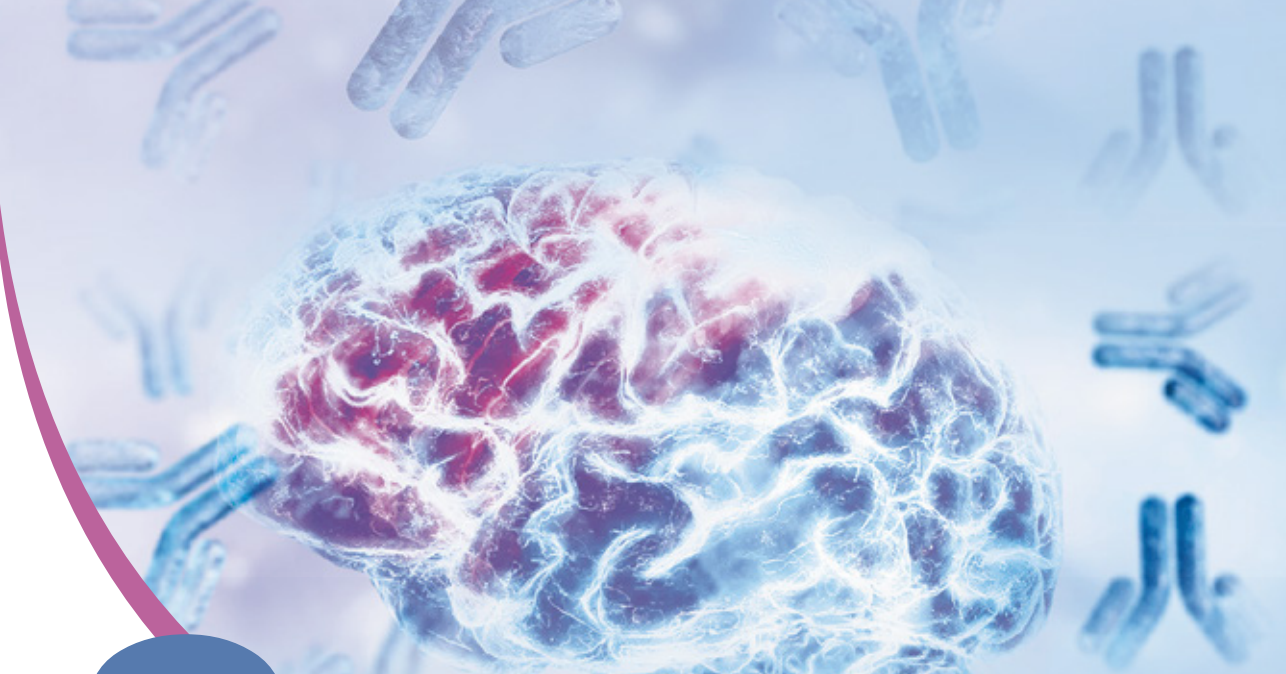

8ο

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας

Υβριδική Διεξαγωγή

16-19 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2021

Θεσσαλονίκη

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ MAKEDONIA PALACE

HELLENIC ACADEMY of NEUROIMMUNOLOGY

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

HELSNI

HELCTRIMS

HELCNIG

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ & ΒΙΒΛΙΟ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ

«Η ζωή μου με την Πολλαπλή Σκλήρυνση θυμίζει καταιγίδα...»

Βασιστείτε στη συνεπή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του AUBAGIO®, για να κοπάσει η καταιγίδα

* Το AUBAGIO® είναι μία άπαξ ημερησίως, από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία για την RRMS η οποία μείωσε σημαντικά και σταθερά τα ποσοστά υποτροπών, την επιβεβαιωμένη επιδείνωση της αναπηρίας και πολλαπλές παραμέτρους της ενεργότητας στην MRI. Ήταν γενικά καλά ανεκτό, με παρόμοια συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν AUBAGIO και των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.[1]

RRMS=υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση.

1/ημέρα
AUBAGIO®
(teriflunomide) 14 mg tablets

1. Aubagio, περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής. Νοσοκομειακή τιμή: 563,03€

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που περιλαμβάνεται στην ιστοσελίδα του EMA: www.ema.europa.eu

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

SANOFI GENZYME

Sanofi-aventis A.E.B.E.: Λεωφ. Συγγρού 348, Κτίριο Α', 176 74 Καλλιθέα, Τηλ.: 210 90 01 600, Fax: 210 92 49 129, www.sanofi.gr

MAT-GR-2100464, v1.0, 07/2021

Περιεχόμενα

Χαιρετισμός Προέδρου 4

Επιτροπές 5

Επιστημονικό Πρόγραμμα 7-22

Πέμπτη 16 Δεκεμβρίου 2021 8-11

Παρασκευή 17 Δεκεμβρίου 2021 12-17

Σάββατο 18 Δεκεμβρίου 2021 18-21

Κυριακή 19 Δεκεμβρίου 2021 22

Δορυφορικά Συμπόσια / Δορυφορικές Διαλέξεις / Meet the experts 23

Πρόεδροι - Συντονιστές - Ομιλητές 29

Γενικές Πληροφορίες 37

Περιλήψεις Ηλεκτρονικά Αναρτημένων Ανακοινώσεων (E-Posters) 41

Περιστατικά 91

Ευρετήριο Συγγραφέων 107

Ευχαριστίες 114

Χαιρετισμός Προέδρου

Η **Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ.)** σας καλοσωρίζει στο **8ο Πανελλήνιο Συνέδριό** της, το οποίο διεξάγεται στις **16-19 Δεκεμβρίου 2021,** στη **Θεσσαλονίκη,** στο ξενοδοχείο Makedonia Palace. Το συνέδριο θα πραγματοποιηθεί υβριδικά λόγω των θεσμοθετημένων μέτρων της πολιτείας για την πανδημία COVID-19 η οποία εξακολουθεί να έχει τεράστιο αντίκτυπο στις ανθρώπινες δραστηριότητες και σοβαρές συνέπειες σε ανθρωπιστικό, κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο. Ωστόσο, το εξαιρετικά σπάνιο αυτό πανδημικό φαινόμενο ανέδειξε και την καίρια συμβολή της Ανοσολογίας στην αντιμετώπισή του αλλά και την αναγνώριση επιμέρους μηχανισμών που αφορούν στις οξείες, μεσο- και μακρο-πρόθεσμες επιπτώσεις του στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα.

Όπως σε όλα τα προηγούμενα συνέδρια της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. έτσι και σε αυτό περιλαμβάνονται επίκαιρα θέματα που αναδεικνύουν τη σύγχρονη γνώση στην κλινική, εργαστηριακή και βασική έρευνα στο ευρύτερο πεδίο της Νευροανοσολογίας. Από τα κεντρικά θέματα του φετινού συνεδρίου είναι η προσπάθεια που λαμβάνει χώρα διεθνώς, ιδιαιτέρως την περίοδο αυτή με δεδομένες τις συνθήκες που επέβαλε η πανδημία της COVID-19, για την ανάπτυξη Δικτύου Υπηρεσιών Υγείας προς τα Άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΑτΠΣ). Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στη δημιουργία και λειτουργία Μητρώων (ΑτΠΣ) και διαδικτυακών εργαλείων για την εξ΄αποστάσεως διαχείριση των προβλημάτων τους.

Οι συνεδρίες των ημερών διεξαγωγής της διοργάνωσης αποτελούν ένα σταθερό χώρο-βήμα ανάδειξης του ερευνητικού και κλινικού έργου των σχετικών επιστημόνων του ελληνικού και διεθνούς χώρου.

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

Εκ μέρους της ΕΛΛ.Α.ΝΑ.
Ο Πρόεδρος

Ιωάννης Ηλιόπουλος
Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ

Διοικητικό Συμβούλιο ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

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

Επιστημονική Επιτροπή

Δ.Σ. ΕΛΛ.Α.ΝΑ. και οι κ. κ.:

Αρτέμιος Αρτεμιάδης
Αχιλλέας Γραβάνης
Ευθύμιος Δαρδιώτης
Παναγιώτης Ιωαννίδης
Ελισσάβετ Καπάκη
Κωνσταντίνος Κυλιντηρέας
Βασιλική Κωσταδήμα
Βασίλειος Μαστοροδήμος
Παναγιώτης Μήτσιας
Αθανασία Μουζάκη
Χρήστος Μπακιρτζής
Μαρίνα-Κλεοπάτρα Μποζίκη
Αλέξανδρος Παπαδημητρίου
Γεώργιος Παρασκευάς
Αντώνιος Ρόμπος
Αικατερίνη Τερζούδη
Σωκράτης Τζάρτος
Γεώργιος Τσιβγούλης
Βάια Τσιμούρτου
Αναστασία Χατζηδημητρίου

Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας

www.helani.gr

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Πέμπτη 16 Δεκεμβρίου 2021

09:00 Εγγραφές

10:00-11:00 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Προεδρείο: **Θ. Καραπαναγιωτίδης**
Συντονιστές: **Γ. Ρίζος, Ι. Νικολαΐδης**

Περιστατικό 1
Σύνδρομο Guillain-Barre (GBS) μετά από συμπτωματική COVID-19 λοίμωξη
Ειρ. Κατσούλη, Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

Περιστατικό 2
Οξεία αισθητική αταξική νευροπάθεια με θετικά anti-GD2 και anti-GM2 αντισώματα συνεπεία λοίμωξης από CMV
Α. Καλύβας, Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝ Σερρών

Περιστατικό 3
PML σε ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση υπό φιγκολιμόδη
Α. Τερζάκης, Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Περιστατικό 4
Περίπτωση εγκάρσιας μυελίτιδας μετά εμβολιασμό για COVID-19
Π. Δεβράνης, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Περιστατικό 5
Σύνδρομο της εσχάτης πτέρυγας (area postrema syndrome) σε ασθενή με νόσο του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας και θετικά aqp4-igg αντισώματα: παρουσίαση περιστατικού
Π. Δεβράνης, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

11:00-12:00	**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ**
	Προεδρείο: **Β. Κιμισκίδης** Συντονιστές: **Χ. Λιασίδης, Θ. Αφράντου** **Περιστατικό 1** Υποτροπιάζουσα στελεχιαία συνδρομή σχετιζόμενη με Anti -MOG αντισώματα **Θ. Σταρδέλη**, Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ **Περιστατικό 2** MOGAD σε ασθενή με επιμήκη αυχενική μυελοπάθεια **Ε. Θεοχάρη**, Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝ Σερρών **Περιστατικό 3** Πολλαπλή κρανιακή νευροπάθεια με υψηλό τίτλο IgG4 μετά από εμβολιασμό (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA) **Α. Μουσταφέλλου**, Νευρολογική Κλινική, 251 ΓΝΑ **Περιστατικό 4** Λευκοεγκεφαλοπάθεια επαγόμενη από μεθοτρεξάτη: παρουσίαση περιστατικού **Α. Δημητριάδου**, Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο **Περιστατικό 5** Πρωτοδιαγνωσθείσα πολλαπλή σκλήρυνση σε ασθενή με αυτοάνοση ηπατίτιδα. Θεραπευτικές προκλήσεις **Ε. Σφήκας**, Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ
12:00-12:30	***Διάλειμμα καφέ***

Πέμπτη 16 Δεκεμβρίου 2021

12:30-14:00	**ΣΥΜΠΟΣΙΟ 1 / SYMPOSIUM 1**
	ΜΥΕΛΙΤΙΔΕΣ Προεδρείο: **Ε. Κουρεμένος, Τ. Ντόσκας** Viruses and acute myelitis **A. Soldatos** COVID-19 και μυελίτιδες **Α. Αρτεμιάδης** Απεικονιστική διαφορική διάγνωση μυελίτιδων **Δ. Παρίσης**
14:00-15:00	***Ελαφρύ γεύμα***
15:00-16:00	**ΣΥΜΠΟΣΙΟ 2 / SYMPOSIUM 2**
	NMOSD Προεδρείο: **Ι. Ελλούλ, Γ. Δερετζή** Γιατί η NMOSD δεν είναι πολλαπλή σκλήρυνση **Κ. Κυληντηρέας** NMOSD: from pathogenesis to treatment in modern era **A. Altintas**
16:00-17:30	**ΣΥΜΠΟΣΙΟ 3 / SYMPOSIUM 3**
	ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΕΣ Προεδρείο: **Π. Μήτσιας, Κ. Βουμβουράκης** Βασική διαγνωστική προσέγγιση **Ι. Τζάρτος** Επικαιροποίηση βιολογικών δεικτών στην αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα **Χ. Αλεξόπουλος** Ηλεκτροφυσιολογική διερεύνηση αυτοάνοσων εγκεφαλίτιδων **Ι. Καράκης**
17:30-18:00	***Διάλειμμα καφέ***

18:00-18:30	ΔΙΑΛΕΞΗ / LECTURE
	Προεδρείο: **L. Probert, N. Γρηγοριάδης** Targeting B and plasma cells in inflammatory CNS disease **D. Baker**
18:30-20:45	**Τελετή Έναρξης**
18:30-19:15	**Χαιρετισμοί** **Ιωάννης Ηλιόπουλος**, Πρόεδρος ΕΛΛ.Α.ΝΑ. **Γεώργιος Τσιβγούλης**, Πρόεδρος Ε.Ν.Ε. **Βασιλική Μαράκα**, Πρόεδρος Πανελλήνιας Ομοσπονδίας Ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκας **Κυριάκος Αναστασιάδης**, Πρόεδρος Ιατρικού Τμήματος ΑΠΘ **Θεόδωρος Δαρδαβέσης**, Κοσμήτορας Σχολής Επιστημών Υγείας ΑΠΘ **Νικόλαος Παπαϊωάννου**, Πρύτανης Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης **Ιωάννης Κωτσιόπουλος**, Γεν. Γραμματέας Υπηρεσιών Υγείας Υπουργείου Υγείας **Μίνα Γκάγκα**, Αναπλ. Υπουργός Υγείας
19:15-20:45	**ΔΙΚΤΥΑ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ** Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης, Ι. Ηλιόπουλος** Innovation in multiple sclerosis: the MS digital twin **T. Ziemssen** e-Health and multiple sclerosis **K. Schmierer** Ο ψηφιακός ματασχηματισμός στον τομέα της πολλαπλής σκλήρυνσης: δίκτυα στην Ελλάδα **Ε. Θηραίος**

Παρασκευή 17 Δεκεμβρίου 2021

09:00-10:00 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Προεδρείο: **J. Rudolf**
Συντονιστές: **Χ. Μπαϊρακτάρης, Β. Μαστοροδήμος**

Περιστατικό 1
Συγχορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων σε ασθενείς με ΣκΠ και συννοσηρότητες: ρίσκο ή αναγκαιότητα;
Μ.-Ε. Καλλιγιάννη-Σοφικίτη, Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ

Περιστατικό 2
New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) στα πλαίσια επιληψίας πιθανόν αυτοάνοσης αρχής
Α. Τσιμπονάκης, Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

Περιστατικό 3
Νέες θεραπευτικές επιλογές στην NMO. Η εμπειρία από τη χορήγηση satralizumab σε τρεις ασθενείς
Α. Προβατάς, Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Περιστατικό 4
Κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση εγκεφαλίτιδας LGI1 μετά από χορήγηση rituximamb
Ζ. Τσούρης, Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Περιστατικό 5
Προβληματισμοί στη μακροχρόνια θεραπευτική προσέγγιση της κεραυνοβόλου σκλήρυνσης κατά πλάκας
Ειρ. Τσιαμάκη, Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Πατρών

10:00-10:30 ΔΙΑΛΕΞΗ / LECTURE

Προεδρείο: **Δ. Κάζης, Β. Τσιμούρτου**

Fatigue in multiple sclerosis: facts, challenges and innovative approaches
M.A. Chalah

10:30-11:30	**ΣΥΜΠΟΣΙΟ 4 / SYMPOSIUM 4**
	ΑΝΩΤΕΡΕΣ ΦΛΟΙΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ Προεδρείο: **Κ. Βαδικόλιας, Π. Ιωαννίδης** Γνωσιακές δυσλειτουργίες **Ε. Δαρδιώτης** Γνωσιακή αποκατάσταση **Λ. Μεσσήνης**
11:30-12:00	***Διάλειμμα καφέ***
12:00-13:30	**ΣΥΜΠΟΣΙΟ 5 / SYMPOSIUM 5**
	ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ Προεδρείο: **Γ. Παρασκευάς, Σ. Μποσταντζοπούλου** Ανοσογήρανση και πολλαπλή σκλήρυνση **Ν. Φάκας** Alzheimer's disease: a neuro-immunologic viewpoint **T. Ben Hur** Ανοσολογία ν. Parkinson **Γ. Ξηρομερήσιου**
13:30-14:30	**ΣΥΜΠΟΣΙΟ 6 / SYMPOSIUM 6**
	ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ Προεδρείο: **Ε. Κουτσουράκη, Β. Κωσταδήμα** Neurofilament as a biomarker of neurodegeneration in MS **Π. Πέτρου** Μεταβολωμικοί δείκτες **Μ. Μποζίκη** Δείκτες σκληροδέρματος και αυτοανοσία ΚΝΣ **Μ.-Ε. Ευαγγελοπούλου**
14:30-15:30	***Ελαφρύ γεύμα***

ΑΙΘΟΥΣΑ ΕΡΑΤΩ

14:30-15: 30 **MEET THE EXPERT**

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 24)

15:30-16:30 **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ**

Προεδρείο: **Μ. Αρναούτογλου, Σ.-Ε. Πελίδου**

P02 **DOSE-DEPENDENT IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF BORTEZOMIB IN EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE NEURITIS**

Klimas R.[*1], Sgodzai M.[*1], Motte J.[1], Blusch A.[1], Grüter T.[1], Pedreiturria X.[1], Fischer D.[2], Schneider-Gold C.[1], Reinacher-Schick A.[3], Tannapfel A.[4], Yoom M.[5], Gold R.[1], **Pitarokoili K.**[1]

[1]Department of Neurology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, [2]Department of Cell Physiology, Faculty of Biology and Biotechnology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, [3]Department of Oncology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, [4]Institute of Pathology, Ruhr University, Bochum, Germany, [5]Department of Neurology, Evangelishes Krankenhaus Hattingen, Germany

P03 **THE FREE FATTY ACID RECEPTOR 3 AGONIST PROPIONIC ACID PROTECTS FOR OXIDATIVE STRESS BY HISTONE HYPERACETYLATION IN THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM**

Grüter T.[1], Blush A.[1], Sgodzai M.[1], Pedreiturria X.[1], Gisevius B.[1], Haghikia A.[1,2], Motte J.[1], Gold R.[1], **Pitarokoili K.**[1]

[1]Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, [2]Department of Neurology, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

P05 **ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ SARS-COV-2 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ - ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Κωνσταντινίδου Ν.[1], Μπακιρτζής Χ., Γρηγοριάδου Ε., Νικολαΐδης Ι., Μποζίκη Μ., Συντήλα Σ., Κεσίδου Ε., Τάτση Θ., Γρηγοριάδης Ν.

Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

P06 **ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΕΝΥ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ RRMS ΚΑΙ SPMS**

Σπυρόπουλος Χ., Δέδε Σ.

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

P08 **ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΠΡΟ-ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΟΜΙΛΙΑ ΠΗΞΗΣ-ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Χατζηαγαπίου Μ.[1], Κρασιάς Γ.[2], Χριστοδούλου Χ.[2], Παντζαρής Μ.[1], Λαμπριανίδη Α.[1]

[1]Τμήμα Νευροανοσολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος, [2]Τμήμα Μοριακής Ιολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

P10 **Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ TPL2 ΚΙΝΑΣΗΣ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΡΥΘΜΙΖΕΙ ΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ CLAUDIN-5 ΠΡΟΑΓΟΝΤΑΣ ΤΗ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ**

Νάνου Α.[1], Μπουρμπούλη Μ.[1], Vetrano S.[2], Schaeper U.[3], Ley S.[4], Κόλλιας Γ.[1,5]

[1]Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγ», Αθήνα, Ελλάδα, [2]Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy, [3]Silence Therapeutics GmbH, Berlin, Germany, [4]The Francis Crick Institute, London, UK, [5]Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

P14 **Η ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΤΟΥ TNF ΠΡΟΑΓΕΙ ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΜΥΕΛΙΝΩΣΗ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΦΛΟΙΟ**

Μπούτου Α.[1], Ρουφαγάλας Η.[1], Πολιτοπούλου Κ.[1], Tesi R.[2], Barnum C.[2], Κυραργύρη Β.[1], Probert L.[1]

[1]Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα, [2]INmune Bio, La Jolla, USA

P23 **ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ SARS-COV-2 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 8 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΜΙΑΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ**

Ακριβάκη Α.[1], **Γκοτζαμάνης Β.**[1], Οικονομίδου Χ.[2], Καρδιάκου Α.[1], Ακάλεστος Α.[3], Χαριτάκη Ι.[4], Πετρίδου Ι.[2], Σκαγιάκου Ν.[2], Σφήκας Ε.[1], Τζαβέλλα Δ.[1], Τσιμπονάκης Α.[1], Τέρπος Ε.[4], Φάκας Ν.[1]

[1]401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, [2]Affidea Διαγνωστικά Κέντρα, Καλλιθέα, Αθήνα, , [3]Roche Diagnostics (Hellas) SA, [4]Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αλεξάνδρα

P24 **THE ROLE OF NICOTINAMIDE IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM RE/MYELINATION**

Kaplanis I.[1,2], Ktena N.[1,2], Savvaki M.[1,2], Karagogeos D.[1,2]
[1]FORTH/IMBB, Heraklion, Greece, [2]School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

P25 **ΑΝΟΣΟΠΡΟΦΙΛ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

Γουζούασης Β.[1,4], Ευαγγελοπούλου Ε.[2], Καμπάς Κ.[1], Δημητρακοπούλου Λ.[3], Καραθανάσης Δ.[2], Δαγκωνάκη Α.[1], Τσουκαλά Ε.[1], Γιαννακάκης Α.[4], Ηλιόπουλος Ι.[5], Γρηγοριάδης Ν.[6], Κυλιντηρέας Κ.[2], Κόλλιας Γ.[7], Πρόμπερτ Λ.[1]
[1]Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, [2]Τμήμα Νευρολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, [3]Τμήμα Ανοσολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Λαϊκό, [4]Τμήμα Μοριακής Βιολογίας & Γενετικής ΔΠΘ, [5]Τμήμα Νευρολογίας ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, [6]Μονάδα Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, [7]Εργαστήριο Φυσιολογίας ΕΚΠΑ

ΑΙΘΟΥΣΑ ΕΡΑΤΩ

15:30-16:30 **MEET THE EXPERT**

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 24)

16:30-18:00 **ΣΥΜΠΟΣΙΟ 7 / SYMPOSIUM 7**

ΓΛΟΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ ΚΝΣ

Προεδρείο: **Π. Σιδεράς, Δ. Καραγωγέως**

RNA editing modifications define disease manifestations in multiple sclerosis
Δ. Ντάφου

Exercise training therapy for autoimmune neuroinflammation: does one size fit all?
O. Einstein

The role of oligodendrocyte gap junctions in neuroinflammation
K. Kleopa

18:00-18:30	**ΔΙΑΛΕΞΗ / LECTURE**
	Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος, Χ. Αλεξόπουλος**
	Immune checkpoint inhibitor cancer immunotherapy and CNS complications **A. Zekeridou**
18:30-19:00	***Διάλειμμα καφέ***
19:00-20:00	**ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**
	(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 24)
20:00-21:30	**LATE BREAKING NEWS: COVID-19 ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ**
	Προεδρείο: **Σ. Γιαννόπουλος, Γ. Χατζηγεωργίου**
	Responses to COVID-19 vaccination and MS immunomodulatory medications **Δ. Καρούσης**
	COVID-19 και πολλαπλή σκλήρυνση: η ελληνική εμπειρία **Χ. Μπακιρτζής**
	Επαγόμενη από εμβόλιο ανοσολογικής αρχής εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση **Γ. Τσιβγούλης**

Σάββατο 18 Δεκεμβρίου 2021

09:00-10:30	**ΣΥΜΠΟΣΙΟ 8 / SYMPOSIUM 8**
	ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ Προεδρείο: **Λ. Στεφανής, Μ. Μποζίκη** SARS-CoV-2 dysregulation of PTBP1 and YWHAE/Z gene expression: a primer of neurodegeneration **Γ. Δ. Βαβουγιός** Cortical involvement and leptomeningeal inflammation in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease: a three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery MRI study **Δ. Τζανετάκος** Lumbar spine intrathecal transplantation of neural precursor cells promotes oligodendrocyte proliferation in hot spots of chronic demyelination **Π. Θεοτόκης** Autoimmune neurogenic dysphagia **Π. Σταθόπουλος**
10:30-11:00	**ΔΙΑΛΕΞΗ / LECTURE**
	Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης, Ι. Μυλωνάς** Asymptomatic multiple sclerosis **A. Siva**
11:00-11:30	***Διάλειμμα καφέ***
11:30-12:30	**ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**
	(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 25)
12:30-13:00	**ΔΙΑΛΕΞΗ / LECTURE**
	Προεδρείο: **Μ. Μποζίκη, Χ. Αλεξόπουλος** Translational neuroimmunology **L. Probert**

13:00-14:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 25)

14:00-15:00 ***Ελαφρύ γεύμα***

ΑΙΘΟΥΣΑ ΕΡΑΤΩ

14:00-15:00 **MEET THE EXPERT**

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 26)

14:30-15:30 **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ**

Προεδρείο: **Β. Γιαντζή, Α. Τερζούδη**

P28 **ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΣΥΜΜΕΤΡΗΣ ΑΙΣΘΗΤΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΟΞΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΕΩΣ**

Μακρή Ε.[1], Κιαμελίδης Σ.[1], Τερζούδη Α.[1], Βαδικόλιας Κ.[1], Τσίπτσιος Δ.[1], Μαυράκη Ε.[1], Φωτιάδου Α.[1], Τσαλκίδης Δ.[1], Μεταξάς Ν.[1], Οσμάντσα Α.[1], Μητρούλης Ι.[2], Σκένδρος Π.[2], Παπαγόρας Χ.[2], Ηλιόπουλος Ι.[1]

[1]Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, [2]Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

P30 **ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΥΡΩΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΑΞΟΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΟ ΕΝΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ**

Βακράκου Α.[1], Τζάρτος Ι.[2], Στρατάκη Ε.[1], Μπουφίδου Φ.[1], Δήμου Ε.[3], Πυργελής Ε.[1], Κωνσταντινίδης Β.[1], Παρασκευάς Γ.[2], Καπάκη Ε.[1]

[1]Α' Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Αιγινήτειο, [2]Β' Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Αττικό, [3]Νευροδιαγνωστική Τζάρτος, Αθήνα

P31 **ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ ΤΟΥ ΚΝΣ ΑΠΟ ΤΑ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΑ ΜΕ ΜΑΝΝΑΝΗ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΩΝ Ly6Chi ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ**

Δαγκωνάκη Α.[1], Αυλωνίτη Μ.[1], Τσέλιος Θ.[2], Ανδρούτσου Μ.[3], Πρόμπερτ Λ.[1]

[1]Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, [2]Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, [3]Βιανέξ ΑΕ

