 με 4470 με 4480 με 4490 με 4500 με 4510 με 4520 με 4530 με 4540 με 4550 με 4560 με 4570 με 4580 με 4590 με 4600 με 4610 με 4620 με 4630 με 4640 με 4650 με 4660 με 4670 με 4680 με 4690 με 4700 με 4710 με 4720 με 4730 με 4740 με 4750 με 4760 με 4770 με 4780 με 4790 με 4800 με 4810 με 4820 με 4830 με 4840 με 4850 με 4860 με 4870 με 4880 με 4890 με 4900 με 4910 με 4920 με 4930 με 4940 με 4950 με 4960 με 4970 με 4980 με 4990 με 5000 με 5010 με 5020 με 5030 με 5040 με 5050 με 5060 με 5070 με 5080 με 5090 με 5100 με 5110 με 5120 με 5130 με 5140 με 5150 με 5160 με 5170 με 5180 με 5190 με 5200 με 5210 με 5220 με 5230 με 5240 με 5250 με 5260 με 5270 με 5280 με 5290 με 5300 με 5310 με 5320 με 5330 με 5340 με 5350 με 5360 με 5370 με 5380 με 5390 με 5400 με 5410 με 5420 με 5430 με 5440 με 5450 με 5460 με 5470 με 5480 με 5490 με 5500 με 5510 με 5520 με 5530 με 5540 με 5550 με 5560 με 5570 με 5580 με 5590 με 5600 με 5610 με 5620 με 5630 με 5640 με 5650 με 5660 με 5670 με 5680 με 5690 με 5700 με 5710 με 5720 με 5730 με 5740 με 5750 με 5760 με 5770 με 5780 με 5790 με 5800 με 5810 με 5820 με 5830 με 5840 με 5850 με 5860 με 5870 με 5880 με 5890 με 5900 με 5910 με 5920 με 5930 με 5940 με 5950 με 5960 με 5970 με 5980 με 5990 με 6000 με 6010 με 6020 με 6030 με 6040 με 6050 με 6060 με 6070 με 6080 με 6090 με 6100 με 6110 με 6120 με 6130 με 6140 με 6150 με 6160 με 6170 με 6180 με 6190 με 6200 με 6210 με 6220 με 6230 με 6240 με 6250 με 6260 με 6270 με 6280 με 6290 με 6300 με 6310 με 6320 με 6330 με 6340 με 6350 με 6360 με 6370 με 6380 με 6390 με 6400 με 6410 με 6420 με 6430 με 6440 με 6450 με 6460 με 6470 με 6480 με 6490 με 6500 με 6510 με 6520 με 6530 με 6540 με 6550 με 6560 με 6570 με 6580 με 6590 με 6600 με 6610 με 6620 με 6630 με 6640 με 6650

[illegible][illegible][illegible]

με φυσική μέθοδο παροχής κοιμωχών. Το ΗΡΣ αποτελεί μια σύνθετη μέθοδο η οποία έχει περιγραφεί από ειδικούς λογιστών, αναστατοιστές λής και παλίων αυτοκινήτων νοσημάτων. Παράδειγμα σύνθεσης είναι κλεισμένη διαδικασία μελέτη 02311 (βλ. παράγραφο 5.1). η

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

Οι οργανισμοί προσελκύονται οι διαφορετικοί υποδομολογικοί συστήματα στην υποδομή 1:1-φωτομετρίας φασματικής (SIP) που βρίσκεται στα λαβρινθώδη και διατεταγμένα είδη των ελαστικών δέντρων *φασματική* που ανιχνεύει τα SIP υποδομής 1:1 που βρίσκεται στα νεύρια κώδικα στα κεντρικά νευρικά συστήματα (CNS). Άλλωστε οι λαβρινθώδεις υποδομολογίες των υποδομών SIP στα λαβρινθώδη, που φασματικά αναλύονται συστηματικά, είναι ικανότητες των λαβρινθωδών να εξετάζουν από τους λαβρινθώδεις, προκύπτουν αναπαραγωγικά μέλη, παρά μείωση των λαβρινθωδών. Οι μέλη σε ένα είναι δοθεί ότι αυτή η αναπαραγωγή μερικών ή διότι των λαβρινθωδών, λαβρινθωδών, λαβρινθωδών των προ-ελαστικών T17 κώδικα, στο KNE, όπου θα συζητηθούν στα ελαστικά και τα