P32 **ΓΛΩΣΣΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΕΚΤΙΚΗ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΗ ΜΝΗΜΗ (ΛΒΜ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΣ)**

Γρηγοριάδης Π.[1], Μπακιρτζής Χ.[2], Ντελή Έ.[2], Σταυρακάκη Σ.[3]

[1]Τμήμα Γερμανικής Γλώσσας και Φιλολογίας, Φιλοσοφική Σχολή ΑΠΘ, [2]Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, [3]Τμήμα Ιταλικής Γλώσσας και Φιλολογίας, Φιλοσοφική Σχολή ΑΠΘ

P34 **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ SARS-COV-2 ΛΟΙΜΩΞΗ: ΣΕΙΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΓΝΘ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ**

Σαμαρά Ε., Λιάπτση Ε., Καραλής Φ., Δερετζή Γ.
Νευρολογικη Κλινική, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

P39 **ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN-BARRÉ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ SARS-COV-2**

Γκυράι Χ., Κωσταδήμα Β., Κονιτσιώτης Σ.
ΠΓΝ Ιωαννίνων

P46 **ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN - BARRE ΚΑΙ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ 75 ΕΤΩΝ 15 ΗΜΕΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ SARS COV-2**

Καψάλη Ι., Ασλανίδου Κ., Στασινού Σ., Τσιμπικτσιόγλου Α., Ιωακειμίδης Μ., Νακκάς Γ., Γκρίνιας Β., Ντόσκας Τ.
Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

P47 **ΜΙΑ ΝΕΑ ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΥ, ΑΝΙΧΝΕΥΕΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΑΛΦΑ-3 ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΓΑΓΓΛΙΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

Καραγιώργου Κ.[1,2], Δανδουλάκη Μ.[1], Mantegazza R.[3], Andreetta F.[3], Furlan R.[4], Lindstrom J.[5], Ζησιμοπούλου Π.[6], Χρόνη Ε.[7], Κοκότης Π.[8], Αναγνώστου Ε.[8], Τζανετάκος Δ.[8], Μπρέζα Μ.[8], Κατσαρού Ζ.[9], Αμοιρίδης Γ.[10], Μαστοροδήμος Β.[10], Μπρεγιάννη Μ.[11], Μπονάκης Α.[11], Γιαννόπουλος Σ.[11], Τσιβγούλης Γ.[11], Βουμβουράκης Κ.[11], Τζάρτος Σ.[1,6], **Τζάρτος Ι.**[11]
[1]Τζάρτος ΝευροΔιαγνωστική, Αθήνα, [2]Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, [3]Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Μιλάνο, Ιταλία, [4]Department of Biomedical Sciences Humanitas University, Μιλάνο, Ιταλία, [5]Department of Neuroscience, Medical School, University of Pennsylvania, Philadelphia, ΗΠΑ, [6]Τμήμα Νευροβιολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα, [7]Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα, [8]Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, Αθήνα, Ελλάδα, [9]Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Ελλάδα, [10]Νευρολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ, Ελλάδα, [11]Β΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αττικόν, Ελλάδα

P50 **ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ KV1.3 ΣΤΑ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΔΙΑΧΩΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ/ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΜΟΡΦΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΩΣ ΠΡΟΪΟΥΣΑ**

Γαλάνη Μ.[1], Χαριτάκης Ι.[1], Ρεπούση Ε.[1,2], Μαρκάκης Ι.[1,2], Πουλοπούλου Κ.[1]

[1]Εργαστήριο Πειραματικής Νευροφυσιολογίας, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, [2]Νευρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιώς Άγιος Παντελεήμων

15:30-16:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ / SATELLITE LECTURE**

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 26)

16:00-17:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 27)

17:00-17:30 ***Διάλειμμα καφέ***

17:30-18:00 **ΔΙΑΛΕΞΗ / LECTURE**

Προεδρείο: **Δ. Καραγωγέως, Π. Σιδεράς**

Attacking glioma stem cells to treat high grade glioma in a murine model
S. Tsirka

18:00-19:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 27)

19:00-20:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 28)

20:00-20:30 **ΔΙΑΛΕΞΗ / LECTURE**

Προεδρείο: **Α. Παπαδημητρίου, Π. Παπαθανασόπουλος**

Biomarkers, digital and imaging - reshaping clinical MS research and daily care
L. Kappos

Κυριακή 19 Δεκεμβρίου 2021

12:00-14:00	**ΒΗΜΑ ΝΕΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ**
	Προεδρείο: **Ε. Κεσίδου, Π. Θεοτόκης**
14:00-15:00	Βράβευση εργασιών και λήξη συνεδρίου

Κυριακή 19 Δεκεμβρίου 2021

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΑ ΣΥΜΠΟΣΙΑ / ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ / MEET THE EXPERTS

Δορυφορικά Συμπόσια / Δορυφορικές Διαλέξεις / Meet the Experts

Παρασκευή 17 Δεκεμβρίου 2021

ΑΙΘΟΥΣΑ ΕΡΑΤΩ

14:30-15:30 **MEET THE EXPERT**

Γενόσημες θεραπείες στην πολλαπλή σκλήρυνση

Ν. Γρηγοριάδης, Χ. Μπακιρτζής

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή στα MEET THE EXPERTS είναι η εγγραφή στο Συνέδριο. Λόγω περιορισμένων θέσεων (20 συμμετέχοντες ανά session με φυσική παρουσία) θα τηρηθεί αυστηρά σειρά προτεραιότητας.
Για όσους επιθυμούν να τα παρακολουθήσουν διαδικτυακά (κλειστό meeting τηλεδιάσκεψης) θα σταλεί το σχετικό link εφόσον πραγματοποιήσουν την εγγραφή τους στο Συνέδριο.

15:30-16: 30 **MEET THE EXPERT**

Μελετώντας τον μηχανισμό δράσης των δισκίων κλαδριβίνης

Ν. Γρηγοριάδης

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή στα MEET THE EXPERTS είναι η εγγραφή στο Συνέδριο. Λόγω περιορισμένων θέσεων (20 συμμετέχοντες ανά session με φυσική παρουσία) θα τηρηθεί αυστηρά σειρά προτεραιότητας.
Για όσους επιθυμούν να τα παρακολουθήσουν διαδικτυακά (κλειστό meeting τηλεδιάσκεψης) θα σταλεί το σχετικό link εφόσον πραγματοποιήσουν την εγγραφή τους στο Συνέδριο.

Με την ευγενική χορηγία της MERCK

19:00-20:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΤΙΣ ΕΚΒΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης**

Θεραπευτικές αποφάσεις στην πολλαπλή σκλήρυνση

Μ. Μποζίκη

Combining efficacy with flexibility

B. Van Wijmeersch

Με την ευγενική χορηγία της GENESIS pharma

Δορυφορικά Συμπόσια / Δορυφορικές Διαλέξεις / Meet the Experts

Σάββατο 18 Δεκεμβρίου 2021

11:30-12:30 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

11.30 - 12.00 Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης**

Certain DMTs can increase infection risk. Planning a vaccination strategy for MS patients
R. Gold

12.00 - 12.20 Προεδρείο: **Ε. Κουρεμένος**

Τα οφέλη της έναρξης θεραπείας με DMT στην πρώιμη υποτροπιάζουσα - διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Προκλήσεις στην εποχή του COVID 19
Ι. Νικολαΐδης

12.20-12.30 Διαδραστική συνεδρία με ερωτήσεις και απαντήσεις, ανταλλαγή εμπειριών με το κοινό (προεδρείο, ομιλητές και κοινό)

Με την ευγενική χορηγία της teva

13:00-14:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

MS PROGRESSION: THINKING BEYOND RELAPSES
Chairman: **C. Kilidireas**

The role of activated microglia in MS progression
L. Airas

Tyrosine kinase inhibitors: data and expectations
N. Grigoriadis

Με την ευγενική χορηγία της SANOFI GENZYME

Δορυφορικά Συμπόσια / Δορυφορικές Διαλέξεις / Meet the Experts

Σάββατο 18 Δεκεμβρίου 2021

ΑΙΘΟΥΣΑ ΕΡΑΤΩ

14:00-15:00 **MEET THE EXPERT**

Μακροχρόνια εμπειρία με το natalizumab

Χ. Μπακιρτζής

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή στα MEET THE EXPERTS είναι η εγγραφή στο Συνέδριο. Λόγω περιορισμένων θέσεων (20 συμμετέχοντες ανά session με φυσική παρουσία) θα τηρηθεί αυστηρά σειρά προτεραιότητας.

Για όσους επιθυμούν να τα παρακολουθήσουν διαδικτυακά (κλειστό meeting τηλεδιάσκεψης) θα σταλεί το σχετικό link εφόσον πραγματοποιήσουν την εγγραφή τους στο Συνέδριο.

Με την ευγενική χορηγία της GENESIS pharma

15:30-16:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ / SATELLITE LECTURE**

Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης**

Medical cannabis: panacea or "devil" ? Focus on the use of medical cannabis in multiple sclerosis

D. Karussis

Με την ευγενική χορηγία της TIKUN REPAIR THE WORLD

Δορυφορικά Συμπόσια / Δορυφορικές Διαλέξεις / Meet the Experts

Σάββατο 18 Δεκεμβρίου 2021

16:00-17:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΩΣ ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
Προεδρείο: **Ε. Κουρεμένος**

Ο ασθενής με δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση και ενεργότητα στο επίκεντρο
Ν. Φάκας

Επαναξιολογώντας τη γνωσιακή λειτουργία στη δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση
Χ. Μπακιρτζής

Προεδρείο - Ομιλητές: Q&A και ανακεφαλαίωση

Με την ευγενική χορηγία της NOVARTIS

18:00-19:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

ΧΑΡΑΣΣΟΝΤΑΣ ΝΕΟΥΣ ΟΡΙΖΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΠΣ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ
Προεδρείο: **Γ. Τσιβγούλης, Ν. Γρηγοριάδης**

Δεδομένα και προσδοκίες για τις θεραπείες υψηλής αποτελεσματικότητας στην ΠΣ
Ε. Δαρδιώτης

Διαχείριση της ΠΣ σήμερα με στόχο την ποιότητα ζωής του ασθενή
Β. Κωσταδήμα

Με την ευγενική χορηγία της MERCK

Δορυφορικά Συμπόσια / Δορυφορικές Διαλέξεις / Meet the Experts

Σάββατο 18 Δεκεμβρίου 2021

19:00-20:00 **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος**

Εισαγωγή
Ι. Ηλιόπουλος

The value of higher-efficacy therapies in the fight against disease progression
L. Kappos

Θεραπεύοντας με ασφάλεια την πολλαπλής σκλήρυνση στην εποχή της πανδημίας
Ν. Γρηγοριάδης

Με την ευγενική χορηγία της Roche

ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Πρόεδροι - Συντονιστές - Ομιλητές

A

Airas Laura
Neurologist, Neuroimmunologist, Turku University and the Turku University Hospital, Finland

Altintas Ayse
Professor of Neurology, Neurology Department, Cerrahpasa Medical School, Istanbul University, Turkey

B

Baker David
Professor of Neuroimmonology, Centre for Neuroscience, Surgery and Trauma, Queen Mary University of London, UK

Ben Hur Tamir
Israel S. Wechsler Professor of Neurology, Chairman, The Division of Clinical Neurosciences Hadassah, Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

C

Chalah Moussa Antoine
Neurophychologist, Excitabilité Nerveuse et Thérapeutique, Université Paris-Est Créteil, France

E

Einstein Ofira
Professor of Neurology, Head of the Neurobiology of Exercise Training of Neurology Laboratory, Chair of the Physical Therapy Department, Faculty of Health Sciences, Ariel University, Israel

G

Gold Ralf
Professor of Neurology, Head of the Department of Neurology, Ruhr University Bochum, Germany, Dean of Research

K

Kappos Ludwig
Professor and Chair Neurology, Director Research Center Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), Departments of Medicine, Clinical Research, Biomedicine and Biomedical Engineering Neurologic Clinic und Policlinic University Hospital and University of Basel, Switzerland

Kleopa Kleopas
Senior Consultant Neurologist, Head of Neuroscience Department Center for Neuromuscular Disorders - ERN Neuromuscular Partner, Center for Multiple Sclerosis and Related Disorders, The Cyprus Institute of Neurology & Genetics Neuroscience Program Coordinator, Cyprus School of Molecular Medicine, Nicosia, Cyprus

P

Probert Lesley
Διευθύντρια Ερευνών, Προϊσταμένη Τμήματος Ανοσολογίας, Προϊσταμένη Εργαστηρίου Μοριακής Γενετικής, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ

R

Rudolf Jobst
Νευρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,
Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

S

Schmierer Klaus
Professor of Neurology, Blizard Institute, Consultant Neurologist, Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, UK

Siva Aksel
Professor of Neurology, Istanbul University, Cerrahpaşa School of Medicine Cerrahpaşa, Istanbul, Turkey

Soldatos Ariane
Director, Pediatric Neurology Consultation Service NINDS, Physician Scientist, Undiagnosed Diseases Program NHGRI, National Institutes of Health, Massachusetts, USA

T

Tsirka Anna-Styliani
SUNY Distinguished Professor Miriam and David Donoho Professor, Department of Pharmacological Sciences Director, Scholars in BioMedical Sciences, Program Vice Dean for Faculty Affairs Renaissance School of Medicine, Stony Brook University, NY, USA

V

Van Wijmeersch Bart
Professor of Neurology, Medical Director, Rehabilitation & MS-Centre, Belt Biomedical Institute, Hasselt University, Hasselt, Belgium

Z

Zekeridou Anastasia
Assistant Professor of Neurology and Laboratory Medicine and Pathology Associate Consultant in Clinical Research Departments of Laboratory Medicine and Pathology and Neurology Neuroimmunology Laboratory Mayo Clinic College of Medicine, USA

Ziemssen Tjalf
Professor of Clinical Neuroscience, Head of the Multiple Sclerosis Center and Neuroimmunological Laboratory, Director of Division of Neurometabolism, University Clinic Carl-Gustav Carus, Dresden, Germany

Α

Αλεξόπουλος Χάρης
Επ. Καθηγητής Βιολογίας Κυττάρου, Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Θετικών Επιστημών ΕΚΠΑ

Αρναούτογλου Μαριάνθη
Αν. Καθηγήτρια Νευρολογίας - Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ

Αρτεμιάδης Αρτέμιος
Επισκέπτης Επ. Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Κύπρου

Αφράντου Θεοδώρα
Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Β

Βαβουγιός Γεώργιος
Επισκέπτης Λέκτορας Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Κύπρου

Βαδικόλιας Κωνσταντίνος
Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ

Βουμβουράκης Κωνσταντίνος
Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

Γ

Γιαννόπουλος Σωτήριος
Καθηγητής Νευρολογίας - Νευροψυχολογίας ΕΚΠΑ

Γιαντζή Βιργινία
Νευρολόγος, Επιμελήτρια Β΄, Β΄Νευρολογική ΚλινικήΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Γρηγοριάδης Νικόλαος
Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ, Διευθυντής Β΄Νευρολογική ΚλινικήΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Δ

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

Δεβράνης Πασχάλης
Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Δερετζή Γεωργία
Νευρολόγος, Διευθύντρια Νευρολογικού Τμήματος, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Δημητριάδου Ανδρονίκη
Νευρολόγος, Επιμελήτρια Β΄, Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Ε

Ελλούλ Ιωάννης
Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Ευαγγελοπούλου Μαρία-Ελευθερία
Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας-Νευροχημείας ΕΚΠΑ

Η

Ηλιόπουλος Ιωάννης
Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ

Θ

Θεοτόκης Πασχάλης
Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ιστολογίας-Εμβρυολογίας και Μεταδιδακτορικός Ερευνητής Ιατρικής ΑΠΘ, Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Θεοχάρη Ευαγγελία
Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, ΓΝ Σερρών

Θηραίος Ελευθέριος
Γενικός Ιατρός, Διευθυντής ΕΣΥ, ΚΥ Βάρης, Πρόεδρος Επιτροπής ΥΥ για τη χρήση ΤΠΕ στην ΠΦΥ, Γ. Γραμματέας Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Ι

Ιωαννίδης Παναγιώτης
Αν. Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ

Κ

Κάζης Δημήτριος
Αν. Καθηγητής Νευρολογίας-Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ

Καλλιγιάννη-Σοφικίτη Μαρία-Ευδοκία
Νευρολόγος, Νευρολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ

Καλύβας Αθανάσιος-Χρήστος
Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, ΓΝ Σερρών

Καραγωγέως Δόμνα
Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας-Αναπτυξιακής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης (Ιατρικό Τμήμα)

Καράκης Ιωάννης
Associate Professor of Neurology, Emory University School of Medicine, Atlanta, USA

Καραπαναγιωτίδης Θεόδωρος
Αν. Καθηγητης Νευρολογίας ΑΠΘ

Καρούσης Δημήτριος
Full Professor of Neurology, Faculty of Medicine, The Hebrew University, Israel

Κατσούλη Ειρήνη-Χρυσοβαλάντου
Ειδικευόμενη Νευρολογίας, ΓΝΑ Ο Ευαγγελισμός

Κεσίδου Ευαγγελία
Ακαδημαϊκός Υπότροφος Φυσιολογίας, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια Ιατρικής ΑΠΘ, Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Κιμισκίδης Βασίλειος
Καθηγητής Νευρολογίας-Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ, Διευθυντής Α' Νευρολογικής Κλινικής ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Κουρεμένος Ευάγγελος
Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, 251 ΓΝΑ

Κουτσουράκη Ευφροσύνη
Αν. Καθηγήτρια Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας ΑΠΘ

Κυλιντηρέας Κωνσταντίνος
Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας ΕΚΠΑ

Κωσταδήμα Βασιλική
Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Ιωαννίνων

Λ

Λιασίδης Χαράλαμπος
Νευρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Μ

Μαστοροδήμος Βασίλειος
Νευρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ

Μεσσήνης Λάμπρος
Κλινικός Νευροψυχολόγος, Αν. Καθηγητής Ψυχολογίας ΑΠΘ, Εργαστήριο Γνωστικής Νευροεπιστήμης Τμήματος Ψυχολογίας ΑΠΘ

Μήτσιας Παναγιώτης
Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
Professor of Neurology, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

Μουσταφέλλου Άννα
Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, 251 ΓΝΑ

Μπαϊρακτάρης Χρυσόστομος
Νευρολόγος, Καστοριά

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

Μποζίκη Μαρίνα-Κλεοπάτρα
Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας ΑΠΘ

Μποσταντζοπούλου Σεβαστή
Ομ. Καθηγήτρια Νευρολογίας ΑΠΘ

Μυλωνάς Ιωάννης
Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ

Ν

Νικολαΐδης Ιωάννης
Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΑΠΘ, Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Ντάφου Δήμητρα
Αν. Καθηγήτρια Τμήματος Βιολογίας ΑΠΘ

Ντόσκας Τριαντάφυλλος
Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, ΝΝΑ

Ξ

Ξηρομερήσιου Γεωργία
Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Π

Παπαδημητρίου Αλέξανδρος
Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Παπαθανασσόπουλος Παναγιώτης
Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Παρασκευάς Γεώργιος
Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροψυχολογίας ΕΚΠΑ

Παρίσης Δημήτριος
Επ. Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ

Πελίδου Συγκλητή-Ερριέττα
Αν. Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Πέτρου Παναγιώτα
Νευρολόγος, Κέντρο Νευροανοσολογίας και Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Hadassah Ιερουσαλήμ, Ισραήλ

Προβατάς Αντώνης
Νευρολογικη Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Ρ

Ρίζος Γεώργιος
Νευρολόγος, Έδεσσα

Σ

Σιδεράς Πασχάλης
Ερευνητής Α΄Βαθμίδας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών

Σταθόπουλος Παναγιώτης
Επιστημονικός Συνεργάτης, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

Σταρδέλη Θωμαή
Νευρολόγος, Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Στεφανής Λεωνίδας
Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροβιολογίας ΕΚΠΑ

Σφήκας Ευάγγελος
Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Μεταδιδακτορικός Ερευνητής, 401 ΓΣΝΑ

Τ

Τερζάκης Αθανάσιος
Ειδικευόμενος Νευρολογίας,
Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ,
ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Τερζούδη Αικατερίνη
Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας ΔΠΘ

Τζανετάκος Δημήτριος
Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ,Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

Τζάρτος Ιωάννης
Αν. Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας ΕΚΠΑ

Τσιαμάκη Ειρήνη
Επικουρική Επιμελήτρια Νευρολογίας, Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Πατρών

Τσιβγούλης Γεώργιος
Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ, Διευθυντής Β' Νευρολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ Αττικόν

Τσιμούρτου Βάια
Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Τσιμπονάκης Αθανάσιος
Ειδικευόμενος Νευρολογίας, 401 ΓΣΝΑ

Τσούρης Ζήσης
Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Φ

Φάκας Νικόλαος
Νευρολόγος, Γενικός Αρχίατρος, Διευθυντής, 401 ΓΣΝΑ

Χ

Χατζηγεωργίου Γεώργιος
Καθηγητής Πανεπιστημίου Κύπρου

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Γενικές Πληροφορίες

Ημερομηνία διεξαγωγής
16-19 Δεκεμβρίου 2021
Θεσσαλονίκη, Makedonia Palace
(Λεωφ. Μεγ. Αλεξάνδρου 2, Θεσσαλονίκη , τηλ: 2310897197, www.makedoniapalace.gr)

Πλατφόρμα διαδικτυακής μετάδοσης
Για την προβολή και παρακολούθηση του συνεδρίου από τους συνέδρους που θα συμμετέχουν με διαδικτυακή παρακολούθηση, θα χρησιμοποιηθεί ειδική πλατφόρμα που θα τους προσφέρει τη μέγιστη δυνατή διαδραστικότητα.

Μόρια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης (CME)
Στο συνέδριο χορηγούνται 26 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CMECPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο.

Πιστοποιητικό
Σε όλους τους συμμετέχοντες του συνεδρίου θα αποσταλεί ηλεκτρονικά πιστοποιητικό συμμετοχής. Για την παραλαβή του πιστοποιητικού απαιτείται η παρακολούθηση του 60% του συνολικού χρόνου του επιστημονικού προγράμματος, σύμφωνα με τη σχετική εγκύκλιο του ΕΟΦ. Δεν προσμετρούνται τα δορυφορικά συμπόσια και οι δορυφορικές διαλέξεις.
Τα πιστοποιητικά θα αποσταλούν μετά τη λήξη του συνεδρίου και αφού πρώτα υποβληθεί ηλεκτρονικά στη γραμματεία η αξιολόγησή του.

Κονκάρδα συνέδρων
Όλοι οι σύνεδροι που θα συμμετάσχουν με φυσική παρουσία θα παραλάβουν ηλεκτρονικά από τη γραμματεία του συνεδρίου την e-κονκάρδα, την οποία είναι υποχρεωμένοι να την σαρώνουν κατά την είσοδο και έξοδό τους από τη συνεδριακή αίθουσα. Στους συνέδρους που θα συμμετέχουν με διαδικτυακή παρακολούθηση, θα αποσταλεί e-κονκάρδα με τα προσωπικά στοιχεία πρόσβασης για την παρακολούθηση του συνεδρίου.

Οπτικά μέσα - Τεχνική γραμματεία
Η αίθουσα διεξαγωγής του συνεδρίου θα είναι τεχνικά εξοπλισμένη για τις παρουσιάσεις μέσω Η/Υ. Το υλικό της παρουσίασης θα πρέπει να αποστέλλεται μέσω e-mail στην ειδική τεχνική Γραμματεία

Εμπορική έκθεση
Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου θα λειτουργεί έκθεση φαρμακευτικών προϊόντων και ιατρικών μηχανημάτων αλλά και παράλληλη εμπορική έκθεση στο ηλεκτρονικό περιβάλλον της πλατφόρμας όπου θα διεξάγεται το συνέδριο.

Υγειονομικά πρωτόκολλα

Σύμφωνα με τα νέα υγειονομικά πρωτόκολλα που αφορούν στη διεξαγωγή επιστημονικών συνεδρίων θα πρέπει κατά την άφιξή σας στο συνεδριακό χώρο να προσκομίσετε στην Γραμματεία του συνεδρίου είτε πιστοποιητικό εμβολιασμού (για τους εμβολιασμένους) είτε πιστοποιητικό ανάρρωσης (180 ημερών). Με απόλυτη αίσθηση ευθύνης απέναντι σε όλους σας και με απόλυτη τήρηση των μέτρων την ελληνικής πολιτείας, μέλημα μας είναι να φροντίσουμε ο αριθμός των συνέδρων με φυσική παρουσία στη συνεδριακή αίθουσα να είναι περιορισμένος με προτεραιότητα φυσικά στους προέδρους και τους ομιλητές της κάθε ενότητας.

Δικαίωμα συμμετοχής

Κατηγορία	Κόστος Συμμετοχής με Φυσική Παρουσία	Κόστος Συμμετοχής με Διαδικτυακή Παρακολούθηση
Ειδικοί Ιατροί	200 €*	50 €
Ειδικευόμενοι Ιατροί	70 €*	50 €
Νοσηλευτές / Φοιτητές	Δεν υπάρχει δυνατότητα συμμετοχής με φυσική παρουσία	ΔΩΡΕΑΝ

Η παραπάνω τιμή επιβαρύνεται με τον ισχύοντα ΦΠΑ 24%.
*Λόγω των νέων υγειονομικών πρωτοκόλλων ο αριθμός των συμμετεχόντων με φυσική παρουσία θα είναι πολύ περιορισμένος. Θα τηρηθεί αυστηρά σειρά προτεραιότητας.

ΓΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕ ΦΥΣΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑ

Το δικαίωμα συμμετοχής περιλαμβάνει:
- Παρακολούθηση συνεδρίου
- Ηλεκτρονικό έντυπο υλικό
- Επίσκεψη στον εκθεσιακό χώρο
- Πιστοποιητικό συμμετοχής

ΓΙΑ ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Το δικαίωμα συμμετοχής περιλαμβάνει:
- Πρόσβαση στην ηλεκτρονική πλατφόρμα παρακολούθησης του συνεδρίου
- Πιστοποιητικό συμμετοχής

Το συνέδριο θα πραγματοποιηθεί με υβριδικό τρόπο (δυνατότητα συμμετοχής με φυσική παρουσία ή διαδικτυακή παρακολούθηση). Ο αριθμός των συμμετεχόντων με φυσική παρουσία θα είναι περιορισμένος και δύναται να τροποποιηθεί σε εναρμόνιση με τα ισχύοντα Υγειονομικά Πρωτόκολλα.

Θα τηρηθεί αυστηρά σειρά προτεραιότητας για τις εγγραφές με φυσική παρουσία. Για την διαδικτυακή παρακολούθηση θα αποσταλούν αναλυτικές οδηγίες με email πριν από την έναρξή του.

Επιστημονική Εταιρεία Διοργάνωσης Συνεδρίου

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

Γραμματεία Συνεδρίου

Global Events ...makes the difference!
Διοργάνωση Συνεδρίων - Εκδηλώσεων

Θεσσαλονίκη: Σταδίου 50Α, 55534 Πυλαία, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 247743, 2310 247734, fax: 2310 247746, e-mail: info@globalevents.gr
Αθήνα: Βαλέστρα 2 & Λεωφ. Α. Συγγρού 168, 17671 Αθήνα
Τηλ.: 210 3250260, e-mail: athens@globalevents.gr

www.globalevents.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ (E-POSTERS)

Ηλεκτρονικά Αναρτημένες Ανακοινώσεις (E-Posters)

P01

SUBACUTE CHRONIC INFLAMMATORY POLYNEUROPATHY FOLLOWING CHADOX1-S/NCOV-19 VACCINE

Pitarokoili K.[1], Wodetzki T., Klausewitz J., Ladopoulos T., Gold R., Ayzenberg I.
Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany

We report two postvaccinal cases with severe multiple exacerbations over 5 months, requiring a long-term immunotherapy and meeting criteria of subacute chronic inflammatory polyneuropathy.

First previously healthy 40-year-old female patient developed ascending dysesthesia in her legs 9 days after the first ChAdOx1-S vaccine in March 2021 (Fig). She has been admitted to the hospital due to progressive leg weakness 10 days after vaccination. CSF analysis revealed typical cytoalbuminous dissociation and the electrophysiological assessments presented incipient demyelinating damage. Despite initial rapid improvement under intravenous immunoglobulins (IVIG) she was re-admitted due to new tetraparesis and bifacial paresis 5 weeks later and plasma exchange has been started. After the 3rd exacerbation in June, we started a combination of steroid pulse with IVIG and a long-term immunotherapy with 500mg rituximab and oral prednisone taper. After intense rehabilitation she was able to walk with both-sided assistance but relapsed for the 4th time in August. After stabilization under plasma exchange regular IVIG every 4-6 weeks have been added. Our second 66-year-old patient man without evidence of previous polyneuropathy and relevant co-morbidities complained of severe back pain 7 days after his first dose of fChAdOx1-S vaccine in March 2021. Few days later he developed tingling sensations in the hands and feet followed by mild ascending paresis and areflexia in his legs. Despite rapid initial improvement under IVIG he relapsed severely again 10 weeks later. New IVIG treatment remained without effect so that two cycles of therapeutic apheresis had to be conducted. In this case no bifacial paresis occurred, and paresis was proximally accentuated. Ganglioside and paranodal antibodies were negative and other potentially associated infectious diseases were excluded in both cases. SARS-CoV-2 PCR and serological tests (but for low titer postvaccinal anti-Spike antibodies) were also negative.

To sum it up, these cases broaden the spectrum of ChAdOx1-S associated inflammatory polyneuropathies and underline the necessity of closed follow-up observations and long-term immunotherapy in case of chronification.

Figure
Course of severe subacute chronic inflammatory polyneuropathy manifesting 7 and 9 days after the first ChAdOx1-S vaccine

P02

DOSE-DEPENDENT IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF BORTEZOMIB IN EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE NEURITIS

Klimas R.[*1], Sgodzai M.[*1], Motte J.[1], Blusch A.[1], Grüter T.[1], Pedreiturria X.[1], Fischer D.[2], Schneider-Gold C.[1], Reinacher-Schick A.[3], Tannapfel A.[4], Yoom M.[5], Gold R.[1], **Pitarokoili K.**[1]
[1]Department of Neurology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, [2]Department of Cell Physiology, Faculty of Biology and Biotechnology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, [3]Department of Oncology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, [4]Institute of Pathology, Ruhr University, Bochum, Germany, [5]Department of Neurology, Evangelishes Krankenhaus Hattingen, , Germany

Proteasome inhibition with Bortezomib has been reported to exert an immunomodulatory action in chronic autoimmune neuropathies. However, Bortezomib used for the treatment of multiple myeloma induces a painful toxic polyneuropathy at a higher concentration. Therefore, we addressed this controversial effect and evaluated the neurotoxic and immunomodulatory mode of action of Bortezomib in experimental autoimmune neuritis.

Bortezomib-induced neuropathy was investigated in Lewis rats using the von Frey-Hair test, electrophysiological, qPCR, and histological analyses of the sciatic nerve as well as dorsal root ganglia outgrowth studies. The immunomodulatory potential of Bortezomib was characterized in Lewis rats after experimental autoimmune neuritis induction with $P2_{53-78}$ peptide. Clinical, electrophysiological, histological evaluation, von Frey-Hair test, flow cytometric, and mRNA analyses were used to unravel the underlying mechanisms.

We defined the toxic concentration of 0.2mg/kg Bortezomib applied intraperitoneally at days 0, 4, 8, and 12. This dosage induces a painful toxic neuropathy but preserves axonal regeneration in vitro. Bortezomib at a concentration of 0.05mg/kg significantly ameliorated experimental autoimmune neuritis symptoms, improved experimental autoimmune neuritis-induced hyperalgesia and nerve conduction studies, and reduced immune cell infiltration. Furthermore, proteasome inhibition induced a transcriptional downregulation of *Nfkb* in the sciatic nerve, while its inhibitor *Ikba* (also known as *Nfkbia*) was upregulated. Histological analyses of bone marrow tissue revealed a compensatory increase of $CD138^+$ plasma cells.

Our data suggest that low dose Bortezomib (0.05mg/kg intraperitoneally) has an immunomodulatory effect in the context of experimental autoimmune neuritis through

proteasome inhibition and downregulation of NFKB. Higher Bortezomib concentrations (0.2mg/kg intraperitoneally) induce sensory neuropathy; however, the regeneration potential remains unaffected. Our data empathizes, that Bortezomib may serve as an attractive treatment option for inflammatory neuropathies in lower concentrations.

These authors contributed equally to this work

P03

THE FREE FATTY ACID RECEPTOR 3 AGONIST PROPIONIC ACID PROTECTS FOR OXIDATIVE STRESS BY HISTONE HYPERACETYLATION IN THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

Grüter T.[1], Blush A.[1], Sgodzai M.[1], Pedreiturria X.[1], Gisevius B.[1], Haghikia A.[1,2], Motte J.[1], Gold R.[1], **Pitarokoili K.**[1]

[1]Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, [2]Department of Neurology, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Objective: Oxidative stress results in neuronal and Schwann cell damage in inflammatory neuropathies. Treatment with the short-chain fatty acid propionate had a beneficial effect in multiple sclerosis and there is evidence for patients suffering from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), too. This study aims to demonstrate whether propionate exerts an anti-oxidative effect in the peripheral nervous system and to clarify the pathways involved.

Experimental design: Survival of Schwann cells and outgrowth of dorsal root ganglia were evaluated after H_2O_2 treatment on simultaneous propionate treatment. To illustrate potential pathways, expression of the free fatty acid receptor (FFAR) 2 and 3, class 1 histone deacetylase (HDAC) and further antioxidants were investigated as well as histone acetylation. ß-hydroxybutyrate were used as a second FFAR3 ligand.

Principal observation: Treatment with both FFAR3 ligands, propionate and ß-hydroxybutyrate, resulted in a significantly increased resistance against oxidative stress in Schwann cells and dorsal root ganglia. FFAR3 expression was immunohistochemically evident. The presence of propionate induced a significantly reduced HDAC 2 expression with subsequent histone 3 acetylation and catalase expression.

Conclusions: We were able to demonstrate an anti-oxidative effect of propionate on Schwann cells and dorsal root ganglia based on FFAR3 activation. This might have therapeutical implications for patients with CIDP.

P04

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ C ΙΝΩΝ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΜΕ ΤΗ ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Σούφλα Α.[1], Schmelz M.[2], Κοκκότης Π.[1]
[1]ΕΚΠΑ, Αθήνα, Ελλάδα, [2]Medical Faculty Mannheim, Heidelberg, Germany

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι η αξιολόγηση της λειτουργικότητας των μηχανοαναίσθητων και μηχανοευαίσθητων αλγουποδοχέων τύπου C, μέσω της συσχέτισης της διαδερμικής ηλεκτρικής διέγερσης με τη βιοψία δέρματος.

Μέθοδοι: Αρχικά, διεξάγουμε διαδερμική ηλεκτρική διέγερση, τόσο με ημιτονοειδές ρεύμα για την ενεργοποίηση των μηχανοευαίσθητων C όσο και με μισό ημιτονοειδές ρεύμα για την ενεργοποίηση των τασηοαναίσθητων C. Ακολουθεί αξιολόγηση της αίσθησης του πόνου μέσω ψυχομετρικής κλίμακας βαθμονόμησης της αίσθησης του πόνου(NRS scale). Στη συνέχεια, λαμβάνουμε βιοψίες δέρματος πάχους, 3 mm, 10 εκατοστά πάνω από το έξω σφυρό στο δεξιό κάτω άκρο και στη μεσότητα του πήχη του δεξιού άνω άκρου, στην ομάδα των εθελοντών, ενώ στην ομάδα των ασθενών λάβαμε βιοψίες μόνο στο δεξιό κάτω άκρο.

Αποτελέσματα: Συγκρίνοντας το μέσο μεταξύ των ομάδων, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της έντασης του πόνου στο σημείο του θέναρος και της έντασης σε όλα τα υπόλοιπα σημεία που εξετάσαμε, με τον πόνο στο σημείο του θέναρος να κυμαίνεται σε αρκετά μικρότερες τιμές σε σχέση με τα υπόλοιπα σημεία. Παρομοίως, βρέθηκε μεταξύ των τιμών στην περιοχή του δείκτη με το μέγα δάκτυλο του ποδιού. Βρέθηκε συσχέτιση στην άυξηση έντασης του πόνου στη μέγιστη ένταση αγωγής του ερεθίσματος για όλα τα σημεία εφαρμογής του ερεθίσματος. Στα υπόλοιπα σημεία βρήκαμε συσχέτιση στην ένταση του πόνου του ερεθίσματος.
Οσον αφορά στις βιοψίες δέρματος, συγκρίνοντας το σημείο στη μεσότητα του πήχη και τα αποτελέσματα της βιοψίας, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του IENFD και της έντασης του πόνου στον πήχη στον ημιτονοειδή ερεθισμό. Επίσης, συγκρίνοντας ratio REM και την βαθμολογία πόνου στον πήχη προκύπτει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση. Όσον αφορά το σημείο βιοψίας στο κάτω άκρο, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του ratio BIF και της έντασης του πόνου στο half sine wave.

Συμπεράσματα: Η διαδερμική ηλεκτρική διέγερση αποτελεί πιθανώς ένα εργαλείο εξέτασης των C ινών και του νευροπαθητικού πόνου, καθώς η πυκνότητα των ινών σχετίζεται με την ένταση της αίσθησης του ερεθίσματος.

P05

ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ SARS-COV-2 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ - ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κωνσταντινίδου Ν.[1], Μπακιρτζής Χ., Γρηγοριάδου Ε., Νικολαΐδης Ι., Μποζίκη Μ., Συντήλα Σ., Κεσίδου Ε., Τάτση Θ., Γρηγοριάδης Ν.
Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Εισαγωγή: Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Οργανισμού Δημοσίας Υγείας, οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση συμμετέχουν στο πανελλήνιο εμβολιαστικό πρόγραμμα έναντι του ιού Sars-CoV-2. Ενδέχεται όμως, σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, να επηρεαστεί η ανοσοαπόκριση κατόπιν του εμβολιασμού, όσον αφορά την παραγωγή IgG αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης ακίδας II του ιού, από ορισμένες τροποποιητικές της νόσου αγωγές.

Σκοπός: Πρόκειται για προοπτική μελέτη, εν εξελίξει, σχετικά με την παραγωγή IgG αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης ακίδας II του ιού Sars-CoV-2, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έχουν εμβολιαστεί.

Υλικό - Μέθοδος: Στην παρούσα ανάλυση περιλαμβάνονται 78 ασθενείς (55 ή 70,5% γυναίκες, με ηλικία 38.5 ± 10.7 έτη, διάρκεια νόσου 8.52 ± 7.15 έτη, διάμεση EDSS 2.0, εύρος 0-8) εκ των οποίων 68 (87.1%) ελάμβαναν κατά τον εμβολιασμό νοσοτροποιητική αγωγή. Έγινε καταγραφή του τύπου του εμβολίου καθώς και των επιπέδων των IgG αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης ακίδας II του ιού που διενεργήθηκαν 87,6 ± 43.1 ημέρες από την ολοκλήρωση του εμβολιασμού.

Αποτελέσματα: Όλοι οι ασθενείς άνευ νοσοτροποποιητικής αγωγής (n:10), υπό οξική γλατιραμέρη (n : 13), ιντερφερόνη Βήτα -1^{a} (n:5), τεριφλουνομίδη (n:4) και φουμαρικό διμεθυλεστέρα (n:27) παρουσίασαν ικανοποιητικό τίτλο IgG αντισωμάτων. Επιπλέον, ένας ασθενής υπό κλαδριβίνη, που εμβολιάστηκε περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη αγωγής, ένας ασθενής υπό ναταλιζουμάμπη, ένας ασθενής υπό αλεμτουζουμάμπη που εμβολιάστηκε 22 μήνες μετά τη τελευταία λήψη αγωγής κι ένας ασθενής υπό ριτουξιμάμπη με εμβολιασμό 10 μήνες μετά τη τελευταία λήψη, παρουσίασαν ικανοποιητικό τίτλο αντισωμάτων. Σε 2/7 (28.5%) ασθενείς υπό φιγκολιμόδη, δεν ανιχνεύτηκαν τίτλοι IgG αντισωμάτων κατόπιν του εμβολιασμού τους, ενώ συνολικά ο τίτλος των αντισωμάτων ήταν ανεξάρτητος από τις μέρες από τον εμβολιασμό (p : 0.27) και τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων στον ορό (p : 0.75) κατά τον εμβολιασμό. Σε 6/7 (85.7%) ασθενείς υπό οκρελιζουμάμπη, στους οποίους η μέτρηση των επιπέδων IgG διενεργήθηκε 91.4 ± 11.3 ημέρες από την ολοκλήρωση του εμβολιασμού, δεν ανιχνεύτηκαν IgG αντισώματα. Η απουσία αντισωμάτων ήταν ανεξάρτητη του χρόνου από τον εμβολιασμό (p : 0.47) και τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων στον όρο κατά τον εμβολιασμό (p : 0 .13).

Συμπέρασμα: Τα έως τώρα αποτελέσματα της μελέτης είναι σύμφωνα με τη τρέχουσα βιβλιογραφία, κατά την οποία η οκρελιζουμάμπη και η φιγκολιμόδη ενδέχεται να επηρεάσουν την παραγωγή IgG αντισωμάτων κατόπιν εμβολιασμού έναντι Sars-CoV-2. Ο ρόλος της σχετιζόμενης με Τ λεμφοκύτταρα ανοσοαπόκρισης κατόπιν εμβολιασμού, δεν έχει έως τώρα πλήρως διαλευκανθεί. Σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Δημοσίας Υγείας συστήνεται η διενέργεια επαναληπτικού εμβολιασμού και σε αυτούς τους ασθενείς.

P06

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΕΝΥ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ RRMS ΚΑΙ SPMS

Σπυρόπουλος Χ., Δέδε Σ.
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκοπός: Η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) αποτελεί μια νευρολογική ασθένεια που επηρεάζει μεγάλο αριθμό ανθρώπων. Η πλειοψηφία τους διαγιγνώσκεται αρχικά ως υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα MS (RRMS) και πολλοί αναπτύσσουν αναπηρία με την πάροδο του χρόνου οδηγώντας στη δευτερογενή προϊούσα MS (SPMS). Επειδή η αλλαγή από RRMS σε SPMS είναι αργή, δεν διαγιγνώσκεται εξ΄αρχής αλλά αναδρομικά. Σκοπός μας είναι ο εντοπισμός των παθοφυσιολογικών διαφορών μεταξύ των φαινοτύπων RRMS και SPMS μέσω ανίχνευσης μεταβολικών ανωμαλιών και σύνδεσης τους με βιοχημικά μονοπάτια προκειμένου να αναδυθούν πιθανοί δείκτες της ασθένειας.

Υλικά-Μέθοδοι: Έπειτα από ανασκόπηση που πραγματοποιήσαμε στη μηχανή αναζήτησης PubMed, εστιάσαμε σε μελέτες, όπου διερευνήθηκαν μεταβολίτες δείγματος ΕΝΥ σε ασθενείς με RRMS, με SPMS και υγιή άτομα (Control). Οι κύριες τεχνικές που αξιοποιήθηκαν για τον εντοπισμό και διαχωρισμό των επιμέρους μεταβολιτών ήταν φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης (HRMS) σε συνδυασμό με υγρή χρωματογραφία (LC-HRMS) και με ανάλυση έγχυσης ροής (FIA-HRMS). Τέλος, οι βιοχημικές διαφορές προσδιορίστηκαν μέσω ανάλυσης διάκρισης μερικών ελάχιστων τετραγώνων (PLS-DA).

Αποτελέσματα: Μέσω των μελετών καταδεικνύεται σημαντική αλλοίωση στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης και συγκεκριμένα διαταραγμένα επίπεδα 5-υδροξυϊνδολοξικού, κινουρενικού, Ν-ακετυλοσεροτονίνη και 5-υδροξυτρυπτοφάνης μεταξύ ασθενών SPMS σε σύγκριση με ασθενείς RRMS και υγιή άτομα. Ως προς το μεταβολισμό της πυριμιδίνης εντοπίστηκαν αλλοιωμένα επίπεδα ουριδίνης και δεοξυουριδίνης σε ασθενείς SPMS σε σύγκριση με ασθενείς RRMS και υγιή άτομα. Μεταξύ ασθενών SPMS και RRMS βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα θυμίνης, κυνουρενίνης και γλουταμίνης στους SPMS. Τέλος μεταξύ ασθενών SPMS και υγιών ατόμων εντοπίστηκαν αυξημένα επίπεδα του ινοδολό-3-οξικού, γλυκίνης, ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης και γλυκεροφωσφολιπιδίου PC-O στους πρώτους.

Συμπεράσματα: Από τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών εξάγεται ένας σημαντικός μοριακός χαρακτηρισμός της παθοφυσιολογίας της δευτερογενούς προϊούσας πολλαπλής σκλήρυνσης, ενώ υποστηρίζεται έντονα η διερεύνηση των μεταβολών στους μεταβολίτες του ΕΝΥ για τη μετάβαση από την υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση στη δευτερογενή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση.

P07

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΣΠΑΝΙΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΔΙΠΛΗ ΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ANTI-HU ΚΑΙ ANTI-ZIC4 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Κουρτέσης Ι., **Αγγέλογλου Σ.**, Jupe Τ., Φιλιππή Α., Μπαρμπαρή Α., Ψαρράς Δ., Γκαντζιός Α., Μαλτέζου Μ.
Νευρολογική Κλινική, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα

Σκοπός: Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα είναι μία οντότητα που αναγνωρίζεται σταδιακά όλο και περισσότερο. Οφείλονται σε ανοσολογική απάντηση σε διάφορα ογκονευρωνικά αντισώματα που εκφράζονται στα καρκινικά και τα νευρικά κύτταρα. Μπορεί να προσβάλουν όλα τα τμήματα του νευρικού συστήματος. Περιγράφουμε ενδιαφέρουσα περίπτωση ασθενούς με ταυτόχρονη συμμετοχή του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος.

Περιγραφή περιστατικού: Πρόκειται για γυναίκα 62 ετών, καπνίστρια, με σταδιακά επιδεινούμενη κόπωση, ναυτία, δυσφαγία, διπλωπία και αστάθεια βάδισης. Επισκοπικά εμφάνιζε καχεξία και από τη νευρολογική εξέταση διεπιστώθη αμφοτερόπλευρη πάρεση προσωπικού νεύρου, πάρεση δεξιού απαγωγού νεύρου, δυσκαταποσία, υποφωνία, αμφοτερόπλευρος τρόμος τελικού σκοπού, δυσμετρία αριστερού άνω άκρου, δυσμετρικές σακκαδικές κινήσεις και θετική δοκιμασία ανάπαλσης Gordon-Holmes. Μέσω λαρυγγοσκόπησης και γαστροσκόπησης διεπιστώθη αντίστοιχα πάρεση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και υποκινησία του ανώτερου οισοφάγου. Η MRI εγκεφάλου, η CT θώρακος και η ΟΝΠ ήταν χωρίς παθολογία. Στον ορό ανιχνεύθηκαν θετικά anti-Hu και anti-Zic4 αντισώματα με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας. Λόγω ισχυρής υποψίας παρανεοπλασματικού συνδρόμου η ασθενής υπεβλήθη σε FDG-PET το οποίο αποκάλυψε δύο υπερμεταβολικές εστίες· στον οισοφάγο και παρασπονδυλικά στο ύψος του Θ12 σπονδύλου. Στην MRI ΘΜΣΣ ανεδείχθη μάζα μαλακού ιστού παρασπονδυλικά κατά μήκος των σπονδύλων Θ11-Ο1, στην οποία έγινε βιοψία με ανάδειξη μεταστατικού μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα. Θεραπευτικά, η ασθενής έλαβε σχήμα ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης και μεθυλπρεδνιζολόνης χωρίς να βελτιωθεί και κατέληξε μετά από 56 ημέρες νοσηλείας.

Συμπεράσματα: Τα anti-Hu και anti-Zic4 αντισώματα ανευρίσκονται συχνά στα παρανεοπλασματικά σύνδρομα που προκαλούνται από μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα,

κάτι που μας ώθησε να διερευνήσουμε περαιτέρω με PET-SCAN. Η ασθενής μας εμφάνιζε επιπλέον δύο εξαιρετικά ασυνήθιστα στοιχεία· το πρώτο ήταν η κρανιακή πολλαπλή μονονευρίτιδα ως εκδήλωση παρανεοπλασματικού συνεδρόμου, κάτι ιδιαιτέρως σπάνιο και το δεύτερο η ταυτόχρονη προσβολή στο πλαίσιο παρανεοπλασματικού συνδρόμου του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος.

P08

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΠΡΟ-ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΟΜΙΛΙΑ ΠΗΞΗΣ-ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Χατζηαγαπίου Μ.[1], Κρασιάς Γ.[2], Χριστοδούλου Χ.[2], Παντζαρής Μ.[1], Λαμπριανίδη Α.[1]
[1]Τμήμα Νευροανοσολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος, [2]Τμήμα Μοριακής Ιολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

Σκοπός: Αξιολόγηση της συνομιλίας θρόμβωσης-φλεγμονής στην Πολλαπλή Σκλήρυνση (Π.Σ.) μέσα από τη λειτουργική ανάλυση χαρακτηρισμένων προ-φλεγμονωδών IgG αντισωμάτων έναντι παραγόντων πήξης και την παραγωγή/ελευθέρωση κυτοκινών που εμπλέκονται στην φλεγμονή. Συσχετισμός της παρουσίας κυτοκινών με το βαθμό βαρύτητας της νόσου και τις διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων.

Υλικά και μέθοδοι: *In vitro* διέγερση ανθρώπινων αστροκυττάρων με IgG αντισώματα έναντι των παραγόντων FII, FXa, πρωτεΐνης C και πλασμίνης, τα οποία απομονώθηκαν με χρωματογραφία συγγένειας από ορό ασθενών με Π.Σ. (ν=15). Δείγματα υγιών δοτών (ν=15) χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Ανίχνευση και ποσοτικοποίηση προ-φλεγμονωδών μορίων (GM-CSF, ICAM-1, IFNa, IFNg, IL-1a, IL-8, IL-12p70, CXCL10, CCL3, CCL4, TNFa, TREM2) από το κυτταρικό εκχύλισμα με την εφαρμογή της τεχνολογίας ανοσοδοκιμασίας Luminex xMAP. Χρήση του αλγορίθμου Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) για σύγκριση του βαθμού βαρύτητας της νόσου με τα επίπεδα κυτοκινών σε ορό ασθενών με Π.Σ. (ν=110). Συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής με τη συγκέντρωση των πιο πάνω μορίων.

Αποτελέσματα: Υψηλή έκφραση των προ-φλεγμονωδών μορίων στα δείγματα αστροκυττάρων, τα οποία διεγέρθηκαν με IgG ασθενών(p<0.01). Ασθενείς με βαθμό βαρύτητας >4MSSS κατέδειξαν υψηλή συγκέντρωση της χημειοκίνης CCL4 σε σχέση με ασθενείς με <4MSSS (p<0.05). Άτομα που δεν έλαβαν φαρμακευτική αγωγή είχαν αυξημένη συγκέντρωση IL-8 και TREM2 σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή (p<0.01). Επιπλέον, υψηλή συγκέντρωση της χημειοκίνης CXCL10 παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ανοσορρυθμιστική αγωγή σε σχέση με ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή ή λάμβαναν ανοσοκατασταλτική αγωγή (p<0.01).

Συμπέρασμα: Η συνομιλία θρόμβωσης-φλεγμονής έχει πρόσφατα συνδεθεί με την παρουσία παραγόντων πήξης σε προ-απομυελινωτικές περιοχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος ζωικών μοντέλων Π.Σ. Εδώ, έχουμε αποκαλύψει ότι τα αντισώματα έναντι παραγόντων πήξης επάγουν φλεγμονώδεις αποκρίσεις διαμέσου της παραγωγής/ελευθέρωσης προ-φλεγμονωδών μορίων. Παράλληλα, η παρουσία αυτών των μορίων συνδέεται με την εξέλιξη της Π.Σ., τονίζοντας τη σημασία τους στο σχεδιασμό νεών στρατηγικών τόσο για την πρόγνωση όσο και την παρακολούθηση της νόσου.

P09

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ OCT ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Ευσταθίου Γ.[1], Ντασόπουλος Κ.[1], Σμουστόπουλος Γ.[2], Καμπανάρου Σ.[2], Ηλιόπουλος Ι.[3]
[1]Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Κοργιαλένειο-Μπενάκειο, Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός, [2] Οφθαλμολογική Κλινική, ΓΝΑ Κοργιαλένειο-Μπενάκειο, Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός [3]Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία αυτοάνοση νόσος του ΚΝΣ που πλήττει κυρίως νεαρούς ενήλικες οδηγώντας συχνά σε σοβαρή αναπηρία. Είναι γνωστό ότι η νόσος προσβάλει συχνά το οπτικό νεύρο με τρόπο εμφανή κλινικά (οπτική νευρίτιδα) αλλά και υποκλινικά.

Σκοπός Στην παρούσα εργασία εφαρμόστηκε η OCT αγγειογραφία -μία μέθοδος εξέτασης που εμφανίστηκε τα τελευταία χρόνια- σε έναν πληθυσμό ασθενών με ΠΣ. Η OCT-αγγειογραφία είναι μία νέα αναίμακτη απεικονιστική μέθοδος που αποτελεί επέκταση της παραδοσιακής OCT και αξιολογεί την κατάσταση του αγγειακού δικτύου διαφόρων περιοχών του οπισθίου πόλου του οφθαλμού (π.χ. οπτική θηλή, ωχρά κηλίδα).

Υλικό και μέθοδος: Η μέθοδος εφαρμόστηκε σε 30 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ που παρακολουθούνται στο νοσοκομείο «Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός». Σε κάθε οφθαλμό καταγράφηκε το RNFL, το GCC, η περιθηλαία και η παραωχρική αγγειακή πυκνότητα.