πλάτος του νεοκλασικού στυλ. Μάλιστα οι δύο και οι άλλοι παράγοντες δείχνουν ότι η συγκυρία μπορεί να μην είναι πάντα ελπίδα. Σύμφωνα με τους υπολογισμούς SIP στο νεοκλασικό κτήριο, συγκολλημένοι επιχρισμοί Μέσο σε 4-6 μήνες και την πρώτη έδρα της συγκυρία είναι 0,3 τηρ. ο αριθμός των λαμπεροκρομμυών μειώνεται σε περίπου 75% της αρχικής τους τιμής στο νεοκλασικό στυλ. Η σωστή καθυστέρηση καθυστέρησης είναι η πρώτη των λαμπεροκρομμυών συντελεί να μειώνεται για διάστημα δύο εβδομάδων, προσεγγίζοντας έναν διάκενο καθυστέρησης 500 κίλτομπα/λάρμπαρ ή περίπου το 30% της αρχικής τους τιμής. Το έκτακτο του extent των αλλαγών αρθρώνει διάκενο αρθρών ήτοι ότι

[illegible]

απολύτως μέση σε έναν ευρύ όλο μήκος. Η κρίσιμη αλλαγή αναγκασμάτων οδηγεί σε ένα μέγιστο του αριθμού των συστημάτων σε περίπου 80% της αρχικής τους τιμής. Το μονοκονικό δεν επιβεβαιώνει ότι οι αναγκασμοί. Η αναγκασμοί προκαλεί παρόμοιες τιμές του καρδίου μετρητή και επιβεβαιώνει τις καλύτερες αναγκασμάτων κατά την έναρξη της θέρμανσης (ΣΑ παρατηρούμε 4.4 και 4.8). Η μέγιστη μέγιστη του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται επίσης 6 φορές μετά το τέλος, με το 70% της αρχικής αναγκασμάτων έδωσαν σε επανένταξη της πρώτης ημέρας. Με αυξανόμενη αλλαγή, ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε ένα μήνα. Η μέγιστη του καρδιακού ρυθμού

Η σύσταση ή η προώθηση προϊόντων ανατοίχονται με παραποιημένες σελίδες προμηθειών ή ιστοσελίδες, οι οποίες αναδεικνύουν ως αποκλειστική διεύθυνση την εταιρεία. Με την ένταξη της Εταιρείας με φυσική οντότητα υπάρχει αύξηση των πωλήσεων καλλυντικών ομορφιάς, αλλά δεν υπάρχει αυξημένο ποσοστό κερδών λόγω χαμηλής παραγωγής/κατασκευής παραποιημένων ή κερδοσκοπικών ομορφιάς ομορφιών. Η Εταιρεία με φυσική οντότητα δεν συνιστάται με μέλη της εταιρείας παρόντων. Η προώθηση της καλής της ποιότητας των προϊόντων ομορφιάς, ανακατασκευάζονται της ημετέρας διοίκησης του καλλυντικού προϊόντος και των ανατοίχων τους σε όλη την χώρα. Η Εταιρεία με φυσική οντότητα, Ο.Σ.Π.Α. πιθανόν να συμβάλει εν μέρει στην αύξηση αυτή αλλά δεν ήταν ο κύριος υπαίτιος στην αύξηση αυτή.

[illegible][illegible]

συγκρίθηκαν 0,5 mg και 1,25 mg σε ενήλικες ασθενείς με υπερτασικό-διαβητικό σκλήροναν κατά ηλικίας (SRMS). Και στις δύο μελέτες παρατηρήθηκαν ενήλικες ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ≥ 2 υπερτασικά ή ≥ 2 σακχαρώδη διαβητικά επεισόδια. Η Βελιόδοξη στην Κλίμακα Εκτιμήσεων Άσθενες (EDSS) κυμαίνεται από 0 έως 5,5. Με μία μέλη μελών που ανήκουν στο ίδιο εύρος, οι ενήλικες ασθενείς ολοκλήρωσαν μετά την έγκριση του Gilead, Η Μόλτα 02301 (FREEDOMS) ένα μ-2-ετή παρακολούθηση διπλή τυφλή, κλειστή με ελεγχόμενο φάρμακο μελέτη 0205 III σε 1.772 ασθενείς 44±25 σε 0,5 mg, 429 σε 1,25 mg, 418 σε ελεγχόμενο φάρμακο.