Αποτελέσματα: Προέκυψε ότι σημαντικό ποσοστό των οφθαλμών παρουσίαζε παθολογικές τιμές των άνωθεν παραμέτρων και ότι οι οφθαλμοί με οπτική νευρίτιδα είχαν μεγαλύτερο ποσοστό παθολογικών τιμών σε σχέση με τους οφθαλμούς χωρίς οπτική νευρίτιδα. Ιδιαίτερα σημαντική διαπίστωση ήταν το ότι η περιθηλαία αγγειακή πυκνότητα ήταν παθολογική σε όλους τους οφθαλμούς, γεγονός που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον ως βιοδείκτης. Τέλος δεν προέκυψε κάποια συσχέτιση των παραμέτρων με το EDSS.

Συμπεράσματα: Η OCT αγγειογραφία είναι μία μέθοδος που τα τελευταία χρόνια χρη-

σιμοποιείται όλο και περισσότερο για ερευνητικούς σκοπούς στην ΠΣ και φαίνεται ότι προσφέρει έναν αξιόπιστο τρόπο για αναίμακτη αξιολόγηση της οφθαλμικής προσβολής που συμβαίνει συχνά κατά τη διάρκεια της νόσου.

P10

Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ TPL2 ΚΙΝΑΣΗΣ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΡΥΘΜΙΖΕΙ ΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ CLAUDIN-5 ΠΡΟΑΓΟΝΤΑΣ ΤΗ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

Νάνου Α.[1], Μπουρμπούλη Μ.[1], Vetrano S.[2], Schaeper U.[3], Ley S.[4], Κόλλιας Γ.[1,5]
[1]Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγ», Αθήνα, Ελλάδα, [2]Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy, [3]Silence Therapeutics GmbH, Berlin, Germany, [4]The Francis Crick Institute, London, UK, [5]Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Η αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων είναι σύμπτωμα πολλών νόσων και καθορίζει την εξέλιξη και τη σοβαρότητα τους διευκολύνοντας τη φλεγμονώδη και/ή τη μεταστατική κυτταρική διήθηση. Συγκεκριμένα στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ), μια αυτοάνοση απομυελινωτική ασθένεια στου Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), η βλάβη ή ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι υψίστης σημασίας, γιατί προωθεί την φλεγμονή και τον νευροεκφυλισμό. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν πως η αποσιώπηση της Tpl2, μιας κινάσης MAP3 με πλειοτροπική αντιφλεγμονώδη δράση, μειώνει την φλεγμονή του ΚΝΣ μέσω κυττάρων στρώματος στο ζωικό μοντέλο της ΣΚΠ (mus musculus), την Πειραματική Αυτοάνοση Εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ). Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της Tpl2 και η αποσαφήνιση του αντιφλεγμονώδους μηχανισμού της στο ΚΝΣ. Χρησιμοποιώντας ιστοειδική γενετική αποσιώπηση της Tpl2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα ΠΑΕ ποντίκια παρουσίασαν μειωμένη φλεγμονή στο ΚΝΣ και σημαντικά καλύτερη κλινική εικόνα. In vivo και ex vivo πειράματα δείξανε πως η αποσιώπηση της Tpl2 μετά από προ-φλεγμονώδες ερέθισμα οδηγεί στην μεταβολή της έκφρασης των πρωτεϊνών claudin-5 και occludin, που είναι υπεύθυνες για την δημιουργία Στενοσυνδέσμων (Tight Junctions) μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και στην μετέπειτα μείωση της διαπερατότητας των αγγείων, επηρεάζοντας την σηματοδότηση μέσω της κινάσης JNK και την λυσοσωμική αποικοδόμηση πρωτεϊνών. Ο ίδιος μηχανισμός επιβεβαιώθηκε και σε μοντέλο μεταστατικού καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο χαρακτηρίζεται από διήθηση καρκινικών κυττάρων. Εξάλειψη της Tpl2 σε ενδοθηλιακά κύτταρα οδήγησε σε σημαντική μείωση του αριθμού όγκων στον πνεύμονα υπογραμμίζοντας ότι ο ρόλος της Tpl2 στη ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας δεν περιορίζεται στο ΚΝΣ. Τέλος, η αναστολή της Tpl2 μέσω φαρμακολογικού αναστολέα ή μικρών παρεμβαλλόμενων RNA (siRNA) επιβεβαίωσε τα ευρήματά μας και μείωσε τους μεταστατικούς όγκους στον πνεύμονα. Τα αποτελέσματα αυτά καθιερώνουν έναν νέο ειδικό ρόλο της κινάσης Tpl2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αναδεικνύουν το θεραπευτικό δυναμικό της ιστοειδικής αναστολής της Tpl2 σε χρόνιες φλεγμονώδεις και μεταστατικές ασθένειες.

P11

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΨΥΧΩΣΗ: ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ Η ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΜΙΑΣ ΝΟΣΟΥ; ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Νικολαΐδης Ι.[1], **Καρακάση Μ.**[2], Μπακιρτζης Χ.[1], Αφράντου Θ.[1], Συντήλα Σ.[1], Μποζίκη Μ.[1], Γρηγοριάδης Ν.[1]
[1]Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, [2]Γ' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Σκοπός: Σκοπός αυτής της παρουσίασης είναι ένα περιστατικό πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) με συνυπάρχουσα επιληψία, περικρισική ψυχωσική διαταραχή και συνύπαρξη ψυχογενών μη επιληπτικών κρίσεων, καθιστώντας έτσι τη διαφορική διάγνωση δύσκολη και κατ' επέκταση τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση.

Παρουσίαση περιστατικού: Μια 42χρονη γυναίκα με ΠΣ, σύνθετες εστιακές κρίσεις και περικρισική ψυχωσική διαταραχή εισήχθη στην κλινική λόγω αύξησης της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων, επιδείνωση της κινητικότητας, αυξημένη κόπωση και επεισόδια ακράτειας ούρων τον προηγούμενο μήνα. Η ασθενής παρουσιάζει ατομικό ιστορικό με συμπτωματολογία κόπωσης και γενικευμένων μυαλγιών, ακολουθούμενη από την εμφάνιση μείζονος ψυχοπαθολογίας με αυτοκαταστροφικότητα στα πλαίσια οπτικών και ακουστικών εντελλουσών ψευδαισθήσεων. Επιπλέον, παρουσίασε επεισόδια επιληπτικών κρίσεων, τα οποία αρχικά θεωρήθηκαν «ψυχογενή», ωστόσο, λόγω αύξησης των επεισοδίων και διενέργειας νέου ΗΕΓ, διεγνώσθη με σύνθετες εστιακές κρίσεις με αριστερή κροταφική προέλευση.

Υλικό και Μέθοδοι: Η διεθνής βιβλιογραφία ανασκοπήθηκε μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων έως τον Οκτώβριο του 2021.

Αποτελέσματα: Και οι 3 νοσολογικές οντότητες παρουσιάζουν συννοσηρότητα με εναλλασσόμενο τρόπο. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, 19%-80% των επιληπτικών ασθενών πιθανό να εμφανίσουν ψυχωσικό επεισόδιο στην πορεία της ασθένειας. Ταυτόχρονα, η ψύχωση είναι 2-3 φορές συχνότερη στη ΠΣ συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός της επιληψίας αυξάνεται 3-5 φορές όταν συνυπάρχει με ΠΣ, υποδηλώνοντας συσχέτιση μεταξύ συσσωρευμένης εγκεφαλικής βλάβης και επιληψίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, σημειώνεται ότι η ψυχιατρική συμπτωματολογία είναι πιθανό να προηγείται έτη της έναρξης των νευρολογικών συμπτωμάτων και της διάγνωσης της ΠΣ. Φαίνεται, επίσης να υπάρχει μια οικογενειακή διασταυρούμενη συσχέτιση στην προδιάθεση μεταξύ της ΠΣ και της σχιζοφρένειας. Εκτός από πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου, τα γενετικά ευρήματα είναι ενδεικτικά ύπαρξης γενετικού πλειοτροπισμού μεταξύ σχιζοφρένειας και ΠΣ.

Συμπεράσματα: Η ψυχιατρική συννοσηρότητα στη ΠΣ μπορεί να περιπλέξει τη διαγνωστική διαδικασία και την ικανότητα των ασθενών να αναζητήσουν θεραπεία, με δυσμενή επίδραση στη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής αυτών.

P12

ΜΥΟΚΛΟΝΙΚΗ ΑΤΑΞΙΑ ΥΠΟΞΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΣΕ ΝΕΑΡΟ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ ΧΩΡΙΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Καλαμποκίνη Σ.[1], Αρτεμιάδης Α.[1], Χιρμπάκη Ρ.[2], Μπαργιώτας Π.[1], Στυλιανού Ε.[3], Χατζηγεωργίου Γ.[1], Χατζηβασιλείου Μ.[4], Ζής Π.[1]

[1]Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος, [2]Νευρολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Λευκωσία, Κύπρος, [3]Διαγνωστικό κέντρο "Άλφα εύρεσις", Όμιλος Βιοιατρικής, Λευκωσία, Κύπρος, [4]Τμήμα Νευροεπιστημών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Sheffield, Sheffield, United Kingdom

Σκοπός: Οι σχετιζόμενες με την γλουτένη διαταραχές (gluten-related disorders) περιλαμβάνουν ανοσοδιαμεσολαβούμενες εντερικές και μη εκδηλώσεις που προκαλούνται από κατανάλωση γλουτένης σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Από τις νευρολογικές, η αταξία αποτελεί την πιο συχνή εκδήλωση. Παρουσιάζεται η περίπτωση ενός 38χρονου άνδρα με παρεγκεφαλιδική αταξία και μυοκλονικό τρόμο άκρων υποξείας έναρξης.

Υλικό και μέθοδοι: Ο ασθενής παρουσιάστηκε στα εξωτερικά ιατρεία με δυσχέρεια βάδισης και τρόμο των άκρων από μηνός. Επίσης ανέφερε πόνο με νευροπαθητικά στοιχεία στο δεξί κάτω άκρο. Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε αταξικό βάδισμα ευρείας βάσης, άρρυθμος μυοκλονικός τρόμος (περίπου 7 Hz) κυρίως του δεξιού άνω άκρου, παλλυπαισθησία κάτω άκρων και κατηργημένα αχίλλεια αντανακλαστικά.

Αποτελέσματα: Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν φυσιολογικές. Η νευρογραφία έδειξε μια ήπια μηκο-εξαρτώμενη αξονικού τύπου περιφερική νευροπάθεια. Τα αντισώματα γλιαδίνης, τρανσγλουταμινάσης TG2, TG6 IgA και IgG ήταν θετικά. Η βιοψία δωδεκαδακτύλου έδειξε ευρήματα συμβατά με κοιλιοκάκη, παρά την απουσία γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Η μαγνητική φασματοσκοπία εγκεφάλου έδειξε μειωμένο λόγο N-ακετυλασπαρτικού προς κρεατίνη στο σκώληκα της παρεγκεφαλίδας (<0.73, φυσιολογικά >1.0). Τα ευρήματα ήταν συμβατά με μυοκλονική αταξία σχετιζόμενη με γλουτένη. Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με κλοναζεπάμη και λεβετιρακετάμη και ξεκίνησε αυστηρή δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Στον επανέλεγχο των 6 μηνών παρουσιάζει βελτίωση των κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων.

Συμπεράσματα: Η μυοκλονική αταξία σχετιζόμενη με κοιλιοκάκη χωρίς γαστρεντερικές διαταραχές είναι μια σπάνια εκδήλωση. Η προσβολή της παρεγκεφαλίδας είναι ανοσοδιαμεσολαβούμενη με τη μορφή διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των αντι-

γονικών επιτόπων στα κύτταρα της παρεγκεφαλίδας και του πεπτιδίου γλουτένης. Αντιμετωπίζεται με καλά αποτελέσματα με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και σε μη ανταπόκριση με ανοσοκατασταλτικά. Η ευαισθησία στη γλουτένη και η κοιλιοκάκη πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση παρεγκεφαλιδικής αταξίας με ή χωρίς μυοκλονικό τρόμο σε ασθενείς όλων των ηλικιών, ακόμη και σε απουσία γαστρεντερικών συμπτωμάτων.

P13

RNA EDITING MODIFICATIONS DEFINE DISEASE MANIFESTATIONS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Dafou D.[1], Kanata E.[2], Kiriakidis K.[1], Karagianni K.[1], Pettas S.[1], Dimitriadis A.[2], Bekas N.[1], Theotokis P.[3], Kesidou E.[3], Lagoudaki R.[3], Touloumi O.[3], Xanthopoulos K.[2], Grigoriadis N.[3], Sklaviadis T.[2]

[1]Department of Genetics, Development, and Molecular Biology, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, [2]Neurodegenerative Diseases Research Group, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, [3]Multiple Sclerosis Center, B' Neurological Department AHEPA Hospital Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki

Microglia, the macrophages of the Central Nervous System (CNS), can be polarized either to the M1 type, releasing pro-inflammatory, or to the M2 type, releasing anti-inflammatory cytokines. It is hypothesized that the M1/M2 phenotype balance plays an important role in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) and Multiple Sclerosis (MS) disease progression. The transition from the proinflammatory M1 phenotype to the regulatory or anti-inflammatory M2 phenotype can lead to restoration of homeostasis and improved functional outcomes.

RNA editing, a post-transcriptional mechanism that introduces RNA:DNA differences through ADAR- and APOBEC-mediated deamination of Adenosines (A-I) or Cytidines (C-U) has been implicated with disease progression in EAE and MS. A-I editing is the most common conversion in mammals; ADAR1 is involved in innate immune modulation and is widely expressed in CNS. ADAR1 is overexpressed in inflammation and fittingly in the acute phase of EAE microglia. RNA-seq analysis from naive and EAE (preclinical and clinical) microglia established global RNA editome profiles. Furthermore, A-I and C-U alterations in transcripts implicated in microglia polarization and activation were, for the first time, experimentally validated in EAE- brain tissue and microglia. Our analysis highlighted commonly differentially edited, microglial polarization pathways enriched for A-I edited transcripts, between EAE and MS natural appearing white matter, active and inactive lesions, identifying potential pathogenetic markers and drivers. Subsequent analysis of monoclonal ADAR1 knock-out (KO) microglial cell lines (BV2) following LPS/IL4-treatements established microglia-specific polarization markers that can be associated with specific population subsets enriched for disease-related genes and RNA signatures validated in independent sets of single nucleus data. Thus, identifying microglia

profiles and ADAR1 edited transcripts being altered in MS.
Our data advance the understanding of ADAR1 mediated A-I editing in the modulation of microglial response, through identification, experimental and functional validation of novel immune modulatory ADAR1 targets.

P14

Η ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΤΟΥ TNF ΠΡΟΑΓΕΙ ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΜΥΕΛΙΝΩΣΗ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΦΛΟΙΟ

Μπούτου Α.[1], Ρουφαγάλας Η.[1], Πολιτοπούλου Κ.[1], Tesi R.[2], Barnum C.[2], Κυραργύρη Β.[1], Probert L.[1]
[1]Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα, [2]INmune Bio, La Jolla, USA

Εισαγωγή: Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια αυτοάνοση νευροεκφυλιστική απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) όπου η επαναμυελίνωση σταδιακά αποτυγχάνει οδηγώντας σε μη αναστρέψιμες νευρολογικές βλάβες. Ο TNF, ως βασική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, συναντάται ως διαλυτός με επιβλαβή ρόλο, είτε ως διαμεμβρανικός με ευεργετικό ρόλο στην παθολογία της ΣΚΠ.

Σκοπός: Σκοπός είναι η μελέτη της ευεργετικής δράσης της αναστολής του διαλυτού TNF, ως πιθανό θεραπευτικό στόχο για την επαναμυελίνωση στην ΣΚΠ. Για την επίτευξή του εφαρμόστηκε σε C57BL/6 ποντίκια το μοντέλο απομυελίνωσης cuprizone, το οποίο προσομοιάζει βασικά χαρακτηριστικά της ΣΚΠ όπως απομυελίνωση, μικρογλοίωση και αστροκύττωση. Χορηγήθηκε υποδόρια XPro1595, ένας εκλεκτικός αναστολέας του διαλυτού TNF και μελετήθηκε ο εγκεφαλικός φλοιός με τεχνικές ανοσοφθορισμού και τρισδιάστατης απεικόνισης υψηλής ευκρίνειας συγκρίνοντας ομάδες ποντικών που λαμβάνουν θεραπευτικά XPro1595 ή φυσιολογικό ορό (control).

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η εκλεκτική αναστολή του διαλυτού TNF προάγει την επαναμυελίνωση στον εγκεφαλικό φλοιό. Σε κυτταρικό επίπεδο, παρατηρήθηκε πρώιμη αύξηση του πληθυσμού της μικρογλοίας και των αστροκυττάρων, υποδεικνύοντας πιθανή συσχέτιση της ενεργοποίησής τους ως απόκριση στην απομυελίνωση. Επιπλέον, τρισδιάστατη ανάλυση υπέδειξε αυξημένη φαγοκυττάρωση της μυελίνης από τη μικρογλοία, οδηγώντας πιθανόν σε πιο αποτελεσματική εκκαθάριση και πρόωρη επαναμυελίνωση. Τα προαναφερθέντα in vivo ευρήματα επιβεβαιώθηκαν in vitro σε καλλιέργεια μακροφάγων όπου η αναστολή του διαλυτού TNF αύξησε τη φαγοκυττάρωση της μυελίνης. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η θεραπευτική χορήγηση XPro1595 στο μοντέλο της Πειραματικής Αυτοάνοσης Εγκεφαλομυελίτιδας βελτίωσε την κλινική εικόνα των ποντικών στη χρόνια φάση της ασθένειας, ενισχύοντας ωστόσο την έκφραση νευροφλεγμονώδων δεικτών στην έναρξή της.

Συνοπτικά, ενδιαφέρον εγείρει η ανάπτυξη πρώιμων φλεγμονωδών αντιδράσεων της μικρογλοίας και των αστροκυττάρων στην φλοϊική φαιά ουσία, με πιθανή ευεργετική δράση, η οποία οδηγεί σε επαρκή εκκαθάριση της κατεστραμμένης μυελίνης και σε επαναμυελίνωση. Εν κατακλείδι, η αναστολή του διαλυτού TNF αποτελεί έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο για προαγωγή των επιδιορθωτικών μηχανισμών του ΚΝΣ και της επαναμυελίνωσης στη ΣΚΠ.

P15

ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ «ΠΑΓΩΜΑ» ΤΗΣ ΒΑΔΙΣΗΣ (FREEZING OF GAIT) ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON

Στάση Σ., Νοσίρ-Χαννά Σ., Χαλδαιόπουλος Θ.
Ερευνητικό Εργαστήριο Νευρομυϊκής και Καρδιοαγγειακής Μελέτης της Κίνησης (LANECASM), Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Σκοπός: Η νόσος του Parkinson είναι μια νευροεκφυλιστική πάθηση που εμφανίζει διαταραχές στάσης, κίνησης και βάδισης. Στην Ελλάδα πάσχουν 24.000 άτομα από τη νόσο. Σε ποσοστό έως 63%, στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται το χαρακτηριστικό «πάγωμα» [freezing of gait (FOG)] κατά την έναρξη και διάρκεια της βάδισης, όπου ο ασθενής αισθάνεται επιτόπιο τρόμο και ανικανότητα εκκίνησης της βάδισης, δυσκολία κατά την αλλαγή κατεύθυνσης και τη διέλευση από διόδους περιορισμένου πλάτους. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την ανεύρεση κατάλληλων φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του FOG.

Υλικό και μέθοδοι: Η βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pubmed, ScienceDirect, PEDro, Scopus, χρησιμοποιώντας κατάλληλες λέξεις-κλειδιά: Parkinson, gait-freezing, physiotherapy, cueing. Κριτήρια επιλογής των ερευνών ήταν: η συγγραφή τους να έχει πραγματοποιηθεί στην αγγλική γλώσσα και να έχουν δημοσιευθεί τη τελευταία δεκαετία. Αποκλείστηκαν ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις.

Αποτελέσματα: Κατά την ανασκόπηση ανευρέθηκαν 149 έρευνες, εκ των οποίων μελετήθηκαν οι 44 και τελικά επιλέχθηκαν 10 έρευνες. Οι φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις για το FOG αποσκοπούν στην ανάκτηση και τον επανασυντονισμό της μειωμένης αντίληψης του ρυθμού και του συγχρονισμού των κινήσεων και κατηγοριοποιούνται σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα, αφορά στη χρήση εξωτερικών διευκολυντικών ερεθισμάτων κατά την εκτέλεση ασκήσεων, δραστηριοτήτων ή βάδιση (Cueing method). Τα ερεθίσματα αυτά μπορεί να είναι ακουστικά (μουσική, μετρονόμος), οπτικά (φωτεινές ενδείξεις, γραμμές ή κώνοι στο δάπεδο), ιδιοδεκτικά (δόνηση) ή φορετοί αισθητήρες ανατροφοδότησης (wearable feedback sensors). Στην δεύτερη ομάδα κατηγοριοποιούνται οι

ασκήσεις μέσα στο νερό (υπερπήδηση εμποδίων, αλλαγές κατεύθυνσης). Τέλος, η τρίτη ομάδα αφορά στην παραδοσιακή κινησιοθεραπεία (ασκήσεις αντίστασης, ισορροπίας, τεχνικές χαλάρωσης, ή συνδυασμό αυτών).

Συμπεράσματα: Όλες οι φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις βρέθηκαν να είναι αποτελεσματικές, όμως η μέθοδος Cueing φαίνεται να υπερέχει. Ωστόσο, αναγκαία είναι η διεξαγωγή περισσότερων, συγκριτικών και με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ερευνών για τα οφέλη των φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων στην αντιμετώπιση του FOG σε ασθενείς με νόσο του Parkinson.

P16

OCCUPATIONAL THERAPY INTERVENTION FOR ADULTS LIVING WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A LITERATURE REVIEW OVER THE PAST DECADE

Vlotinou P.[1], Τσίπτσιος Δ.[1], Γιοφτσίδου Β.[2], Καραδάτκου Ρ.[2], Τσιαούση Κ.[2], Βαδικόλιας Κ.[1], Ηλιόπουλος Ι.[1]
Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, [2]ΔΙΕΚ Τμήμα Β. Εργοθεραπείας, Αλεξανδρούπολη

Background: Multiple Sclerosis (MS) has a multidimensional impact on a patient's life, affecting the occupational performance. Not only physical but also cognitive aspects are influenced reflecting negatively on quality of life. MS treatment is carried out by a multidisciplinary team and is based on pharmacological and non pharmacological interventions that aim to maintain daily life skills. Among non-pharmachological interventions, occupational therapy focuses on daily activity, participation and occupational performance.

Objectives: To investigate the efficacy of occupational therapy interventions for adults living with MS.

Methods: A literature research of two databases (The Cochrane and Scopus) was conducted in order to trace all full text, randomized controlled trials and clinical trials published from 2010 to 2021 utilizing. The key words "occupational therapy" AND "multiple sclerosis" AND "adults" were set as search criteria.

Main results: 189 studies were initially identified and 25 met all the inclusion criteria. These studies were divided in four categories: 1. occupational therapy interventions for fatigue management, 2. for physical rehabilitation, 3. cognitive interventions and 4. "other interventions". Most studies exhibited small sample size, low results generalizability and lack of long term evaluation. Only three studies reported no improvement in autonomy and participation post occupational therapy interventions. In the other 22 studies the positive impact of occupational therapy was underlined. Techniques for fatigue

management were studied mostly based on the Packer program and the effect of motor imagery was reported. Physical rehabilitation interventions focused on enhancing motor skills to reduce falls and upper limb manual dexterity. Cognitive interventions included new routines and techniques about memory, employment and daily living. The assistive technology was mentioned as well. With regards to "other interventions", the utilization of virtual reality was proposed as complementary to conventional interventions and music therapy in combination with communication and emotional expression techniques for the improvement of quality of life aspects.

Conclusion: Occupational therapy interventions are deemed necessary for adults living with MS as they, improve occupational performance and activities of daily living.

P17

ΟΞΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ CIDP ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ LONG COVID

Φωτιάδου Α., Μαυράκη Ε., Τσίπτσιος Δ., Τερζούδη Α., Μακρή Ε., Κιαμελίδης Σ., Τσαλκίδης Δ., Μεταξάς Ν., Οσμάντσα Α., Βαδικόλιας Κ., Ηλιόπουλος Ι.
Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

Εισαγωγή: Σύνδρομο Guillain-Barre (GBS) σχετιζόμενο με λοίμωξη από SARS-CoV-2 έχει πρόσφατα περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία, ακολουθώντας το τυπικό μεταλοιμώδες πρότυπο, σπανιότερα παραλοιμώδες, αλλά και ως μέρος του συνδρόμου Long Covid.

Παρουσιάζουμε το 1ο περιστατικό οξείας απομυελινωτικής πολυριζονευροπάθειας με ιστορικό λοίμωξης με SARS-CoV-2 προ μηνών και τελική διάγνωση οξείας έναρξης χρόνιας φλεγμονώδους πολυριζονευροπάθειας (A-CIDP).

Περιστατικό: Γυναίκα 52 ετών εισήχθη στην κλινική μας αιτιώμενη από δεκαημέρου προοδευτικά επιδεινούμενη δυσχέρεια βάδισης και δυσαισθησίες άκρων. Προ 11 εβδομάδων είχε νοσήσει και ιαθεί λόγω COVID-19, ενώ ήταν ανεμβολίαστη έναντι SARS-CoV-2. Στην εξέταση διαπιστώθηκαν αδυναμία άπω άνω άκρων 4/5 (MRC Grade), εγγύς και άπω κάτω άκρων 2/5, αρεφλεξία άνω και κάτω άκρων και υπαισθησία κατανομής γαντιών-καλτσών. Δεν παρουσιάστηκαν ορθοκυστικές διαταραχές, δυσαυτονομία, προσβολή κρανιακών συζυγιών ή ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών. Στο ΕΝΥ διαπιστώθηκε λευκωματοκυτταρικός διχασμός (λεύκωμα 74mg/dl, 0 κύτταρα), ενώ ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ανέδειξε πρωτοπαθώς απομυελινωτική αισθητικοκινητική πολυριζονευροπάθεια.

Ετέθη η διάγνωση GBS και χορηγήθηκε 5θήμερο σχήμα γ-σφαιρίνης με συνακόλουθη βελτίωση και δυνατότητα βάδισης με βοήθεια βακτηρίας κατά την έξοδο.

5 εβδομάδες μετά το πρώτο επεισόδιο εμφάνισε νέα κλινική και νευροφυσιολογική επιδείνωση και θεωρήθηκε ως σχετιζόμενο με θεραπεία GBS με διακυμάνσεις (GBS-TRF). Αντιμετωπίστηκε με 7 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης και εξήλθε βελτιωμένη.

11 εβδομάδες μετά το πρώτο επεισόδιο παρουσίασε δεύτερη επιδείνωση, οπότε ετέθη η τελική διάγνωση της A-CIDP. Χορηγήθηκε 5θήμερο σχήμα γ-σφαιρίνης και 4ήμερο δεξαμεθαζόνης 40mg/ημέρα pos με επακόλουθη βελτίωση και σταθεροποίηση .

Συζήτηση: Κατά τον WHO, σύνδρομο Long COVID ορίζεται ως εκείνο που εμφανίζεται περίπου 3 μήνες μετά από νόσηση με SARS-Cov-2, με συμπτώματα διάρκειας τουλάχιστον 2 μηνών που δε δύναται να αποδοθούν αλλού. Το συγκεκριμένο περιστατικό αποτελεί την πρώτη περιγραφή A-CIDP στη διεθνή βιβλιογραφία ως εκδήλωση συνδρόμου Long COVID μετά από νόσηση και ίαση από SARS-CoV-2 και απουσίας προηγηθέντος σχετικού εμβολιασμού.

P18

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF MAJOR MENTAL DISORDERS RELATED TO CARDIOVASCULAR DISEASE

Skavatsos D., Asimakopoulou E., Triantis C., Nobelos P.
Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Cyprus

Aim: The aim of this work is to present the pathophysiological mechanisms of serious mental disorders that may be related to the development of cardiovascular disease.

Methods: A bibliographic research took place, using the terms "depression, bipolar disease, schizophrenia cardiovascular diseases, pathophysiological mechanisms" as key words through PubMed and Scopus.

Results: Mental disorders including depression, bipolar disorder and schizophrenia, appear to be associated with both development and progression of heart disease. The interaction between mental disorders and heart disease, are supported by epidemiological data and by the associated mechanisms. The occurrence of inflammation, oxidative and biological stress as well as hormonal and neurotransmitter disorders in coagulation, tissue perfusion, vascular dysfunction and genetic mechanisms get involved in these mental disorders. The combination of these pathopsychological mechanisms and the general risk factors leads to increased rates of comorbidity and mortality. In studies of patients with comorbid coronary heart disease and depression, there were signs of cardiovascular dysfunction, including increased heart rate, mainly in stress, QT prolongation and ventricular arrhythmia. Moreover, there is a dose-response relationship be-

tween the severity of depression and cardiovascular risk, with the presence of even mild symptoms of untreated depression involving some cardiovascular risk. Furthermore, the causes of increased mortality in patients with schizophrenia are similar to those of the general population with metabolic syndrome and diabetes mellitus, while failure to receive antipsychotic medication could lead to obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia.

Conclusion: These data could be used not only as a source for future anti-inflammatory therapeutic approaches, but also as a guideline for the appropriate selection of therapeutic agents, by taking a more comprehensive view of the patient's comorbidity.

P19

ΦΑΡΜΑΚΟΑΝΘΕΚΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ GABA-B+, SOX1+, ZIC4+ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Λιόλιου Φ., Μητκάνη Κ., Ελευθεριάδου Κ., Βογιατζή Χ., Τσεριώτης Β., Θωμάς Δ., Παπαδόπουλος Π., Κούκου Σ., Γουργιώτης Ι., Νόιτση-Μιχάλη Φ., Μιχάλης Ν.
Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Άγιος Παύλος

Εισαγωγή: Η λιμβική εγκεφαλίτιδα παρουσιάζει ένα φάσμα κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων και είναι αυτοάνοσης ή παρανεοπλασματικής αιτιολογίας. Ειδικότερα η εγκεφαλίτιδα σχετιζόμενη με αντισώματα έναντι του GABA-B συναπτικού υποδοχέα εκδηλώνεται συνήθως με επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές νοητικών λειτουργιών και συμπεριφοράς και αποδίδεται περίπου στις μισές περιπτώσεις σε συνυπάρχουσα κακοήθεια, κατά κύριο λόγο σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ανευρίσκονται επιπλέον αυτοαντισώματα στον ορό ή το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Παρουσίαση περιστατικού: Άρρεν ασθενής, 63 ετών, παρουσίασε πολλαπλές τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις ανθεκτικές στην αντιεπιληπτική αγωγή, με επακόλουθες διαταραχές συμπεριφοράς και μνήμης. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα, ενώ η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού δεν ανέδειξε πλειοκυττάρωση ή αυξημένο λεύκωμα, αλλά υψηλό IgG index. Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα καταγράφηκε παθολογική δραστηριότητα τύπου 'delta brush'. Στον ανοσολογικό έλεγχο βρέθηκαν αντισώματα έναντι GABA-B υποδοχέων, SOX1 και zic4 στον ορό. Λόγω της ισχυρής συσχέτισης των ανωτέρω με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα πραγματοποιήθηκε CT θώρακος-άνω-κάτω κοιλίας-οπισθοπεριτοναίου και PET/CT με ανάδειξη παθολογικών προτραχειακών και δεξιών πυλαίων λεμφαδένων και μόρφωμα δεξιάς πύλης, αντίστοιχα. Η οριστική διάγνωση μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα τέθηκε κατόπιν βιοψίας μέσω μεσαυλιοσκόπησης. Ο ασθενής υπεβλήθη σε θεραπεία με στεροειδή ενδοφλεβίως και πλασμαφαίρεση με μερική ύφεση των συμπτωμάτων.

Ακολούθησε χημειοθεραπεία με νετουπιτάνη και ετοποζίδη και ακτινοθεραπείες με περαιτέρω σημαντική βελτίωση των νοητικών λειτουργιών και πλήρη υποχώρηση των επιληπτικών κρίσεων.

Συμπεράσματα: Παρουσιάζεται περιστατικό αυτοάνοσης, λιμβικής αντι-GABA-B εγκεφαλίτιδας με βασική εκδήλωση τις φαρμακοανθεκτικές επιληπτικές κρίσεις και τις διαταραχές μνήμης και συμπεριφοράς που οδήγησε στην διάγνωση συσχετιζόμενου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με βελτίωση της συμπτωματολογίας μετά από ανοσοθεραπεία και ογκολογική θεραπεία. Καταγράφεται η περιστασιακή συνύπαρξη άλλων παρανεοπλασματικών αντισωμάτων και η ενίοτε φυσιολογική απεικόνιση εγκεφάλου. Υπερτονίζεται η αξία της έγκαιρης διάγνωσης και εξονυχιστικής διερεύνησης της παρανεοπλασματικής εγκεφαλίτιδας για την αποτελεσματικότερη θεραπεία και καλύτερη πρόγνωση.

P20

AUTOPHAGY IS NECESSARY FOR OLIGODENDROCYTE MATURATION AND CNS MYELINATION

Ktena N[1,2], Kaplanis S[1,2], Nikoletopoulou V[3], Karagogeos D[1,2], Savvaki M[1,2]
[1]Foundation for Research and Technology, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Heraklion, Greece, [2]School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece, [3] Department of Fundamental Neurosciences, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

Autophagy comprises a major lysosome-dependent degradation mechanism which engulfs, removes, and recycles unwanted cytoplasmic material, including damaged organelles and toxic protein aggregates. Although a few studies implicate autophagy in CNS demyelinating pathologies, its role, particularly in oligodendrocytes and CNS myelin, remains poorly studied.

We will present data on the significance of macroautophagy in the nervous system, focusing on myelinating glia of the CNS and myelin homeostasis. To this end, we have used both *in vitro* and *in vivo* approaches. *In vitro*, pharmacological and genetic inhibition of autophagy have revealed severe defects in myelin sheet formation, delayed maturation and altered cellular distribution of major myelin protein constituents. In parallel, we are currently examining the role of autophagy in vivo, utilizing a new conditional mutant mouse line that we have generated, in which a core gene of autophagic machinery (*atg5*) is specifically ablated in the myelinating glial cells after tamoxifen administration (*plp-CreERT2; atg5fl/fl*). Biochemical and ultrastructural analysis of this mouse line has revealed differences in myelin protein levels as well as morphological alterations in conditional mutant animals compared to age-matched controls.

In summary, our data support the novel principle that the progression of myelination in the CNS requires the involvement of a fully functional autophagic machinery.

We acknowledge funding from the Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI), the National Multiple Sclerosis Society (NMSS, pilot Research Grant) and from The Company of Biologists (Travelling Fellowship). We are grateful to Dr. Irina Kolotueva for expert assistance at the EM Facility of UNIL.

P21

ΝΟΣΗΣΗ ΑΠΟ COVID-19 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ 401 ΓΣΝΑ: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΕΙΣ

Ακριβάκη Α., Γκοτζαμάνης Β., Καρδιάκου Α., Φάκας Ν.
Νευρολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Σκοπός: Καθώς η πανδημία του SARS-CoV-2 εξελίσσεται, παραμένουν ερωτήματα σχετικά με την ευπάθεια, τον κίνδυνο σοβαρής νόσησης ή/και δυσμενούς έκβασης σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), σε σχέση με τα χαρακτηριστικά της νόσου και τις λαμβανόμενες νοσοτροποποιητικές θεραπείες (DMTs). Σκοπός μας ήταν η καταγραφή των περιπτώσεων νόσησης από COVID-19 στον πληθυσμό ασθενών με ΠΣ της Κλινικής μας και η ανάλυση των χαρακτηριστικών και της έκβασής τους.

Υλικό και Μέθοδοι: Η πληροφόρηση προήλθε είτε με απευθείας ενημέρωση από τους ασθενείς είτε κατόπιν εντοπισμού θετικών αντισωμάτων σε έλεγχο πριν τον εμβολιασμό, στα πλαίσια προοπτικής μελέτης ανοσοποίησης στους ασθενείς με ΠΣ. Οι ασθενείς απάντησαν σε σχετικό ερωτηματολόγιο τηλεφωνικά ή ηλεκτρονικά.

Αποτελέσματα: Καταγράφηκαν 24 περιπτώσεις νόσησης από COVID-19, 18 (75%) γυναίκες. Η μέση ηλικία ήταν 46 έτη (22-67), η μέση διάρκεια νόσου 10.4 έτη (1-25) και η μέση EDSS 2.5 (0-6.5). Οι 20 (83%) αφορούσαν συμπτωματική λοίμωξη, ενώ 4 διαπιστώθηκαν αναδρομικά σε έλεγχο αντισωμάτων. Από τους 24 ασθενείς, οι 20 (83%) ελάμβαναν DMTs (GA 2, IFN 3, Teriflunomide 3, DMF 7, Natalizumab 2, Ocrelizumab 2, Rituximab 1). Από τους 20 συμπτωματικούς ασθενείς, 3 (15%) νοσηλεύθηκαν, οι 2 σε ΜΕΘ. Αμφότεροι είχαν προϊούσα ΠΣ, ελάμβαναν anti-CD2Os, με EDSS 5 και 6.5 και ηλικία 50 και 62, αντίστοιχα, χωρίς συν-νοσηρότητες. Η πρώτη εξ' αυτών κατέληξε. Υποτροπή της ΠΣ μετά τη νόσηση εκδήλωσαν 8 ασθενείς (35%) και έλαβαν κορτιζόνη. Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν 15 (3-50) μέρες. Σε 12 περιπτώσεις (60%) η μετάδοση προερχόταν από την οικογένεια και σε 5 (25%) από την εργασία. Post-COVID συμπτώματα ανέφεραν 6 ασθενείς (30%). Σχετικά με τον εμβολιασμό, 21/24 ασθενείς (88%) ήταν ανεμβολίαστοι.

Συμπεράσματα: Τα ποσοστά επίπτωσης, σοβαρής νοσηρότητας και θνητότητας από COVID-19 στον πληθυσμό των ασθενών μας με ΠΣ είναι 4.8%, 0.6% και 0,2%, αντίστοιχα, χωρίς σημαντικές διαφορές από αυτά του γενικού πληθυσμού. Επισημαίνεται η αναγκαιότητα εμβολιασμού όλων των ασθενών με ΠΣ.

P22

ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ ΜΕ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΜΥΟΣΙΤΙΔΑΣ: ΣΠΑΝΙΑ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (CHECK POINT INHIBITORS)-ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Καρακατσάνη Ε., Σωτηρίου Κ., Καζάκου Μ.
Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς

Σκοπός: Η ανοσοθεραπεία αποτελεί καινοτόμα θεραπευτική αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων με ενίοτε θεαματικά αποτελέσματα. Με τη χρήση των αναστολέων σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors-ICI) μπλοκάρονται ανασταλτικοί μηχανισμοί ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων καθιστώντας τα καρκινικά κύτταρα «ορατά» στο ανοσιακό σύστημα. Πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το αντιγόνο 4 των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων (CTLA-4) (ipilimumab) ή τον υποδοχέα της πρωτείνης 1 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1) (nivolumab, pembrolizumab) ή τον συνδέτη της πρωτείνης 1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab).

Υλικό: Παρουσιάζουμε γυναίκα 91 ετών με βλεφαρόπτωση , υποφωνία και αδυναμία στήριξης κεφαλής, η οποία διαγνώσθηκε με μυασθένεια, σε έδαφος κακοήθους μεταστατικού μελανώματος, υπό αγωγή με pembrolizumab. Η ασθενής ετέθη σε αγωγή με νεοστιγμίνη και κορτικοειδή με αρχικά βελτίωση της κλινικής εικόνας. Την 3η ημέρα νοσηλείας παρουσίασε έντονη αναπνευστική δυσχέρεια, ακολούθησε διασωλήνωση και τελικά επήλθε θάνατος λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας. Αυξημένες τιμές κρεατινικής κινάσης (2187 pg/ml) και των καρδιακών βιοδεικτών (τροπονίνη και νατριοδιουρητικό πεπτίδιο) επιβεβαίωσε τη συνύπαρξη μυοσίτιδας και φλεγμονώδους μυοκαρδίτιδας.

Μέθοδοι-Αποτελέσματα: Στον ορό της ασθενούς ανευρέθηκαν θετικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ανέδειξε μυοπαθητικές μονάδες σε στερνοκλειδομαστοειδή και δελτοειδή δεξιά. Από την υπερηχοκαρδιογραφηματική μελέτη δεν αναδείχθηκαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.

Συμπεράσματα: Οι ICI οδηγούν σε επαγωγή της δράσης των κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων τόσο ενάντια των καρκινικών όσο και υγιών κυττάρων με πιθανή εμφάνιση αυτοανοσίας. Η εκδήλωση ανοσοσχετιζόμενων νευρολογικών επιπλοκών χρήζει επαγρύπνησης και συνεργασίας νευρολόγων και ογκολόγων. Η εμφάνιση μυασθενικού συνδρόμου συνήθως εκδηλώνεται στα αρχικά στάδια θεραπείας ενώ η συνύπαρξη με μυοσίτιδα και μυοκαρδίτιδα έχει επιβαρυμένη πρόγνωση.

P23

ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ SARS-COV-2 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 8 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΜΙΑΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

Ακριβάκη Α.[1], **Γκοτζαμάνης Β.**[1], Οικονομίδου Χ.[2], Καρδιάκου Α.[1], Ακάλεστος Α.[3], Χαριτάκη Ι.[4], Πετρίδου Ι.[2], Σκαγιάκου Ν.[2], Σφήκας Ε.[1], Τζαβέλλα Δ.[1], Τσιμπονάκης Α.[1], Τέρπος Ε.[4], Φάκας Ν.[1]

[1]401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, [2]Affidea Διαγνωστικά Κέντρα, Καλλιθέα, Αθήνα, [3]Roche Diagnostics (Hellas) SA, [4]Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αλεξάνδρα

Σκοπός: Η αξιολόγηση του βαθμού επίτευξης χυμικής ανοσολογικής απάντησης έναντι του SARS-CoV-2 σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), σε σχέση με τη Νοσοτροποποιητική Θεραπεία.

Υλικό και μέθοδοι: Τη χρονική στιγμή της ανάλυσης, στη μελέτη είχαν ενταχθεί 260 ασθενείς, άνω των 18 ετών, προγραμματισμένοι να εμβολιασθούν έναντι του SARS-CoV-2 και αντίστοιχος αριθμός υγιών εθελοντών. Διενεργήθηκε ποσοτικός προσδιορισμός του τίτλου των ολικών αντισωμάτων έναντι της RBD περιοχής της πρωτεΐνης (S) Spike (Anti-SARS-CoV-2S**),** προκειμένου να αξιολογηθεί ο βαθμός χυμικής απάντησης, 8 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Ασθενείς με θετικό τίτλο αντισωμάτων προ του εμβολιασμού εξαιρέθηκαν.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε 5 ομάδες, ανάλογα με τη θεραπεία: ομάδα 1: anti-CD20s, n=36 (Ocrelizumab 14, Rituximab 21, Ofatumumab 1), ομάδα 2: S1Ps, n=39 (Fingolimod 33, Ponesimod 3, Ozanimod 2, Siponimod 1), ομάδα 3: IRTs, n=19 (Cladribine 4, Alemtuzumab 15), ομάδα 4: IMDs, n=132 (IFN β 1-α 19, Glatiramer Acetate17, Teriflunomide 16, DMF 40, Natalizumab 30, άλλα 10), ομάδα 5: χωρίς θεραπεία, n=34. Συνολικά, 85% των ασθενών και 100% των υγιών ανέπτυξαν τίτλο αντισωμάτων >0.8 U/ml, που αποτελεί το όριο ορομετατροπής. Οι ασθενείς των ομάδων 1 και 2 παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οροθετικότητας συγκρινόμενοι με τις άλλες ομάδες (35% και 66%, αντίστοιχα, έναντι 100%, $p<0.001$), με σημαντικά χαμηλότερο μέσο τίτλο αντισωμάτων. Στην ομάδα 1, η απόσταση από την τελευταία έγχυση συσχετίστηκε θετικά με την ανάπτυξη αντισωμάτων ($p<0.001$), καθώς και ο απόλυτος αριθμός $CD19^+$ ($p=0.002$). Στην ομάδα 2, οι ασθενείς με λεμφοπενία παρουσίασαν χαμηλότερο ποσοστό ανοσιακής απάντησης στον εμβολιασμό (52% vs 100%, $p=0.014$).

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με ΠΣ χωρίς αγωγή ή υπό θεραπεία πλην των anti-CD20s και S1Ps ανέπτυξαν επαρκή χυμική ανοσιακή απάντηση έναντι του SARS-CoV-2, παρόμοια με αυτή των υγιών. Ο απόλυτος αριθμός $CD19^+$ και η παρουσία λεμφοπενίας κατά τον εμβολιασμό, φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία όσον αφορά την ανοσιακή απά-

ντηση σε ασθενείς υπό anti-CD20s και S1Ps αντίστοιχα, με πιθανή κλινική εφαρμογή ενόψει της αναμνηστικής δόσης εμβολίου.

P24

THE ROLE OF NICOTINAMIDE IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM RE/MYELINATION

Kaplanis I.[1,2], Ktena N.[1,2], Savvaki M.[1,2], Karagogeos D.[1,2]
[1]FORTH/IMBB, Heraklion, Greece, [2]Sckool of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

The purpose of this study is to investigate the mechanism of action of Nicotinamide (NAM), a natural inducer of autophagy which mimics caloric restriction, in CNS remyelination, as well as its possible use as therapeutic molecule against demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS). Caloric restriction induces autophagy, a key catabolic pathway that plays an important role in myelinating glia. Pilot data in our laboratory support the role NAM in the proliferation and differentiation of oligodendrocyte precursors under both normal and remyelinating conditions. For this study we used two different approaches: a) *ex vivo* brain slice cultures and b) *in vivo* experiments. For *ex vivo* studies we used brain slices from postnatal four mice focusing at the motor cortex area and we are investigate the effect of NAM both in normal and demyelinating condition. For *in vivo* studies we used three moth old mice. LPC was injected stereotactically and the level of remyelination was evaluated fourteen days after injection. After colocalization analysis we conclude that NAM enhances myelination of axons during development, while also increase the level of remyelination after LPC demyelination in motor cortex area. Enhanced remyelination observed in *in vivo* model when LPC injection followed by intraperitoneal administration of NAM for fourteen days. Overall our data strongly support that nicotinamide treatment increase the remyelination after LPC demyelination, while also enhance myelination during development. More experiments have been designed to further elucidate the mechanism of action of Nicotinamide and its promising role as an agent against demyelinating diseases.

P25

ΑΝΟΣΟΠΡΟΦΙΛ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Γουζούασης Β.[1,4], Ευαγγελοπούλου Ε.[2], Καμπάς Κ.[1], Δημητρακοπούλου Λ.[3], Καραθανάσης Δ.[2], Δαγκωνάκη Α.[1], Τσουκαλά Ε.[1], Γιαννακάκης Α.[4], Ηλιόπουλος Ι.[5], Γρηγοριάδης Ν.[6], Κυλιντηρέας Κ.[2], Κόλλιας Γ.[7], Πρόμπερτ Λ.[1]

[1]Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, [2]Τμήμα Νευρολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, [3]Τμήμα Ανοσολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Λαϊκό, [4]Τμήμα Μοριακής Βιολογίας & Γενετικής ΔΠΘ, [5]Τμήμα Νευρολογίας ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, [6]Μονάδα Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, [7]Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Σκοπός: Στην παρούσα πιλοτική μελέτη εξετάζουμε την υπόθεση ότι η συγκριτική ανάλυση του ανοσοπροφίλ του περιφερικού αίματος και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) μπορεί να αποκαλύψει υπογραφές νευροφλεγμονής που σχετίζονται με τον υπότυπο της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Υλικά και μέθοδοι: Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος και ΕΝΥ από 20 ασθενείς άνευ οποιασδήποτε αγωγής κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψής τους στο νοσοκομείο. Η πλειοψηφία των ασθενών διαγνώστηκε με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ με βάση κλινικά και ακτινολογικά κριτήρια, καθώς και με την ύπαρξη ολιγοκλωνικών μπαντών στο ΕΝΥ (αναθεωρημένα κριτήρια McDonald 2017). Τα κύτταρα συλλέχθηκαν και μονιμοποιήθηκαν σε σωληνάρια Transfix και πραγματοποιήθηκε χρώση με το εξής πάνελ αντισωμάτων για κύτταρα του ανοσοποιητικού: λευκοκύτταρα (CD45), ουδετερόφιλα (CD66b), μονοκύτταρα (CD14), Β λεμφοκύτταρα (CD19), NK (CD56), και Τ λεμφοκύτταρα (CD3, CD4, CD8), και αναλύθηκαν με κυτταρομετρία ροής.

Αποτελέσματα: Από τον συνολικό αριθμό CD45+ λευκοκυττάρων στο αίμα και στο ΕΝΥ ασθενών, ο πληθυσμός των CD3+/CD4+ (Τ) λεμφοκυττάρων βρέθηκε στατιστικά σημαντικά ($p<0.001$) εμπλουτισμένος στο ΕΝΥ (69.7%) σε σύγκριση με το αίμα (52.8%) (fold change = 32%).

Συμπεράσματα: Τα CD4+ Τ λεμφοκύτταρα διεισδύουν επιλεκτικά στο ΚΝΣ στα πρώιμα κλινικά στάδια της ΠΣ. Τα παραπάνω αποτελέσματα παρέχουν απόδειξη της αρχής ότι η συγκριτική ανάλυση των ανοσοπροφίλ ανάμεσα στο περιφερικό αίμα και στο ΕΝΥ δείχνει ότι το ΕΝΥ περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ανοσολογική απόκριση εντός του ΚΝΣ στην ΠΣ. Μελλοντικοί στόχοι αποτελούν η επικυροποίηση των παραπάνω αποτελεσμάτων χρησιμοποιώντας δείγματα μαρτύρων και η περαιτέρω ανάλυση των διαφορικά εμπλουτισμένων κυτταρικών πληθυσμών στο ΚΝΣ, καθώς και η συσχέτισή τους με την εξέλιξη και την ετερογένεια της νόσου και με την ανταπόκριση στις υπάρχουσες αγωγές.

Η παραπάνω έρευνα χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσο-

λογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ.) με τίτλο: <<Human multiple sclerosis CNS microenvironment immunoprofiling. Proof-of-principle for establishment of an integrate pipeline for biobank and analysis of MS samples>> (10/09/2019).

P26

ANTI-CD20 ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΟΥ BALO

Τζανετάκος Δ.[1], Βακράκου Α.[1], Ευαγγελοπούλου Μ.[1], Βελονάκης Γ.[2], Αναγνωστούλη Μ.[1], Στεφανής Λ.[1], Κυλιντηρέας Κ.[1,3]

[1]Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο [2]Μονάδα Έρευνας Ακτινολογίας και Ιατρικής Απεικόνισης, Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας ΕΚΠΑ, [3]Β' Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα

Σκοπός: Η Συγκεντρική Σκλήρυνση του Baló είναι μια σπάνια μορφή απομυελινωτικής νόσου, με ευμεγέθεις βλάβες με μορφολογία «βολβού κρεμμυδιού»[1,2] στο MRI εγκεφάλου. Παθολογοανατομικά παρατηρείται απομυελίνωση τύπου-III κατά Lucchinetti (oligodendrocytopathy) με εναλλασσομένους δακτυλίους κατεστραμμένης με άθικτης μυελίνης[3,4]. Σκοπός μας είναι η παρουσίαση της ανταπόκρισης 2 ασθενών με Baló στην αγωγή με anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα.

Υλικό και μέθοδοι: Περιγραφή των κλινικο-απεικονιστικών δεδομένων 2 ασθενών με Baló, που έλαβαν anti-CD20 θεραπεία μετά από αρχική αντιμετώπιση με iv μεθυπρεδνιζολόνη (IVMP).

Αποτελέσματα: Ασθενής Α, γυναίκα 28 ετών με αιμωδια δεξιού ημιπροσώπου και σύστοιχων άκρων, η MRI ανέδειξε βλάβη τύπου Baló (συγκεντρικοί δακτύλιοι σε T2WI) με σκιαγραφική ενίσχυση (Gd+) στην αριστερή έσω κάψα (μέγιστη διάμετρος 1,8 cm) και απουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ΕΝΥ. Ελαβε IVMP και ετέθη σε σχήματα rituximab iv, χωρίς ενεργότητα νόσου στο follow-up και με σημαντική μείωση διάστασεων της Baló βλάβης (1cm) στο 15μηνο.
Ασθενής Β, γυναίκα 18 ετών με αδυναμία δεξιου κάτω άκρου, με 2 ογκόμορφες (TDL) βλάβες δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου, μία μορφολογίας Baló (μέγιστη διάμετρος 4,5cm) Gd+ και η 2η TDL (3,2cm) Gd+, με πολλαπλές εστίες (N>10, 4Gd+) στα εγκεφαλικά ημισφαιρία και γέφυρα. Στο ΕΝΥ ανευρέθησαν ολιγοκλωνικές δέσμες, αντιμετωπίστηκε αρχικά με IVMP και εν συνεχεία με anti-CD20 αγωγή: αρχικά με rituximab για 8 μήνες και μετάβαση σε ocrelizumab από 8 μήνου με σημαντική μείωση μεγέθους βλαβών στη 2ετία από έναρξη νόσου (1,9cm Baló βλάβη, 1,2cm η 2η αρχικά TDL).

Συμπεράσματα: Η anti-CD20 cell depletion αγωγή έχει θέση στη θεραπευτική της Baló ως θεραπεία κλιμάκωσης (escalation therapy) μετά την χορήγηση iv κορτικοειδών.