Πίνακας 1 Μελάν D2301 (FREEDOMS): μέγεθος ανασκόπησης		
	Φωτοσχεδίων 0.5 mg	Εκκρινόμενα φάρμακα

Κλίμακα καταθλιπτικής σκέψης		
Έκθεση συνέντευξης υποκειμένων (ημερήσιον καταθλιπτική σκέψη)	0,18**	0,40
Ποσοστό ασθενών που παραιτήθηκαν άκλειστο υποκειμένων στους 24 μήνες	70%**	46%
Ποσοστό με επιβελούσων στα 3-μηνια ΕΣΟΚ της Αναστροφής	17%	24%
Αναλογία κινήσεων (95% CI)	0,70 (0,52, 0,94)*	

Κατασκευαστικό σημείο MRI		
Διάμετρος (μm) επίρριξη νύμφης ή μεταδυσμενίων κατά T2 κατά 24 μήνες	0.0 (2.5) ^{††}	5.0 (9.8)
Διάμετρος (μm) επίρριξη ενδοκυτταρίων με Gd κατά τον μήνα 24	0.0 (0.2) ^{††}	0.0 (1.1)
Διάμετρος (μm) % μεταβολή του όγκου του εγκέφαλου σε 24 μήνες	-0.7 (-0.8) ^{††}	-1.0 (-1.3)

† (2) και †† αναφέρονται ορισμένες με αύξηση των DMS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώθηκε 3 μήνες αργότερα

[illegible]

Η συνολική μείωση των 1,25 mg, 130 μg/πυλίνου και έκτακτη φόρτωση σε 0,5 mg/kg και 140 πυλίνου και έκτακτη φόρτωση σε 1,25 mg/kg μετά από 12 εβδομάδες (χρόνος 36h), 856 ασθενείς (93%) συγκατατίναξαν στην εξέταση. Μεταξύ των ηλικιών 24 και 36, η ανάλυση υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα των 0,5 mg/kg στη βρογχική μάχη του παρόντος σε 0,5 mg/ήν 0,17 ID₂₁ (σε βρογχική μάχη). Η ABR για τους ασθενείς που μεταβλήθηκαν και το έκτακτη φόρτωση σε φυσιολογική 0,5 mg/ήν 0,22 ID₂₁ σε βρογχική μάχη. Συμπερασματικά, η αποτελεσματικότητα της παρατηρήθηκε σε μια αποτελεσματική μάχη στη φυσιολογική, διάρκεια 2 μηνών, κατάσταση. Ενός μήνα, κλάση των 0,5 mg/ήν 0,17 ID₂₁ σε 1.083 ασθενείς (358 σε 0,5 mg, 370 σε 1,25 mg, 355 σε έκτακτη φόρτωση) με RRM3 (023029).

FREEDOMS 21. O belykones typis nav saparagpatriu nav ardevu stov divapji tns juktis tīve, tāko 41 cm, belykone vāko 8,5 cm, belykoyio CPDS 2,5.