P28

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΣΥΜΜΕΤΡΗΣ ΑΙΣΘΗΤΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΟΞΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΕΩΣ

Μακρή Ε.[1], Κιαμελίδης Σ.[1], Τερζούδη Α.[1], Βαδικόλιας Κ.[1], Τσίπτσιος Δ.[1], Μαυράκη Ε.[1], Φωτιάδου Α.[1], Τσαλκίδης Δ.[1], Μεταξάς Ν.[1], Οσμάντσα Α.[1], Μητρούλης Ι.[2], Σκένδρος Π.[2], Παπαγόρας Χ.[2], Ηλιόπουλος Ι.[1]

[1]Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, [2]Α' Παθολογική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Εισαγωγή: Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό ασύμμετρης αισθητοκινητικής αξονικής πολυνευροπάθειας, οξείας ενάρξεως στα πλαίσια Ηωσινοφιλικής Κοκκιωμάτωσης με Πολυαγγείτιδα (ΗΚΠ).

Περιστατικό: Γυναίκα 77 ετών, διεκομίσθη στα ΤΕΠ λόγω εμφάνισης από δεκαημέρου αιμωδίας πελμάτων και ακολούθως προοδευτικής εγκατάστασης ασύμμετρης, πολυεστιακής μυϊκής αδυναμίας άνω και κάτω άκρων. Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε: μυική αδυναμία (ΔΕ άνω άκρο: 3/5 κεντρομελικά, 1/5 περιφερικά, ΑΡ άνω άκρο και κάτω άκρα 2/5 κεντρομελικά, 1/5 περιφερικά), υπαισθησία τύπου «γάντια-κάλτσες», τενόντια αντανακλαστικά νωθρά στα άνω και κατηργημένα στα κάτω άκρα). CT εγκεφάλου (10ημέρου): χωρίς ευρήματα από το εγκεφαλικό παρέγχυμα, με αμφοτερόπλευρη παχυβλεννογονίτιδα στα ιγμόρεια άντρα, CT ΟΜΣΣ (10ημέρου): κήλες μεσοσπονδυλίων δίσκων στο επίπεδο Ο2-Ο3, Ο4-Ο5, Γενική αίματος (15ημέρου): ηωσινόφιλα 9.250/μL. Ατομικό της αναμνηστικό: ΣΔΙΙ, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, δυσλιπιδαιμία, χρόνια βρογχίτιδα, και γαστροοισοφαγική παλινδρόμιση. Έγινε εισαγωγή για διερεύνηση ως πιθανό σύνδρομο Gullain Barre. ΕΝΥ: κφ. ΗΝΓ: βαριά ασύμμετρη αισθητοκινητική αξονική πολυνευροπάθεια. Ανοσολογικός έλεγχος: θετικά p-ANCA και antiMPO αντισώματα. Η ΩΡΛ εκτίμηση ανέδειξε ελκωτικές βλάβες στο ρινικό βλεννογόνο. Η HRCT θώρακος ανέδειξε συρρέουσες βρογχιεκτασίες σε αμφότερους τους πνεύμονες και μικροοζίδια. ECHO καρδιάς: μικρού βαθμού περικαρδιακή συλλογή, χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση, με στοιχεία χρονιότητας (ινική). Τέθηκε η διάγνωση Ηωσινοφιλικής Κοκκιωμάτωσης με Πολυαγγείτιδα και έγινε έναρξη θεραπείας εφόδου με από του στόματος κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη. Στη πορεία της νοσηλείας παρατηρήθηκε αρχικά επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας μέχρις εμφάνισης παραπληγίας κάτω άκρων. Ακολούθησε σταθεροποίηση και μερική αποκατάσταση.

Συζήτηση: Η ΗΚΠ είναι μια σπάνια νόσος, με επιπολασμό 10,7-13 περιπτώσεις/εκατομμύριο. Η περιφερική νευροπάθεια επηρεάζει περίπου το 70% των ασθενών. Η αποκατάσταση είναι αργή και μερική. Επομένως, η έγκαιρη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και πιθανή προσθήκη ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων είναι απαραίτητη για την αποτροπή εκτεταμένων βλαβών. Δεδομένης της διαφορετικής θεραπείας από τη συχνή οξεία περιφερική νευροπάθεια Guillain Barre θα πρέπει να εγείρεται η κλινική υποψία στον

νευρολόγο, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει ηωσινοφιλία και συμμετοχή του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.

P29

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΥΨΗΛΟΥΣ ΤΙΤΛΟΥΣ IgG4 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ALEMTUZUMAB

Βακράκου Α.[1], Τζανετάκος Δ.[1], Ευαγγελοπούλου Μ.[1], Φραγκούλης Γ.[2], Καζάκου Π.[3], Τζάρτος Ι.[4], Ανδρεάδου Ε.[1], Κούτσης Γ.[1], Γιαλάφος Η.[1], Δημητρακόπουλος Α.[1], Τσίποτα Χ.[1], Ζαπάντη Ε.[5], Σταθόπουλος Π.[1], Αναγνωστούλη Μ.[1], Λεωνίδας Σ.[1], Κυλιντηρέας Κ.[1]
[1]Α' Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Πολλαπλής Σκλήρυνσης και Απομυελινωτικών Νοσημάτων, ΓΝΑ Αιγινήτειο, [2]Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαικό, [3]Θεραπευτική Κλινική, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, [4]Β ' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αττικόν, [5]Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Αλεξάνδρα

Σκοπός: Η αγωγή με Alemtuzumab (anti-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα) ενδείκνυται σε ασθενείς με διαλείπουσα-υποτροπιάζουσα μορφή Πολλαπλής Σκλήρυνσης (RRMS) με υψηλή ενεργότητα νόσου και παρουσιάζει υψηλή αποτελεσματικότητα αλλά σημαντικό κίνδυνο πρόκλησης δευτερογενούς αυτοανοσίας. Στην παρούσα μελέτη μελετήσαμε ανοσολογικές παραμέτρους τόσο κυτταρικές (υποπληθυσμούς μονοπύρηνων στο περιφερικό αίμα) όσο και χυμικές (ανοσοσφαιρίνες και συμπλήρωμα) κατά την ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από αγωγή με Alemtuzumab.

Υλικό και μέθοδοι: Στην μελέτη συμμετείχαν συνολικά είκοσι-εννέα ασθενείς με RRMS που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Alemtuzumab. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος πριν από τη χορήγηση αλεμτουζουμάμπης και σε τακτά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Διενεργήθηκαν ανοσοφαινότυπος και μετρήσεις ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος. Αυτοάνοσες ανεπιθύμητες ενέργειες και κλινική ανταπόκριση καταγράφηκαν προοπτικά.

Αποτελέσματα: Τα πρότυπα επαναπληθυσμού των λεμφοκυττάρων δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στους ασθενείς που ανέπτυξαν ή όχι αυτοάνοσες εκδηλώσεις κατά την μέγιστη διάρκεια των 3-ετών από την έναρξη του Alemtuzumab. Δεν παρατηρήσαμε σημαντική μείωση των επιπέδων C3 ή C4, ενώ τα επίπεδα IgG έδειξαν πτωτική τάση μετά τους δύο πρώτους κύκλους θεραπείας. Σε αντίθεση με τα ολικά IgG-επίπεδα, τα IgG4-επίπεδα αυξήθηκαν μετά τους πρώτους 24-μήνες (μέσα επίπεδα IgG4 ορού;1060 μg/mL,SD±745) από τη χορήγηση του φαρμάκου σε σύγκριση με τα αρχικά (μέσος όρος;604μg/mL, SD±291, p=0,02). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Alemtuzumab με επίπεδα IgG4 πάνω από τα ανώτερα όρια του φυσιολογικού ήταν πιο επιρρεπείς σε αυτοάνοσες εκδηλώσεις. Οι ασθενείς αυτοί κυρίως ανέπτυξαν νόσο του Graves με θετικά διεγερτικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα-TSH. Ένας ασθενής ανέπτυξε νόσο του

Crohn (52-μήνες μετά το Alemtuzumab), ενώ ένας άλλος ανέπτυξε δύο αιματολογικές ανωμαλίες (ουδετεροπενία και θρομβωτική-θρομβοπενική πορφύρα τον 16ο-μήνα και τον 23ο-μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας αντίστοιχα).

Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν την παρακολούθηση των επιπέδων IgG4 ως δείκτη της ανοσολογικής ανασύστασης μήνες έως χρόνια μετά τη θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη που σχετίζεται με κίνδυνο αυτοανοσίας ιδιαίτερα όταν τα επίπεδα του είναι παθολογικά.

P30

ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΥΡΩΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΑΞΟΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΟ ΕΝΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Βακράκου Α.[1], Τζάρτος Ι.[2], Στρατάκη Ε.[1], Μπουφίδου Φ.[1], Δήμου Ε.[3], Πυργελής Ε.[1], Κωνσταντινίδης Β.[1], Παρασκευάς Γ.[2], Καπάκη Ε.[1]
[1]Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, [2]Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αττικόν, [3]Νευροδιαγνωστική Τζάρτος, Αθήνα

Σκοπός: Να διερευνηθεί η συσχέτιση των βιοδεικτών νευρωνικής βλάβης [νευροινίδια (NFL) χαμηλού μοριακού βάρους και ολικής πρωτεΐνης tau (T-tau)] στο ΕΝΥ/CSF ασθενών με αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα (ΑΕ) σχετιζόμενης ή μη με την παρουσία υποκείμενης κακοήθειας και να προσδιοριστούν τυχόν συσχετίσεις με κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Υλικό και μμέθοδοι: Η μελέτη περιλαμβάνει 21 ασθενείς με εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με αντισώματα έναντι ενδοκυττάριων (n=11) και εξωκυττάριων (n=10) αντιγόνων και υγιείς μάρτυρες (n=10). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη νευρολογική εξέταση, απεικονιστικό και εργαστηριακό έλεγχο. Τα επίπεδα T-tau και NFL στο ΕΝΥ μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμες ειδικές ELISA.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα σχετιζόμενη με αυτοαντισώματα έναντι ενδοκυττάριων αντιγόνων παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα CSF-NFL (p=0,003), αλλά όχι T-tau σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Τα CSF-NFL και τα CSF-T-tau ήταν υψηλότερα στις εγκεφαλίτιδες που σχετίζονται με ενδοκυττάρια αντιγόνα σε σύγκριση με αυτές που σχετίζονται με αντιγόνα κυτταρικής επιφανείας/συναπτικά (p=0,004 και p=0,0001). Ωστόσο, μετά από στατιστική διόρθωση για διάφορες παραμέτρους (κλινικές/ακτινολογικές/ορολογικές) μόνο τα επίπεδα T-tau αλλά όχι NFL θα μπορούσαν να διαφοροποιήσουν καλύτερα τις αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες σχετιζόμενες με εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια αντιγόνα. Χρησιμοποιώντας την στατιστική καμπύλη ανάλυσης ROC curve, διαπιστώσαμε ότι τα επίπεδα CSF-NFL με τιμή 969 παρουσιάζουν ευαισθησία και ειδικότητα 100% και 76,19%, αντίστοιχα, στην ανίχνευση υποκείμενων κακοηθειών.

Συμπέρασμα: Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι η νευρωνική ακεραιότητα διατηρείται στην αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με εξωκυττάρια αντιγόνα και χωρίς την παρουσία όγκου. Ωστόσο, πολύ αυξημένα επίπεδα NFL παρατηρούνται σε ΑΕ που σχετίζονται με ενδοκυττάρια αντιγόνα και την παρουσία υποκείμενης κακοήθειας. Έτσι, η μέτρηση των νευροινιδίων στο ΕΝΥ θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός βιοδείκτης υποκείμενων κακοηθειών σε ασθενείς με κλινική εικόνα αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας.

P31

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ ΤΟΥ ΚΝΣ ΑΠΟ ΤΑ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΑ ΜΕ ΜΑΝΝΑΝΗ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΩΝ Ly6Chi ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ

Δαγκωνάκη Α.[1], Αυλωνίτη Μ.[1], Τσέλιος Θ.[2], Ανδρούτσου Μ.[3], Πρόμπερτ Λ.[1]
[1]Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, [2]Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, [3]Βιανέξ ΑΕ

Οι αυτοάνοσες απομυελινωτικές ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) διαμεσολαβούνται από την διήθηση Τ και Β λεμφοκυττάρων και μυελοειδών κυττάρων, τα οποία συνεργάζονται για την επαγωγή φλεγμονής και νευροεκφυλισμού. Τελευταία διερευνάται η συμμετοχή των ανώριμων Ly6C^{hi} μυελοειδών κυττάρων, στην ανάπτυξη της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (ΠΑΕ), και στην ΣΚΠ. Πρόσφατα δείξαμε ότι το συζευγμένο με οξειδωμένη μαννάνη πεπτίδιο MOG35-55 (OM-MOG) προλαμβάνει και θεραπεύει τα ποντίκια από την ΠΑΕ μέσω της επαγωγής Τ κυτταρικής ανέργιας και της τύπου 2 μυελοειδούς απόκρισης. Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε την εμπλοκή των CD11b^{+}Ly6C^{hi}Ly6G^{-} (Ly6C^{hi}) και CD11b^{+}Ly6G^{+}Ly6C^{low} (Ly6G^{+}) κυττάρων, εναλλακτικά γνωστών ως μυελοειδή κατασταλτικά κύτταρα σε μοντέλα καρκίνου, στην επαγωγή της ΠΑΕ και στην ανοσολογική ανοχή του OM-MOG. Χορηγώντας το χημειοθεραπευτικό φάρμακο γεμσιταβίνη αναστείλαμε εκλεκτικά την ανάπτυξη των Ly6C^{hi} και Ly6G^{+} πριν και μετά την έναρξη της ΠΑΕ και μελετήσαμε την πορεία της νόσου, και τα ποσοστά των Ly6C^{hi} και Ly6G^{+} στην περιφέρεια (αίμα και σπλήνα) ποντικών θεραπευμένων με OM-MOG. Επιβεβαιώσαμε προηγούμενα ευρήματα που δείχνουν πως τα Ly6C^{hi} κύτταρα είναι απαραίτητα για την έναρξη της ΠΑΕ και ότι μεταναστεύουν από την περιφέρεια στο ΚΝΣ κατά την φάση κορύφωσης της νόσου. Επίσης, δείξαμε πως η ανοσολογική ανοχή του OM-MOG δεν εξαρτάται από τα Ly6C^{hi} και Ly6G^{+} κύτταρα που αναστέλλονται από τη γεμσιταβίνη, αλλά η πρόληψη και η θεραπεία της ΠΑΕ συμβαίνει μέσω της εκλεκτικής διατήρησης των Ly6C^{hi} στην περιφέρεια και της παρεμπόδισης της μετανάστευσης τους στο ΚΝΣ. Επιπλέον, το OM-MOG αυξάνει την παραγωγή του ανοσοκατασταλτικού μορίου PD-L1 από τα Ly6C^{hi}, Ly6G^{+} και τα δενδριτικά κύτταρα του σπλήνα, και η *in vivo* αναστολή του PD-L1, έδειξε πως είναι απαραίτητος διαμεσολαβητής της ανοσολογικής ανοχής του OM-MOG. Συμπεραίνουμε

πως τα OM-πεπτίδια αναστέλλουν την ΠΑΕ μέσω παρεμπόδισης της μετανάστευσης των Ly6C^{hi} κυττάρων στο ΚΝΣ και πιθανόν μέσω της ωρίμανσης τους στην περιφέρεια.

P32

ΓΛΩΣΣΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΕΚΤΙΚΗ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΗ ΜΝΗΜΗ (ΛΒΜ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΣ)

Γρηγοριάδης Π.[1], Μπακιρτζής Χ.[2], Ντελή Έ.[2], Σταυρακάκη Σ.[3]
[1]Τμήμα Γερμανικής Γλώσσας και Φιλολογίας, Φιλοσοφική Σχολή ΑΠΘ, [2]Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, [3]Τμήμα Ιταλικής Γλώσσας και Φιλολογίας, Φιλοσοφική Σχολή ΑΠΘ

Σκοπός: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που προκαλεί πληθώρα νευρολογικών συμπτωμάτων. Σε ασθενείς με ΠΣ ενδέχεται να παρατηρηθούν και γλωσσικά ελλείμματα. Η ανίχνευσή τους παρέχει ενδείξεις δυσλειτουργίας της νευρωνικής δραστηριότητας σε αντίστοιχα κυκλώματα του ΚΝΣ.

Η παρούσα έρευνα συνιστά προκαταρκτική μελέτη των γλωσσικών ικανοτήτων των ασθενών με ΠΣ σε επίπεδο Μορφολογίας και Σύνταξης. Επιπροσθέτως, μελετάται η Λεκτική Βραχύχρονη Μνήμη (ΛΒΜ), με απώτερο στόχο την διερεύνηση των σχέσεων γλωσσικών και μνημονικών ικανοτήτων.

Υλικό και Μέθοδοι:
Εξετάσθηκαν συνολικά πέντε ασθενείς θηλυκού φύλου ηλικίας 26-50 ετών. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής δοκιμασίες:
Α) Δοκιμασία Παραγωγής Αορίστου: Στοχεύει στην αξιολόγηση μορφολογικών ικανοτήτων. Απαρτίζεται από 20 συνολικά ρήματα που σχηματίζουν τόσο ομαλό (σιγματικό), π.χ. «χτυπώ-χτύπησα», όσο και ανώμαλο (μη σιγματικό) αόριστο, π.χ. «βλέπω-είδα».
Β) Δοκιμασία Συντακτικής Κατανόησης: Στοχεύει στην αξιολόγηση συντακτικών ικανοτήτων. Απαρτίζεται από 36 προτάσεις (αναφορικές, παθητικές, και προτάσεις με αυτοπαθή ρήματα). Για καθεμία πρόταση υπάρχουν 4 φωτογραφίες, όμως μια απεικονίζει αυτό που η κάθε πρόταση περιγράφει. Οι εξεταζόμενοι καλούνται να αναγνωρίσουν τη σωστή ανά πρόταση εικόνα.
Γ) Δοκιμασία Λεκτικής Βραχύχρονης Μνήμης (ΛΒΜ): Στοχεύει στην αξιολόγηση της ΛΒΜ. Περιλαμβάνει 24 ψευδολέξεις, τις οποίες οι εξεταζόμενοι καλούνται να επαναλάβουν το δυνατόν ακριβέστερα (ακρίβεια επανάληψης) και συντομότερα (χρόνος επανάληψης).

Αποτελέσματα και Συμπεράσματα: Οι προκαταρκτικές παρατηρήσεις από τις εξεταθείσες ασθενείς κατέδειξαν συχνές ελλειμματικές επιδόσεις αλλά και εμφανέστατες

ατομικές διαφορές. Χαρακτηριστικό είναι ότι η δοκιμασία που έδειξε να δυσκολεύει περισσότερο είναι εκείνη της ΛΒΜ, ιδίως όσο αύξανε ο αριθμός των συλλαβών των ψευδολέξεων, όπου και παρατηρήθηκαν τα περισσότερα λάθη. Στις δοκιμασίες της Παραγωγής Αορίστου αλλά και της Συντακτικής Κατανόησης υπήρχαν αισθητά υψηλότερες επιδόσεις.

Η εξέταση των γλωσσικών δυνατοτήτων δύναται να παράσχει επιπλέον πληροφορίες για τη συνολική κατάσταση του ατόμου με ΠΣ, συμβάλλοντας στην εξατομίκευση του θεραπευτικού πλάνου. Μέσω της συγκριτικής προσέγγισης, βάσει αυτών των στοιχείων, είναι δυνατόν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με τον εκάστοτε βαθμό σοβαρότητας της νόσου αλλά και τον τύπο γλωσσικών και μνημονικών ελλειμμάτων. Προς αυτήν την κατεύθυνση είναι απαραίτητη η συλλογή επαρκέστερου δείγματος ασθενών, καθώς η περαιτέρω διερεύνηση των γλωσσικών προβλημάτων και της συσχέτισής τους με μνημονικά ελλείμματα θα επιτρέψει την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

P33

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ Ή ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΠΑΘΗΣΗ: ΜΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ STIFF-PERSON-SYNDROME ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ anti-GLY-R-IgG

Σαμαρά Ε., Δαβόρα Φ., Καραφυλές Γ., Δερετζή Γ.
Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Εισαγωγή: Το σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου (Stiff-Person-Syndrome, SPS) είναι μία εξαιρετικά σπάνια νευρολογική διαταραχή με κυμαινόμενη και ασυνήθιστη συμπτωματολογία, που συχνά εκλύεται υπό συνθήκες ψυχικού stress. Παρουσιάζουμε την περίπτωση μίας 40χρονης γυναίκας, η οποία προσήλθε προς διερεύνηση μίας διαταραχής βάδισης από τριμήνου, με συνοδά άλγη κάτω άκρων και αγχώδη συμπτωματολογία.

Παρουσίαση Περιστατικού: Η ασθενής προσήλθε λόγω προοδευτικά επιδεινούμενης συμπτωματολογίας με δυσαισθησίες και άλγος των άκρων, δυσκαμψία και συχνές πτώσεις. Κατά την εισαγωγή εμφάνιζε κλόνο κάτω άκρων άμφω με καμπτικά πελματιαία αντανακλαστικά, χωρίς λοιπή εστιακή σημειολογία. Ο απεικονιστικός έλεγχος, η οσφυονωτιαία παρακέντηση καθώς και ο ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος επίσης ανέδειξαν παθολογία. Λόγω έντονης αγχώδους συνδρομής η ετέθη σε αγχολυτική αγωγή με βενζοδιαζεπίνες, με σημαντική βελτίωση. Μετά τη διακοπή των βενζοδιαζεπινών, ωστόσο, τα συμπτώματα επανήλθαν. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων, τα οποία εκλύονταν κυρίως σε συνθήκες έντονου ψυχικού stress ή θορύβου, εμφάνιζε πλέον δυστονικές θέσεις των κάτω άκρων και πτώσεις, οπότε και ετέθη η υποψία του SPS. Από τον έλεγχο των αντισωμάτων προέκυψαν θετικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της γλυκίνης (GlyR-IgG). Στην ασθενή προτάθηκε η έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής από του στόματος, την οποία εκείνη αρνήθηκε. Ο έλεγχος προς διερεύνηση πιθανής παρανεοπλασματικής αιτιολογί-

ας απέβη αρνητικός. Δύο μήνες αργότερα η ασθενής προσήλθε εκ νέου με επιδείνωση της βάδισης, διαλείπουσα διπλωπία, δυσκαταποσία και λαρρυγόσπασμος. Υπεβλήθη σε σειρά πλασμαφαιρέσεων ενώ τροποποιήθηκε και η φαρμακευτική αγωγή με συστηματική χορήγηση διαζεπάμης, βιπεριδένης και μπακλοφαίνης. Εξήλθε βελτιωμένη με από του στόματος ανοσοκατασταλτική αγωγή με κορτικοστεροειδή και αζαθειοπρίνη.

Συμπέρασμα: Η παροξυσμική εμφάνιση νευρολογικής συμπτωματολογίας υπό συνθήκες ψυχικού stress, παρά το γεγονός ότι συνήθως παραπέμπει σε λειτουργική διαταραχή, θα πρέπει να θέτει και την κλινική υποψία και σπάνιων νευρολογικών οντοτήτων όπως το Σύνδρομο Δύσκαμπτου Ατόμου (Stiff-Person-Syndrome). Το SPS οφειλόμενο σε anti-GlyR-IgG αποτελεί μία ακόμη σπανιότερη υποομάδα του SPS, στην οποία συχνά προεξάρχουν τα στελεχιαία συμπτώματα.

P34

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ SARS-COV-2 ΛΟΙΜΩΞΗ: ΣΕΙΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΓΝΘ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Σαμαρά Ε., Λιάπτση Ε., Καραλής Φ., Δερετζή Γ.
Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Εισαγωγή: Υπάρχουν ολοένα αυξανόμενες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία συμμετοχής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) στη λοίμωξη από SARS-CoV2. Εδώ παρουσιάζεται μία σειρά ασθενών από την εμπειρία της Νευρολογικής Κλινικής του ΓΝΘ «Παπαγεωργίου» το τελευταίο έτος.

Περιστατικό 1: Άνδρας 29 ετών εμφάνισε την 14η ημέρα της νόσησης υπαισθησία κάτω άκρων άμφω με ανιούσα πορεία σταδιακά και στον κορμό και στο δεξιό άνω άκρο. Κλινικά διαπιστώθηκε σπαστική παραπάρεση, επίπεδο υπαισθησίας Θ5, έκπτωση της εν τω βάθει αισθητικότητας και ορθοκυστικές διαταραχές. Η μαγνητική τομογραφία ανέδειξε διάχυτα αυξημένο σήμα στο νωτιαίο μυελό στα επίπεδα Α2-6 και Θ4-5 με ήπιο οίδημα και μικροαιμορραγικά στοιχεία. Από την οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Ο ασθενής έλαβε σχήμα κορτιζόνης ενδοφλεβίως με σταδιακή βελτίωση.

Περιστατικό 2: Γυναίκα 58 ετών την 3η ημέρα της νοσηλείας της εγκατέστησε παραισθησίες κάτω άκρων με ανιούσα πορεία και προοδευτική επιδείνωση της μυικής ισχύος. Κλινικά διαπιστώθηκε σπαστική παραπληγία με μη εξαντλούμενο κλόνο άμφω και επίπεδο υπαισθησίας Θ5, επίσχεση ούρων και δυσκοιλιότητα. Ο απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία ανέδειξε διάχυτα αυξημένο σήμα κατά μήκος της ΑΜΣΣ, με οίδημα και μικροαιμορραγικά στοιχεία. Η ΟΝΠ ανέδειξε αυξημένο λεύκωμα στο ΕΝΥ χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα. Έλαβε ενδοφλέβιο σχήμα κορτιζόνης και στη συνέ-

χεια υπεβλήθη σε συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, με πενιχρά αποτελέσματα.

Περιστατικό 3: Γυναίκα 17 ετών εμφάνισε την 5η ημέρα της νόσησης σταδιακά επιδεινούμενη αδυναμία των μιμικών μυών του προσώπου αρχικά αριστερά και στη συνέχεια άμφω. Κλινικά διαπιστώθηκε διπληγία του προσωπικού νεύρου, χωρίς λοιπή εστιακή συμπτωματολογία. Η ασθενής υπεβλήθη σε ΟΝΠ χωρίς παθολογικά ευρήματα και έλαβε σχήμα κορτιζόνης από του στόματος, με σταδιακή αποκατάσταση.

Συμπεράσματα: Από την εμπειρία μας οι νευρολογικές επιπλοκές του SARS-CoV2 έχουν την τάση να επιδεινώνονται ταχέως, προκαλώντας σημαντικού βαθμού αναπηρία και απαιτούν έγκαιρη αναγνώριση και παραπομπή για αντιμετώπιση σε εξειδικευμένο κέντρο.

P35

ΚΟΙΝΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΜΕΤΑΞΥ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΙ ΑΕΕ

Σταυροπούλου Ντε Λορέντζο Σ., Κουτσοδόντη Δ., Ντόσκας Τ.
Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Σκοπός: Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που πάσχουν από Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) ανέδειξαν αυξημένη επίπτωση ΑΕΕ στους ασθενείς με ΠΣ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η πλειονότητα των στοιχείων αφορά σε ισχαιμικά ΑΕΕ, καθώς αποτελούν το 80% των ΑΕΕ συνολικά. Ευρείας-κλίμακας GWAS που έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ΠΣ και ΑΕΕ έχουν αναδείξει την ύπαρξη γονιδίων τα οποία σχετίζονται με την προδιάθεση στην εμφάνιση ΠΣ και ΑΕΕ αντίστοιχα. Το μόνο κοινό γονίδιο που είχε ανευρεθεί, μέχρι πρότινος, ήταν το SLC44A2, λόγω περιορισμένου αριθμού δεδομένων. Η ύπαρξη κοινού γονιδίου σε συνδυασμό με τα μειονεκτήματα και τους περιορισμούς στη χορήγηση αλτεπλάσης σε ασθενείς με ισχαιμικά ΑΕΕ δημιούργησαν την ανάγκη ανεύρεσης και άλλων κοινών γονιδιακών μονοπατιών μεταξύ των δύο νόσων, αποσκοπώντας στη δημιουργία νέων στοχευμένων θεραπειών τόσο για τους ασθενείς με ΑΕΕ όσο και για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ στους ασθενείς με ΠΣ.

Υλικό και μέθοδοι: Η μετα-ανάλυση ευρείας-κλίμακας GWAS των Li et al. (2019) η οποία στόχευε στην ανεύρεση κοινών γονιδιακών μονοπατιών και στη συνέχεια, η μετα-ανάλυση των Tian et al. (2020) η οποία διερευνούσε τις διαφορές στη μετάφραση των κοινών γονιδίων στους ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ΠΣ και ΑΕΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Αποτελέσματα: Η μετα-ανάλυση των Li et al. (2019) ανέδειξε 220 κοινά γονιδιακά μονοπάτια μεταξυ ΠΣ και ΑΕΕ, εκ των οποίων η πλειονότητα επηρεάζει μονοπάτια του ανοσοποιητικού συστήματος. η μετα-ανάλυση των Tian et al. (2020) εντόπισε 5 γονίδια

τα οποία παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στη μετάφρασή τους και επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, τη νευρογένεση και την νευρωνική πλαστικότητα σε περιπτώσεις αιμορραγίας, ισχαιμίας και επαναιμάτωσης.

Συμπεράσματα: Τα νέα αυτά δεδομένα μπορούν να βοηθήσουν στην βαθύτερη κατανόηση των δύο νόσων και στην δημιουργία νέων θεραπειών, τόσο για τους ασθενείς με ΠΣ όσο και για τους ασθενείς με ΑΕΕ.

P36

ΕΝΑΡΞΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΜΕ ΓΝΩΣΙΑΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΞΑΡΧΟΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΤΟΝ ΜΕΣΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΤΡΟΜΟ

Κωσταδήμα Β., **Καραμήτσου Β.**
ΠΓΝ Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), είναι μια χρόνια απομυελυενωτική νόσος, αυτοάνοσης αιτιολογίας. Εμφανίζεται σε νεαρές ηλικίες, μεταξύ 20-40 ετών με ποικίλη συμπτωματολογία ενάρξεως. Τα συχνότερα συμπτώματα που παρουσιάζονται αρχικά είναι: οπτική νευρίτιδα, διαπυρηνική οφθαλμοπληγία, αισθητικές διαταραχές (αιμωδίες, παραισθησίες), κινητικά συμπτώματα, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, δυσαρθρία, γνωστικές διαταραχές, αταξία, τρόμος κ.α.

Τρόμος Holmes ή μεσεγκεφαλικός τρόμος, ασυνήθιστη μορφή τρόμου στα άνω ή/και κάτω άκρα κατά την ηρεμία, που επιδεινώνεται κατά τη θέση και ιδίως κατά την κίνηση. Οφείλεται συνήθως σε ΑΕΕ,ΚΕΚ,ΠΣ κ.α.

Σκοπός: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού Πολλαπλής Σκλήρυνσης άτυπης μορφής και συμπτωματολογίας.

Παρουσίαση Περιστατικού: Θήλυ ασθενής ετών 47 εμφάνισε ήδη από το 2019 διαταραχές μνήμης και συμπεριφοράς με σταδιακή επδείνωση. Στο νοσοκομείο διενεργήθηκε πλήρης κλινικοεργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος. Από τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου-ΑΜΣΣ αναδείχθηκαν απομυελινωτικού τύπου βλάβες στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και ιδίως στον θάλαμο-μεσεγκέφαλο αλλά και στον αυχένα.Από τη νευρολογική κλινική εξέταση η ασθενής ήταν, αρχικά, ελεύθερη εστιακής σημειολογίας, με έντονα γνωσιακά συμπτώματα (επηρεασμένη βραχυπρόθεσμη μνήμη, μεταστροφή συμπεριφοράς με απάθεια, απραξία). Στη συνέχεια προστέθηκαν κινητικά συμπτώματα και περαιτέρω έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών, ενώ ο μεσεγκεφαλικός τρόμος αποτέλεσε ένα προεξάρχον και ενδιαφέρον εύρημα που εμφανίστηκε ένα έτος μετά τη διάγνωση. Η ασθενής έλαβε αγωγή με ριτουξιμάμπη και περιστασιακά συμπτωματική θεραπεία με στεροειδή ενδοφλεβίως, ενώ παρακολουθείται τακτικά κλινικά και απεικονιστικά. Ο τρό-

μος προεξάρχει ως σύμπτωμα, δεν απαντά στις αγωγές που δοκιμάστηκαν και παρακωλύει σημαντικά τη λειτουργικότητά της.

Συμπεράσματα: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση ως διάγνωση καλύπτει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων άτυπων ή τυπικών για τη νόσο. Είναι αξιοσημείωτο ότι γνωσιακά συμπτώματα και σημεία από την ψυχική σφαίρα μπορεί να αποτελούν τα εναρκτήρια ενοχλήματα ενός απομυελινωτικού νοσήματος και δε θα πρέπει να διαλάθουν της προσοχής του κλινικού ιατρού. Επιπλέον, μερικές φορές τα συμπτώματα που προεξάρχουν είναι ασυνήθιστα και ποικίλουν ανάλογα με την εντόπιση της εκάστοτε απομυελινωτικής εστίας.

P37

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΑΣΕΟ-ΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (VGCC)

Νικολακάκης Ι., Petrou M., Chrysoyla A., Mpoura I.
Γενικό Νοσοκομείο Χανίων

Σκοπός: Παρουσιάζουμε την περίπτωση μίας ασθενούς με αυτοάνοση παρεγκεφαλίτιδα, πιθανά μη παρανεοπλασματικής αρχής, και αυξημένο τίτλο αντισωμάτων έναντι των τασεο-ευαίσθητων διαύλων ασβεστίου (VGCC) που απάντησε ικανοποιητικά σε κορτιζόνη και ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIg).

Αποτελέσματα: Γυναίκα 68 ετών, με ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συστηματικού ερυθηματώδους λύκου υπό μεθοτρεξάτη και Embrel (αντι-TNF βιολογικός παράγοντας), προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του νοσοκομείου μας με υποξεία εγκατάσταση αστάθειας βάδισης από εβδομάδας και δεκατική πυρετική κίνηση. Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε αταξία κορμού, δεξιού άνω άκρου και κάτω άκρων αμφοτερόπλευρα. Ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε ήπια παρεγκεφαλιδική ατροφία και περιορισμό της διάχυσης στο σκώληκα, στην οσφυονωτιαία παρακέντηση βρέθηκαν 40 εμπύρηνα (λεμφοκυτταρικός τύπος), αυξημένη πρωτείνη, εντοπίστηκαν ολιγοκλωνικές ζώνες σε ΕΝΥ και ορό. Η εστιακή νευρολογική σημειολογία της ανοσοκατεσταλμένης ασθενούς και τα στοιχεία υποκείμενης φλεγμονής έθεσαν αρχικά την υπόνοια λοιμώδους εγκεφαλίτιδας και η ασθενής έλαβε σχήμα ενδοφλέβιας αντιβίωσης. Ωστόσο, η αρνητική καλλιέργεια και η απουσία απάντησης στην αγωγή έστρεψαν τη διαγνωστική σκέψη σε αυτοάνοσα αίτια. Πράγματι, διαπιστώθηκε αυξημένος τίτλος αντι-VGCC αντισωμάτων στον ορό και η ασθενής βελτιώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση υψηλής δόσης κορτιζόνης και ακολούθως σχήματος IVIg. Στη διερεύνηση με αξονική θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας, μαστογραφία, υπέρηχο έσω γεννητικών οργάνων, κολονοσκόπηση, κυτταρολογική ΕΝΥ, καθώς και βιοψία διογκωμένου μασχαλιαίου λεμφαδένα, δεν τεκμηριώθηκε υποκείμενη κακοήθεια.

Συμπέρασμα: Παρουσιάζουμε τη σπάνια περίπτωση ασθενούς με αυτοάνοση παρεγκεφαλίτιδα επί εδάφους αυξημένου τίτλου αντι-VGCC αντισωμάτων, χωρίς τη συνύπαρξη κλινικών ή εργαστηριακών ευρημάτων του μυασθενικού συνδρόμου Lambert-Eaton. Αντίθετα με την πλειονότητα των λίγων περιστατικών της διεθνούς βιβλιογραφίας, η ασθενής μας είχε σημαντική απάντηση σε κορτιζόνη και IVIg. Ο αρνητικός έλεγχος για κακοήθεια απομακρύνει, αλλά δεν αποκλείει, το ενδεχόμενο παρανεοπλασματικής νόσου, οπότε η ασθενής προγραμματίστηκε για ολόσωμο σπινθηρογράφημα και ενημερώθηκε για συνέχιση του τακτικού ελέγχου για υποκείμενη κακοήθεια σε βάθος 5ετίας.

P38

ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ CLIPPERS ΥΠΟ ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Κουμασόπουλος Ε.[1], Κούτσης Γ.[1], Αργυράκος Θ.[2], Ευαγγελοπούλου Μ.[1], Αναγνωστούλη Μ.[1]
[1]Α' Νευρολογικη Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, [2]Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής, ΓΝΑ Ευαγγελισμός

Εισαγωγή: Το σύνδρομο CLIPPERS πρωτοπεριγράφηκε το 2010. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασθενών διαγνωσμένων με CLIPPERS, υπό χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή που εμφάνισαν χωροκατακτητική εξεργασία στο κεντρικό νευρικό σύστημα, εγείροντας ερωτήματα για τη φύση του συνδρόμου.

Περιγραφή περιστατικού: Θήλυ, 67 ετών, με από μηνός κεφαλαλγία, ζάλη, αστάθεια βάδισης, ναυτία, εμέτους και περιστασιακά θάμβος όρασης άμφω και διπλωπία. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, υποθυρεοειδισμός, διάγνωση συνδρόμου CLIPPERS από το 2017 για το οποίο έλαβε ενδοφλέβια αγωγή με Μεθυλπρεδνιζολόνη για 5 ημέρες, με ύφεση των συμπτωμάτων, στη συνέχεια 6 κύκλους Κυκλοφωσφαμίδης λόγω απεικονιστικής επιδείνωσης και έπειτα αγωγή συντήρησης με Αζαθειοπρίνη με μείωση της δόσης λόγω αύξησης των ηπατικών ενζύμων. Στον τακτικό έλεγχο με MRIs έως και 3 μήνες προ της εμφάνισης των συμπτωμάτων, φαίνεται πλήρης ύφεση των βλαβών. Από την κλινική εξέταση παρουσιάζει έκπτωση οπτικής οξύτητας άμφω, επηρεασμένη λεπτή κινητικότητα της αριστερής άκρας χειρός με συνοδό ήπια έκπτωση της μυϊκής ισχύος δυσδιαδοχοκινησία και δυσμετρία σύστοιχα, ήπια υποπαλλαισθησία στα κάτω άκρα, ήπια πυραμιδική συνδρομή δεξιά. Σε μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου που πραγματοποιήθηκε απεικονίζεται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία στο αριστερό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο που πιέζει την 4η κοιλία και σκιαγραφείται ανομοιογενώς μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας που διενεργήθηκε είναι ενδεικτικά λεμφώματος του κεντρικού νευρικού. Από την απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία του θώρακα και της κοιλιάς δεν ανευρέθη κάτι παθολογικό. Διενεργήθηκε βιοψία που ανέδειξε EBV θετικό μη Hodgkin λέμφωμα διάχυτου τύπου από μεγάλα Β κύτταρα, έλαβε ενδοφλεβίως δεξαμεθαζόνη με βελτίωση της κλινικής εικόνας και παραπέμφθηκε στους αιματολόγους.

P39

ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN-BARRÉ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ SARS-COV-2

Γκυράι Χ., Κωσταδήμα Β., Κονιτσιώτης Σ.
ΠΓΝ Ιωαννίνων

Το σύνδρομο Guillain-Barré (GBS) είναι μια ανοσομεσολαβούμενη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια που χαρακτηρίζεται από προοδευτική συμμετρική αδυναμία των άκρων και μειωμένα ή απόντα εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά. Εμφανίζεται τυπικά στη μεταλοιμώδη φάση μετά από βακτηριακή ή ιογενή προσβολή, ενώ στην πλειονότητα προηγούνται αναπνευστικά ή γαστρεντερικά συμπτώματα. Το GBS έχει περιγραφεί κατά τη διάρκεια ή μετά από λοίμωξη από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο από κορονοϊό 2 (SARS-CoV-2). Επιπλέον, το GBS σχετίζεται επίσης με οποιονδήποτε εμβολιασμό. Καθώς η εκστρατεία εμβολιασμού κατά του COVID-19 εξελίσσεται παγκοσμίως, τα GBS που σχετίζονται με εμβόλια έχουν ολοένα και περισσότερες αναφορές. Το GBS με χρονική στενή συσχέτιση με τους εμβολιασμούς κατά του COVID-19 έχει περιγραφεί τόσο για το εμβόλιο mRNA όσο και για το εμβόλιο COVID-19 με φορέα αδενοϊού.

Περιγράφουμε μια περίπτωση συνδρόμου Guillain-Barré, μετά από εμβολιασμό της ασθενούς με την δεύτερη δόση του εμβολίου έναντι SARS-COV-2 της εταιρείας AstraZeneca. Έγινε ανάλυση του ιστορικού της ασθενούς μέχρι και πριν τον εμβολιασμό της και δεν διαπιστώθηκε προηγηθείσα λοίμωξη ή άλλη αξιοσημείωτη πληροφορία και διενεργήθηκαν μια σειρά από εξετάσεις για τον αποκλεισμό λοιπών παθογενετικών παραγόντων. Η ασθενής εμφάνισε σταδιακή εγκατάσταση αιμωδιών αρχικά στα κάτω άκρα, με συνοδό έκπτωση μυϊκής ισχύος και ακολούθως επέκταση στα άνω άκρα, 15 ημέρες μετά τον εμβολιασμό της με τη δεύτερη δόση. Εμφάνισε βαριά τετραπάρεση, με πάρεση προσωπικού νεύρου αμφοτερόπλευρα περιφερικού τύπου και δυσκαταποσία. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος πιστοποίησε τη διάγνωση της οξείας πολυρριζονευρίτιδας. Διενεργήθηκε πλασμαφαίρεση, και ολοκληρώθηκαν 7 συνεδρίες, με σταδιακή βελτίωση της κλινικής της εικόνας. Μεταφέρθηκε σε κέντρο αποκατάστασης, όπου 2 εβδομάδες αργότερα, επιδεινώθηκε εκ νέου με αιμωδίες άνω και κάτω άκρων, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, πάρεση αριστερού προσωπικού νεύρου περιφερικού τύπου και δυσαρθρία. Η ασθενής έλαβε στη συνέχεια υπεράνοση γ-σφαιρίνη σε δόση 2g/kg σωματικού βάρους με άμεση ανταπόκριση στην θεραπεία και βελτίωση της κλινικής εικόνας. Μεταφέρθηκε στο κέντρο αποκατάστασης, όπου η ασθενής έδειξε μεγάλη πρόοδο με βελτίωση όλων των συμπτωμάτων της και δύο μήνες μετά δεν ελέγχεται σημειολογία. Είναι σημαντικό για τους κλινικούς ιατρούς να αναγνωρίζουν έγκαιρα τις νευρολογικές επιπλοκές που πιθανώς συνδέονται με τους εμβολιασμούς κατά του COVID-19 και να τις αναφέρουν στους φορείς φαρμακοεπαγρύπνησης.

P40

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΥΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ SUSAC ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ 1ου ΚΛΑΔΟΥ ΤΡΙΔΥΜΟΥ

Μακρυδήμας Μ., Πελίδου Ε., Κωσταδήμα Β., Κονιτσιώτης Σ.
ΠΓΝ Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Το σύνδρομο Susac είναι μια σπάνια ανοσομεσολαβούμενη ενδοθηλιοπάθεια που επηρεάζει κυρίως νεαρές γυναίκες. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία εγκεφαλοπάθειας, αγγειοαποφρακτικής νόσου του αμφιβληστροειδούς και απώλειας της ακοής. Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα, στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, στην αγγειογραφία του αμφιβληστροειδή με φλουοροσκεΐνη και την ακουομετρία. Θεωρείται, στις περισσότερες περιπτώσεις, μια αυτοπεριοριζόμενη ασθένεια. Λιγότερο συχνά μπορεί να εμφανιστεί με πολυκυκλική ή χρόνια-συνεχή πορεία. Η πρόγνωση είναι καλή με την έγκαιρη θεραπεία, παρά την αρχική εμφάνιση. Οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικά επακόλουθα, με έως και 50% των ασθενών να αναπτύσσουν γνωστική εξασθένηση .

Σκοπός: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού εγκεφαλοπάθειας άτυπης μορφής και συμπτωματολογίας.

Παρουσίαση περιστατικού: Ασθενής ετών 51, καπνιστής, χωρίς αξιοσημείωτο προηγούμενο ιστορικό εμφάνισε κεφαλαλγία και εξάνθημα δεξιά μετωπιαία, που διαγνώσθηκε μετά τριήμερο ως έρπης ζωστήρας του 1ου κλάδου του τριδύμου. Δέκα ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ο ασθενής παρουσίασε δυσκαταποσία και έντονη ψυχοκινητική ανησυχία οπότε διεγνώσθη ως ψυχωσική κατάθλιψη και έλαβε αντιψυχωσικά και βενζοδιαζεπίνες. Ακολούθως προστέθηκε δυσχέρεια στη βάδιση οπότε εισήχθη, 20 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων αρχικά στην Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου μας λόγω ΟΝΑ και ακολούθως στην Κλινική μας όπου υποβλήθηκε σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο. Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αναδείχθηκαν πολλαπλές αλλοιώσεις στην περικοιλιακή λευκή ουσία με τον άξονά τους κάθετο στον επιμήκη άξονα των κοιλιών αλλά και ευμεγέθεις βλάβες σε αμφότερους τους ινιακούς λοβούς. Στη νευρολογική εξέταση ο ασθενής παρουσίαζε δυσαρθρία, βαριά δυσκαταποσία με σιελόρροια, δεξιά ημιπάρεση και αταξία καθώς και έντονη ψυχοκινητική ανησυχία. Διαπιστώθηκε επίσης αρτηριακή υπέρταση με συχνές υπερτασικές αιχμές. Στην ΟΝΠ δεν πιστοποιήθηκε διάσπαση OCBs (εικόνα καθρέπτη) και στην επαναληπτική ΟΝΠ τα ευρήματα ήταν παρόμοια. Δεν διαπιστώθηκε προσβολή του αμφιβληστροειδούς ούτε της ακοής. Ο ασθενής υποβλήθηκε εκ νέου σε MRI εγκεφάλου όπου διαπιστώθηκε μείωση του αριθμού και του μεγέθους των βλαβών Στη συνέχεια ο ασθενής έλαβε συμπτωματική θεραπεία με στεροειδή ενδοφλεβίως και σταδιακά παρουσίασε πλήρη υποχώρηση της συμπτωματολογίας. Η διάγνωση Σ. Susac δεν κατέστη δυνατό να οριστικοποιηθεί.

P41

ΓΟΝΙΔΙΑ-ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ IFNB-1A ΣΕ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ, ΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Βαβουγυιός Γ.[1], Μαυρίδης Θ.[2], Μπρέζα Μ.[2], Καλαμποκίνη Σ.[1], Μπαργιώτας Π.[1], Αρτεμιάδης Α.[1], Ζής Π.[1], Χατζηγεωργίου Γ.[1]
[1]Πανεπιστήμιο Κύπρου, [2]Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκοπός: Μελέτες της ομάδας μας αλλά και ανεξάρτητων ερευνητών έχουν αναδείξει την ύπαρξη κοινών διαταραχών γονιδιακών δικτύων φυσικής ανοσίας μεταξύ νόσου Alzheimer και COVID-19. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση γονιδιακών δικτύων σχετιζόμενων με την ανταπόκριση στην IFNβ-1α σε ιογενείς λοιμώξεις, στην πολλαπλή σκλήρυνση και στην νόσο Alzheimer. Επιπρόσθετος στόχος είναι ο χαρακτηρισμός βιολογικών διεργασιών κοινών μεταξύ των τριών αυτών κατηγοριών νοσημάτων.

Υλικό και μέθοδοι: Αξιοποιήθηκαν μέθοδοι επισημείωσης δεδομένων γονιδιακής έκφρασης με δεδομένα που ανακτήθηκαν από διεθνείς βάσεις δεδομένων για πολλαπλή σκλήρυνση, COVID-19 και νόσο Alzheimer. Τα γονίδια ανταπόκρισης στην IFNβ-1α αναζητήθηκαν με αναλύσεις ωθούμενες από τα δεδομένα, και αντίστοιχα εκτιμήθηκε η συμμετοχή τους σε γονιδιακά δίκτυα. Πραγματοποιήθηκε επιβεβαιωτική ανασκόπηση δημοσιευμένων δεδομένων λοιμώξεων προκειμένου να διαπιστωθεί η ειδικότητα των εν λόγω γονιδίων και του δικτύου τους πέρα από το COVID-19.

Αποτελέσματα: Τα γονίδια OAS1, OAS2, MX1, γνωστά ως στόχοι της IFNβ-1α εντοπίστηκαν εντός δικτύων ανταπόκρισης σε Τύπου Ι Ιντερφερόνες σε δεδομένα γονιδιακής έκφρασης (α) Νόσου Alzheimer (β) Πολλαπλής Σκλήρυνσης (γ) COVID-19. Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση δημοσιευμένων γονιδιακών υπογραφών από ιογενείς λοιμώξεις στην διεθνή βάση δεδομένων MEDLINE, και τα εν λόγω γονίδια εντοπίστηκαν επιπροσθέτως στις λοιμώξεις DENV, HIV-1 και EBV, ανάμεσα σε άλλες.

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη τεκμηριώνει την διαταραχή γονιδίων και βιολογικών δικτύων στόχων σε ένα σύνολο ιογενών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και του SARS-CoV-2, της πολλαπλής σκλήρυνσης και της νόσου Alzheimer. Δεδομένης της προηγηθείσας χρήσης της IFNβ-1α και στις τρεις κατηγορίες νοσημάτων, η μελέτη μας θέτει τις βάσεις για περαιτέρω έρευνα της χρησιμότητας της IFNβ-1a στην προστασία από νευροφλεγμονή στα πλαίσια του LongCOVID.

P42

ΚΟΙΝΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΙΚΤΥΑ ΤΟΥ IFITM3 ΜΕΤΑΞΥ ΡΙΝΙΚΩΝ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ, ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΩΝ, ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΓΛΟΙΑΣ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Βαβουγυιός Γ.[1], Μαυρίδης Θ.[3], Μπρέζα Μ.[3], Ντόσκας Τ.[2], Καλαμποκίνη Σ.[1], Μπαργιώτας Π.[1], Αρτεμιάδης Α.[1], Ζής Π.[1], Χατζηγεωργίου Γ.[1]
[1]Πανεπιστήμιο Κύπρου, [2]Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, [3]Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκοπός: Μία σειρά αναλύσεων από την ομάδας καθώς και ανεξάρτητες ομάδες έχουν αναδείξει την ύπαρξη κοινών διαταραχών δικτύων απόκρισης στην ιντερφερόνη Ι, τα οποία συμπεριλαμβάνουν το γονίδιο IFITM3, μεταξύ της Νόσου Alzheimer και της COVID-19. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση για ύπαρξη αντίστοιχων διαταραχών σε κύτταρα ρινικού επιθηλίου μολυσμένα με SARS-CoV-2, ως ενδεχόμενη θέση επινέμεσης του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Υλικό και μέθοδοι: Αξιοποιήθηκαν οι μέθοδοι over-representation analysis (ORA) και Gene Venn σε μεταγραφώματα από επιθηλιακά κύτταρα μολυσμένα με SARS-CoV-2 καθώς και μεταγραφώματα από νευρικά, ενδοθηλιακά κύτταρα και γλοία από ασθενείς με νόσο Alzheimer. Για κάθε ανάλυση, τιμές False Discovery Rate <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα: Η συγκριτική μετα-ανάλυση ανέδειξε εκ νέου τα δίκτυα απόκρισης σε τύπου Ι ιντερφερόνες και τα υποδίκτυα του IFITM3 ειδικά. Παράλληλα, αναδείχθηκε ότι η διαφορική έκφραση των εν λόγω δικτύων και η επισημείωση τους είναι παρόμοια μεταξύ νευρώνων, ενδοθηλιακών κυττάρων και γλοίας.

Συμπεράσματα: Η μελέτη μας αναδεικνύει κοινά δίκτυα σηματοδότησης τύπου Ι ιντερφερόνης σε μία ανατομική θέση ενδεχόμενης επινέμεσης του κεντρικού νευρικού συστήματος από SARS-CoV-2. Παράλληλα, διαπιστώνουμε πως η εν λόγω διαταραχή ανοσίας αφορά τόσο νευρικά όσο και μη νευρικά κύτταρα, και ενδέχεται να δεικνύει πως η επιστράτευση της φυσικής ανοσίας αποτελεί το υπόβαθρο αλληλεπίδρασης νόσου Alzheimer και COVID-19.

P43

ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ

Αλεβετσοβίτης Σ.[1], Μαυραγάνη Κ.[2], Αναγνωστούλη Μ.[1], Ευαγγελοπούλου Μ.[1]
[1]Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο,[2]Εργαστήριο Φυσιολογίας ΕΚΠΑ

Εισαγωγή: Απομυελινωτικές βλάβες στο Κεντρικό Νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) δύνανται να αποτελούν πρώτη εκδήλωση συστηματικών αυτοανόσων νοσημάτων και είναι αναγκαίος ο αποκλεισμός αυτών προ της διάγνωσης της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ).

Περιγραφή περιστατικού: Άνδρας 28 ετών προσήλθε αιτιώμενος αδυναμία δεξιού άνω άκρου και αιμωδίες στη δεξιά παλάμη από διμήνου. Αναφέρεται στο παρελθόν επεισόδιο διπλωπίας διάρκειας 3 μηνών καθώς επίσης και επεισόδιο επιτακτικότητας ούρησης διάρκειας δέκα ημερών, τα οποία υφέθηκαν αυτόματα. Από την ανασκόπηση συστημάτων αναφέρθηκε η παρουσία κόπωσης, αρθραλγιών και ξηροφθαλμίας. Από την κλινική εξέταση,διαπιστώθηκε πυραμιδική συνδρομή άμφω, κατεξοχήν στα άνω άκρα αδυναμία στο δεξιό άνω άκρο και ήπια παρεγκεφαλιδική συνδρομή και οιδηματώδη, αγγειοκινητικά χέρια. Έλαβε πενθήμερο σχήμα με ενδοφλέβιες ώσεις κορτιζόνης 1 gr με σαφή βελτίωση των συμπτωμάτων.