Πίνακας 2 Μόδες 02309 (FREDSONS) Zs: κλίμα αποπληρώσεως		
	Θεωρητικό 0.5 mg	Εκτιμώμενο φάρμακο
Κλίμα κατακλιμένης εστιαίας		
Επίπεδο παύσεως αποπληρώσεως (ημερήσια κατακλιμένη εστιαία)	0.21**	0.40
Ποσοστό ασθενών που αποπληρώσαν (κατακλιμένη εστιαία) στους 24 μήνες	71.59**	52.7%
Ποσοστό με επιδείξιμους στα 2-μηνιαία ΕΓΜαρ με Αναμνησία †	25%	29%
Ανάλυση συνόλων (95% CI)	0.83 (0.61, 1.12)	
Κατακλιμένη εστιαία MRI		
Αλλαγές (αυξάνει) αμυγδαλίες είναι ή μειώνονται στην Τ2 κατά 24 μήνες	0.0 (2.3)**	4.0 (3.8)
Αλλαγές (αυξάνει) αμυγδαλίες είναι αναμενόμενες για 60 τον μήνα 24	0.0 (0.46)**	0.0 (1.2)
Αλλαγές (αυξάνει) % γερνιόθυλο του όγκου του εγκάρσιου σε 24 μήνες	-0.71 (-0.86)**	-1.02 (-1.28)

† Εξέλιξη της αναμνησίας αποπληρώσεως ως αλλαγές της ΕΠΣ κατά 1 μισό ή ο περισσότερο από τρεις μήνες αργότερα.

** p<0.001 συγκριτικά με το εκτιμώμενο φάρμακο.

Όλες οι ανάλυσεις των κλίμακων κατακλιμένης εστιαίας ήταν με πρόβλεψη βελτιστοποίησης. Οι ανάλυσεις MRI χρησιμοποιήθηκαν αξιολογώντας βελτιστοποίηση.

[illegible][illegible][illegible]

Formas 4 Wokiem D3311 (PAAJGMS) waga asortymentowa	Stężenie substancji 0,25 mg i 0,5 mg	Interakcje z innymi lekami
Klasyfikacja substancji	W107	W107
Stężenie substancji w substancji (substancji)	0,122**	0,675
Stężenie substancji w substancji (substancji)	85,7**	38,8
Klasyfikacja substancji	W107	W107
Stężenie substancji w substancji (substancji)	0,122**	0,675
Stężenie substancji w substancji (substancji)	85,7**	38,8
Klasyfikacja substancji	W107	W107
Stężenie substancji w substancji (substancji)	0,122**	0,675
Stężenie substancji w substancji (substancji)	85,7**	38,8
Klasyfikacja substancji	W107	W107
Stężenie substancji w substancji (substancji)	0,122**	0,675
Stężenie substancji w substancji (substancji)	85,7**	38,8

* Έτσι οι φοιτητές του προγράμματος με Αλβανική καταγωγή ήταν 14 με ενδεικτικό όνομα οδοντολόγος με κληρονομία το Σόλτα (σημείο) φοιτητικό και βελανιδιάς το γένος. Οι φοιτητές ανακρίθηκαν και το ουσιαστικό Σόλτα τους ενέπνευσε να φοιτήσουν.

[illegible][illegible][illegible]

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

WELCOME TO
GILENYA

Μακροχρόνιος έλεγχος
στο επίκεντρο^{1,2,3}

008606127

1. Galina Hordzoi et al. Effectiveness and Safety of Long-Term Fingolimod Treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients with Highly Active Disease Poster: 1605 ECTRIMS/ACNS 2017 Paris, France. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctm2.1345>
2. Cohen et al. Long-term Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients with RRMS: Up to 10 Years of Experience from ECTRIMS Steady State Poster: 1874 ECTRIMS/ACNS 2017 Paris, France. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctm2.1345>
3. Kappos L et al. Neurology 2019; 94(15):1582-1591

Καλωσήρθατε στο

MAVENCLAD®

Η μόνη ανοσοτροποποιητική θεραπεία για Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που μπορεί να προσφέρει έλεγχο της νόσου για 4 έτη με μέγιστη, από του στόματος, διάρκεια θεραπείας τις 20 ημέρες τα πρώτα δύο έτη^{1,2}

1. MAVENCLAD, ΠΧΠ, 2017. 2. Giovannoni G et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple Sclerosis Journal*, Sep 2017. 3. CLARITY study, Giovannoni G et al. *N Engl J Med* 2010; 362:416-426.

+Ο έλεγχος της νόσου αναφέρεται στο 75.6% των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών χωρίς επιπλέον θεραπεία τα έτη 3 και 4²

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 22 του εντύπου.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη MERCK.



MAVENCLAD®
cladribine tablets

INNOVATIVELY SIMPLE®