Προς τη διερεύνηση απομυελινωτικού νοσήματος, διενεργήθηκε εκτενής απεικονιστικός έλεγχος, με ευρήματα συμβατά με ΠΣ, με εστίες υψηλής έντασης σήματος στον εγκέφαλο (περικοιλιακή, παραφλοιωδη, και υποσκηνιδιακή χώρα) και στο νωτιαίο μυελό, κάποιες εκ των οποίων με πρόσληψη σκιαγραφικού. Κατόπιν άρνησης του ασθενούς, δεν πραγματοποιήθηκε οσφυονωταία παρακέντηση (ΟΝΠ). Ο έλεγχος για χρόνιες λοιμώξεις (HIV,σύφιλη) ήταν αρνητικός, τα επίπεδα φυλλικού οξέος και Β12 καθώς επίσης και ο θυρεοειδικός έλεγχος ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο ανοσολογικός έλεγχος ανέδειξε την παρουσία αντισωμάτων κατά ριβοσωμιακής P πρωτεΐνης και ετέθη η διάγνωση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου. Ο ασθενής λαμβάνει αγωγή με υδροξυχλωροκίνη 400mg και αζαθειοπρίνη 150mg καθημερινά, και βρίσκεται σε πλήρη ύφεση.

Συμπέρασμα: Η διάγνωση της ΠΣ είναι μια διάγνωση που τίθεται επι πληρότητας των κριτηρίων κατά MacDonald 2017, αφότου όμως ο ασθενής έχει διερευνηθεί πλήρως για αποκλεισμό συστηματικών αυτοανόσων νοσημάτων με προσβολή του ΚΝΣ.

P44

ANTI-MAG ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗΣ IGM ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΙΜΩΔΙΕΣ ΑΝΩ ΚΑΙ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Τσιμπικτσιόγλου Α.[1], Ασλανίδου Κ.[1], Καψάλη Ι.[1], Στασινού Σ.[1], Μανωλά Μ.[1], Νακκάς Γ.[1], Πελίδου Σ.[2], Ντόσκας Τ.[1]
[1]Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, [2]Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Οι παραπρωτειναϊμικές πολυνευροπάθειες αποτελούν μια από τις συχνότερες αιτίες πολυνευροπάθειας στους ενήλικες. Αν και η παρουσία της παραπρωτείνης συνήθως έχει καλοήθη πορεία, υπάρχει 1% κίνδυνος το χρόνο για εμφάνιση πολλαπλού μυελώματος ή άλλου αιματολογικού νοσήματος, θέτοντας τον ασθενή υπό συνεχή ιατρική παρακολούθηση.

Περιγραφή περιστατικού: Πρόκειται για ασθενή θήλυ 73 ετών, η οποία προσήλθε στο εξωτερικό Νευρολογικό ιατρείο του ΝΝΑ λόγω αιμωδιών άνω και κάτω άκρων. Οι αιμωδίες εντοπίζονται κυρίως στην άκρα χείρα, στην κνήμη και τον άκρο πόδα αμφοτερόπλευρα. Από την αντικειμενική νευρολογική εξέταση παρατηρείται υπαισθησία στα κάτω άκρα με συνοδό ήπια υποπαλλαισθησία και διατήρηση της αίσθησης των μελών στο χώρο. Τα τενόντια αντανακλαστικά είναι ζωηρά αμφοτερόπλευρα, με απουσία των αχιλλείων αντανακλαστικών και εκτατική πελματιαία αντίδραση. Το ΗΜΓ παρουσιάζει παράταση των τελικών κινητικών χρόνων όλων των ελεγχθέντων νεύρων, ενώ απομονώνονται anti-MAG αντισώματα σε υψηλούς τίτλους στο ΕΝΥ. Η ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών αποκάλυψε την παρουσία IgM παραπρωτείνης στον ορό της ασθενούς, με αμφίβολη προς το παρόν κλινική σημασία. Περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος πρόκειται να πραγματοποιηθεί προ της απόφασης για την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Συμπεράσματα: Η anti-MAG πολυνευροπάθεια χαρακτηρίζεται από την προοδευτική προσβολή των μεγάλων αισθητικών και κινητικών ινών, κυρίως στα κάτω άκρα, συχνά με παρουσία αισθητικής αταξίας. Η απόφαση της έναρξης ανοσοκατασταλτικής αγωγής αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό και στηρίζεται στην συνύπαρξη ή όχι αιματολογικού νοσήματος, καθώς και την παρουσία κινητικών συμπτωμάτων ήδη από την εισβολή της νόσου. Θεραπεία εκλογής θεωρείται σήμερα η ριτουξιμάμπη (anti-CD20 Ab), ενώ πολλές άλλες πειραματικές θεραπείες βρίσκονται υπό κλινικές δοκιμές.

P45

ΣΠΑΝΙΟΙ ΜΙΜΗΤΕΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ: ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΔΕΚΑΕΤΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Τσιμπικτσιόγλου Α.[1], Γκρίνιας Β.[1], Πελίδου Σ.[2], Ντόσκας Τ.[1]
[1]Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, [2]Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Κλινικά σημεία και συμπτώματα, καθώς και ακτινολογικές εικόνες συμβατές με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), χωρίς όμως να πληρούνται τα κριτήρια McDonald, χρειάζεται να στρέφουν το ενδιαφέρον του κλινικού ιατρού σε άλλες πιθανές διαγνώσεις, συμπεριλαμβανομένης της αγγειακής νόσου του ΚΝΣ, ανεξαρτήτως της ηλικίας του ασθενούς.

Περιγραφή περιστατικού: Πρόκειται για άρρενα ασθενή 43 ετών, ο οποίος νοσηλεύτηκε στη Νευρολογική Κλινική του ΝΝΑ προ 10ετίας περίπου λόγω υπαισθησίας ΔΕ ημισώματος από το επίπεδο του Θ5 και κάτω. Ο απεικονιστικός έλεγχος που διενεργήθηκε αποκάλυψε ολιγάριθμες εστίες αυξημένης έντασης σήματος σε T2/FLAIR ακολουθίες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, καθώς και μια παρόμοια εστία στον Θωρακικό μυελό, καμία από τις οποίες δεν ενισχυόταν μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικής ουσίας. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) δεν ανέδειξε την παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ΕΝΥ, ενώ ο ανοσολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Τέθηκε, έτσι, η διάγνωση του κλινικώς μεμονωμένου συνδρόμου (CIS) και ο ασθενής έλαβε αγωγή αρχικά με Ιντερφερόνη βήτα-1a και στη συνέχεια με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Μια δεκαετία αργότερα, η κλινική εικόνα παραμένει αμετάβλητη, χωρίς ύπαρξη νέων συμπτωμάτων. Ο απεικονιστικός και ο εργαστηριακός έλεγχος παραμένουν αμετάβλητοι (αρνητική ΟΝΠ), με αδυναμία υποστήριξης της διάγνωσης της ΠΣ. Η παρουσία αγγειακών παραγόντων κινδύνου (μεταβολικό σύνδρομο) σε συνδυασμό με την πλήρη έλλειψη του ενζύμου G6PD, που έχει ο ασθενής, θέτουν πλέον ως πιθανότερη τη διάγνωση της μικροαγγειακής ισχαιμικής νόσου. Έγινε πλήρης διερεύνηση του ασθενούς προς αυτή την κατεύθυνση.

Συζήτηση-Συμπεράσματα: Παθήσεις που λειτουργούν ως «μιμητές» ΠΣ αποτελούν ιδιαίτερη πρόκληση για τον κλινικό νευρολόγο, ιδιαίτερα σε νεαρούς ασθενείς. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, αυτοάνοσες διαταραχές με κυρίαρχο το Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, καθώς και η νόσος μικρών αγγείων του ΚΝΣ. Πρόσφατες μελέτες ενοχοποιούν την έλλειψη του ενζύμου G6PD, ως πιθανό παράγοντα κινδύνου για αγγειακή νόσο. Η έλλειψη αυτή αποτελεί προθρομβωτικό παράγοντα και εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νόσου επηρεάζοντας τον μέσο χιτώνα των αγγείων, και σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες οδηγεί στη θρόμβωση των μικρών αγγείων. Τέλος, τονίζεται η ανάγκη εγρήγορσης του θεράποντος ιατρού και η εκ νέου διερεύνηση του ασθενούς, όταν η κλινική πορεία δεν είναι συμβατή με την αρχική διάγνωση.

P46

ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN - BARRE ΚΑΙ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ 75 ΕΤΩΝ 15 ΗΜΕΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ SARS COV-2

Καψάλη Ι., Ασλανίδου Κ., Στασινού .Σ, Τσιμπικτσιόγλου Α., Ιωακειμίδης Μ., Νακκάς Γ., Γκρίνιας Β., Ντόσκας Τ.
Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Εισαγωγή: Η εμφάνιση του συνδρόμου Guillain -Barre μπορεί να αποτελεί μεταλοιμώδες φαινόμενο ή σπανιότερα, να ακολουθεί τον εμβολιασμό με πληθώρα χορηγούμενων εμβολίων , μεταξύ των οποίων και αυτά έναντι του SARS Cov-2. Επιπλέον , έχουν περιγραφεί περιστατικά εμφάνισης νεφρωσικού συνδρόμου μετά από εμβολιασμό με πολλά από τα γνωστά εμβόλια. Εντούτοις, εξ όσων γνωρίζουμε, δεν έχει περιγραφεί η σύγχρονη εμφάνιση συνδρόμου Guillain-Barre και νεφρωσικού μετά τον εμβολιασμό έναντι του SARS Cov2 .

Περιγραφή περιστατικού: Ασθενής 75 ετών, με ιστορικό υπέρτασης διεκομίσθη στο ΤΕΠ λόγω προοδευτικής αδυναμίας ορθοστάτησης από τριημέρου. Επιπλέον στο αναμνηστικό της ασθενούς αναφέρεται εμβολιασμός με λήψη της δεύτερης δόσης mRNA εμβολίου έναντι του SARS Cov-2 , περίπου 15 ημέρες νωρίτερα. Από την αντικειμενική νευρολογική εξέταση στο ΤΕΠ/ΝΝΑ αναδείχθηκε κεντρομελική αδυναμία κάτω άκρων και πλήρης κατάργηση των αντανακλάσεων στα κάτω άκρα. Δεν αναδείχθηκε επίπεδο υπαισθησίας και δεν διαπιστώθηκαν διαταραχές από τους σφιγκτήρες.. Από την εξέταση του ΕΝΥ προέκυψαν λεύκωμα 120 mg/dl , 0 κύτταρα κ.κ.χ. (λευκωματοκυτταρικός διχασμός), γλυκόζη 68.. Η ασθενής ετέθη άμεσα θεραπεία με γ-σφαιρίνη (25g ημερησίως για 5 ημέρες).
Από την ανάλυση επαναληπτικού δείγματος ΕΝΥ προέκυψαν λεύκωμα 250 mg/dl,κύτταρα 18κ.κ.χ. γλύκοζη 79 mg/dl. Επιπλέον εκ του εργαστηριακού ελέγχου αναδείχθηκαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη 2.23 mg/dl, κυστατίνη-C 2.20 mg/dl) και λευκωματουρία νεφρωσικού επιπέδου (λευκωματουρία 7548 mg/24 ωρο) .Από την ιστολογική εξέταση τεμαχίου ληφθέντος από το δεξιό νεφρό αναδείχτηκε ποδοκυτταροπάθεια , χωρίς να τεκμηριωθεί ανοσοσυμπλεγματική βλάβη.Η νευρολογική εικόνα της ασθενούς παρουσίασε σταδιακή βελτίωση και επανήλθε πλήρως μετά την παρέλευση 6 περίπου εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων , ενώ η νευρική λειτουργία και η λευκωματουρία βελτιώθηκαν σημαντικά χωρίς να βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων πέντε μήνες μετά τη νοσηλεία.

Συμπέρασμα: Η εμφάνιση συνδρόμου Guillain-Barre μετά από τη χορήγηση mRNA έναντι του SARS Cov-2 είναι δυνατό να συνυπάρξει με τουλάχιστον μερικώς αναστρέψιμη βλάβη των σπειραματικών ποδοκυττάρων.

P47

ΜΙΑ ΝΕΑ ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΥ, ΑΝΙΧΝΕΥΕΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΑΛΦΑ-3 ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΓΑΓΓΛΙΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

Καραγιώργου Κ.[1,2], Δανδουλάκη Μ.[1], Mantegazza R.[3], Andreetta F.[3], Furlan R.[4], Lindstrom J.[5], Ζησιμοπούλου Π.[6], Χρόνη Ε.[7], Κοκότης Π.[8], Αναγνώστου Ε.[8], Τζανετάκος Δ.[8], Μπρέζα Μ.[8], Κατσαρού Ζ.[9], Αμοιρίδης Γ.[10], Μαστοροδήμος Β.[10], Μπρεγιάννη Μ.[11], Μπονάκης Α.[11], Γιαννόπουλος Σ.[11], Τσιβγούλης Γ.[11], Βουμβουράκης Κ.[11], Τζάρτος Σ.[1,6], **Τζάρτος Ι.**[11]

[1]Τζάρτος ΝευροΔιαγνωστική, Αθήνα, [2]Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, [3]Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Μιλάνο, Ιταλία, [4]Department of Biomedical Sciences Humanitas University, Μιλάνο, Ιταλία, [5]Department of Neuroscience, Medical School, University of Pennsylvania, Philadelphia, ΗΠΑ, [6]Τμήμα Νευροβιολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα, [7]Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα, [8]Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, Αθήνα, Ελλάδα, [9]Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Ελλάδα, [10]Νευρολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ, Ελλάδα, [11]Β΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αττικόν, Ελλάδα

Σκοπός: Αυτοαντισώματα έναντι της α3-υπομονάδας του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (α3-nAChR), συνήθως ανιχνεύονται με τη μέθοδο της ραδιοανοσοκαθίζησης (RIPA), σε ασθενείς με αυτοάνοση αυτόνομη γαγγλιονοπάθεια (AAG). Ωστόσο, χαμηλοί τίτλοι αντισωμάτων κατά α3-nAChR ανιχνεύονται συχνά και σε άλλες νευρολογικές ασθένειες με αμφισβητήσιμη σημασία. Ο κύριος στόχος μας ήταν να αναπτύξουμε μια μέθοδο για την επιλεκτική ανίχνευση μόνο των δυνητικά παθογόνων αντισωμάτων α3-nAChR, παρόντων μόνο σε ασθενείς με AAG.

Υλικό και Μέθοδοι: οροί από 55 ασθενείς από την Ελλάδα, με πιθανότητα διαταραχής του αυτονόμου, και 13 ασθενείς από την Ιταλία με επιβεβαιωμένη διαταραχή του αυτονόμου, οι οποίοι ήταν θετικοί για αντισώματα κατά του α3-nAChR με την RIPA. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν οροί από 2628 ασθενείς με άλλα αυτοάνοσα νευρολογικά νοσήματα ως αρνητικούς μάρτυρες. Αναπτύχθηκε μια πρωτοποριακή, ευαίσθητη δοκιμασία κυτταρικού ανοσοφθορισμού (CBA), με κύτταρα επιμολυσμένα με τον α3-nAChR για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της εξωκυτταρικής περιοχής του α3-nAChR.

Αποτελέσματα και συμπεράσματα: Είκοσι πέντε ασθενείς βρέθηκαν θετικοί σε αντισώματα κατά του α3-nAChR με τη μέθοδο της RIPA. 15/25 ήταν θετικοί και με το CBA. Είναι ενδιαφέρον ότι και οι 15 θετικοί ασθενείς με το CBA είχαν AAG, ενώ οι 10 αρνητικοί με το CBA ασθενείς είχαν άλλες νευρολογικές ασθένειες. Κανένας ορός δεν δεσμεύτηκε σε κύτταρα χωρίς τον α3- nAChR και κανένας από τους 2628 ασθενείς μάρτυρες με άλλα αυτοάνοσα νευρολογικά νοσήματα δεν ήταν θετικός με το CBA.
Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη έδειξε ότι σε αντίθεση με την καθιερωμένη RIPA για τα αντισώματα κατά α3-nAChR, η οποία σε χαμηλούς τίτλους είναι μέτριας εξειδίκευσης για την AAG, το CBA μας φαίνεται ότι είναι ειδικό για την ανίχνευση αντισωμάτων ειδικών για την AAG, και τουλάχιστον εξίσου ευαίσθητο με την RIPA.

P48

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ PARSONAGE-TURNER

Μανωλά Μ., Τσιμπικτσιόγλου Α., Καψάλη Ι., Ασλανίδου Κ., Νακκάς Γ., Ιωακειμίδης Μ., Ντόσκας Τ.
Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Σκοπός: Ασθενής 34 ετών με άλγος στον ΑΡ ώμο και βραχίονα και επακόλουθη αδυναμία κεντρομελικών κυρίως μυών του σύστοιχου άκρου προσήλθε προς διερεύνηση. Είχε προηγηθεί χειρουργική επέμβαση χολοκυστεκτομής προ εικοσαημέρου. Η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει τραυματισμό αυχενικών ριζών και αυχενική πολυριζίτιδα. Κατόπιν εκτεταμένου ελέγχου τέθηκε η διάγνωση της αυτοάνοσης βραχιόνιας πλεγματοπάθειας (σύνδρομο Parsonage-Turner)

Υλικό και Μέθοδοι: Ο ασθενής νοσηλεύτηκε σε ηλικία 6 έτων (1992) στο Γ.Π.Ν. Παίδων "Α. Κυριακού" με κλινική εικόνα και ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα βραχιονίου πλεγματοπάθειας ΑΡ, η οποία αποκαταστάθηκε έξι μήνες μετά. Σε ηλικία 9 ετών (1995) νοσηλεύτηκε στο Γ.Π.Ν. Παίδων "Αγ. Σοφία" για πάρεση ΔΕ άνω άκρου, η οποία αποδόθηκε σε τραυματισμό αυχενικών ριζών. Το 2007 νοσηλεύτηκε στη Νευρολογική Κλινική του ΝΝΑ με έντονο άλγος και αδυναμία ΔΕ άνω άκρου, η οποία αποδόθηκε σε υποτροπιάζουσα αυχενική πολυριζίτιδα.

Αποτελέσματα: Κατά την εν λόγω νοσηλεία (2020) διενεργήθηκε λεπτομερής έλεγχος της μυικής ισχύος και οσφυονωτιαία παρακέντηση. Διαπιστώθηκε κεντρομελική αδυναμία των μυών του ΑΡ άνω άκρου με τη μυική ισχύ να βαθμολογείται από 1 έως 4. Στο ΔΕ άνω άκρο δεν παρουσιάζαν ψηλαφητή σύσπαση (0/5) ο δελτοειδής και ο δικέφαλος βραχιόνιος. Από τη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε υπεραλγησία της ΑΡ ωμικής ζώνης και του άνω άκρου, κατηργημένα τα αντανακλαστικά του ΔΕ δικεφάλου, του ΑΡ δικεφάλου, του ΑΡ βραχιονοκερκιδικού και του ΑΡ τρικεφάλου. Τέθηκε σε πενθήμερο σχήμα ενδφλέβιας αγωγής γ-σφαιρίνης με συνολική δόση 2 gr/kg ΒΣ χωρίς ουσιαστική ανταπόκριση.

Συμπεράσματα: Ο ενδελεχής αρνητικός παρακλινικός έλεγχος με μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου, ΑΜΣΣ και ώμων και έλεγχος ΕΝΥ με ΟΝΠ κατά τα προηγούμενα επεισόδια σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα της βραχιονίου πλεγματόπαθειας σε καθένα από αυτά όσο και στο εν λόγω επεισόδιο έθεσαν ως πιθανή διάγνωση την αυτοάνοση βραχιόνιο πλεγματοπάθεια (σύνδρομο Parsonage-Turner).

P50

ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ KV1.3 ΣΤΑ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΔΙΑΧΩΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ/ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΜΟΡΦΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΩΣ ΠΡΟΪΟΥΣΑ

Γαλάνη Μ.[1], Χαριτάκης Ι.[1], Ρεπούση Ε.[1,2], Μαρκάκης Ι.[1,2], Πουλοπούλου Κ.[1]
[1]Εργαστήριο Πειραματικής Νευροφυσιολογίας, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο [2]Νευρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιώς Άγιος Παντελεήμων

Σκοπός: Οι δίαυλοι καλίου των ανθρώπινων Τ-λεμφοκυττάρων είναι η κύρια πηγή ηλεκτρεγερτικής δύναμης για την εισροή ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα, και κατ' επέκταση οι κύριοι ρυθμιστές της ενεργοποίησης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων αυτών μετά από ένα αντιγονικό ερέθισμα. Για το λόγο αυτό, πολλές *in vivo* και *in vitro* μελέτες έχουν διερευνήσει την εμπλοκή των διαύλων αυτών στην παθοφυσιολογία διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων. Η συγκεκριμένη έρευνα έχει σκοπό την *ex vivo* διερεύνηση των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων και της μεταγραφικής και μεταφραστικής έκφρασης των διαφορετικών διαύλων καλίου σε Τ-λεμφοκύτταρα από περιφερικό αίμα ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ).

Υλικό και Μέθοδοι: Χρησιμοποιήθηκαν Τ-λεμφοκύτταρα από περιφερικό αίμα υγιών, ασθενών μαρτύρων και ασθενών με ΠΣ (20 Υποτροπιάζουσα/Διαλείπουσα-ΥΔ, 18 Δευτεροπαθώς Προϊούσα-ΔΠ). Η έκφραση των επιπέδων mRNA των διαύλων καλίου πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ημι-ποσοτικής PCR. Η έκφραση του Kv1.3 στο επίπεδο της πρωτεΐνης μελετήθηκε με κυτταρομετρία ροής με τη χρήση του ειδικού μορίου ShK-F6CA. Η δραστηριότητα των διαύλων καλίου μελετήθηκε με την τεχνική patch clamp σε ολόκληρα κύτταρα, με συγκεκριμένα πρωτόκολλα δυναμικού.

Αποτελέσματα: Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει την ύπαρξη σημαντικά αυξημένου ύψους ρευμάτων σε Τ-λεμφοκύτταρα ασθενών με ΠΣ και κυρίως σε ασθενείς με ΔΠ, οι οποίοι εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερα ύψη ρευμάτων Kv1.3 και μεγαλύτερη πυκνότητα διαύλων από την ομάδα ελέγχου αλλά και από την υπο-ομάδα ασθενών με ΥΔ ΠΣ ($p<0,001$). Οι διαφορές αυτές αντικατοπτρίζονται στο μεταγραφικό και μεταφραστικό επίπεδο.

Συμπεράσματα: Δεδομένης της ρυθμιστικής δράσης των διαύλων Kv1.3 στις ασβεστιοεξαρτώμενες κυτταρικές διεργασίες, τα αποτελέσματά μας προβλέπουν και εν μέρει εξηγούν τις αλλαγές στη λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων στην ΠΣ. Ταυτόχρονα, αναδεικνύουν τους διαύλους Kv1.3 ως πιθανούς περιφερειακούς βιοδείκτες για τη νόσο και κυρίως ως θεραπευτικούς στόχους, ειδικά για τη ΔΠ ΠΣ όπου οι θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι περιορισμένες.

*Τμήμα αυτής της έρευνας έχει δημοσιευτεί πρόσφατα.

P51

Η ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΙΤΙΔΑ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Γιαννοπούλου Ε.Α., Μαυρίδης Μ., Μαστοροδήμος Β., Μήτσιας Π.
ΠαΓΝΗ

Περιγραφή Περιστατικού: Ασθενής 68 ετών, καπνίστρια, με ιστορικό υπέρτασης και Δυσλιπιδαιμίαεμφάνισε υποξεία έναρξη ανώδυνης απώλειας όρασης ΑΟ, χωρίς μοτίβο ελλείμματος οπτικών πεδίων, χωρίς συνοδά συμπτώματα. Η βυθοσκόπηση ανέδειξε οίδημα οπτικής θηλής άμφω, η οπτική οξύτητα (ΟΟ): 20/400 ΔΑΟ και Isihara 1/10 ΔΑΟ. Η Φλουοραγγειογραφία αποκάλυψε αγγειίτιδα μικρών αγγείων ΑΡΟ.

Στη διαφορική διάγνωση τέθηκαν: η πρόσθια ισχαιμική οπτικοπάθεια αρτηριιτιδικής (χαμηλή ΤΚΕ (16), CRP (0.5), ανώδυνη συμπωματολογία) ή μη αρχής (υποξεία εισβολή, λόγω αδυναμίας αποκλεισμούτέθηκε προφυλακτική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή). Η MRI απέκλεισε την παρουσία εξεργασίας, ενώ αποκάλυψε διόγκωση και λεπτομηνιγγική πρόσληψη του ΑΡ (και λιγότερο του ΔΕ) οπτικού νεύρου και εικόνα περινευρίτιδας. Η ΟΝΠ ανεδειξε 12 κύτταρα/κκχ, πρωτείνη 118 mg/dL, >60% γλυκόζη ΕΝΥ/ορού, IgG-Index 1.24, ενώ ο ανοσοφαινότυπος και η κυτταρολογική ΕΝΥ ήταν αρνητικά για λέμφωμα ή καρκινωματώδη διήθηση. Ο εκτενής παρακλινικος έλεγχος για λοιπές λοιμώδεις, αυτοάνοσες φλεγμονώδεις οπτικοπάθειες ή στα πλαίσια κοκκιωματώδους νόσου ή αιματολογικής κακοήθειας ήταν αρνητικός Η Αξονική Θώρακος και κοιλίας εμφάνισε βλάβη 0.5εκ. στο ΔΕ πνεύμονα με στοιχεία κακοήθειας. Στάλθηκε έλεγχος παρανεοπλασματικών αντισωμάτων και το CV2/CRMP-5 ήταν θετικό. Συνεπώς, η παρανεοπλασματική οπτική νευρίτιδα (ΠΟΝ) σε έδαφος πιθανής κακοήθειας, θεωρήθηκε η πιθανότερη διάγνωση.

Η ασθενής έλαβε πενθήμερο σχήμα ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης και υποβλήθηκε σε 2 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης παρουσιάζοντας κλινική και απεικονιστική βελτίωση. Λόγωανεπιτυχούς προσπάθειας FNA, υποβλήθηκε σε χειρουργική αφαίρεση της βλάβης, ΧΜΘ και ΑΚΘ. Η ιστολογική επιβεβαιωσε μικροκυτταρικόκαρκίνωμα. Με την ολοκλήρωση της θεραπείας, αναμένεται η νευρολογική επανεκτίμηση καιο επανέλεγχος του CV2/CRMP-5 αντισώματος.

Συμπεράσματα: Η ΠΟΝ με CV2/CRMP-5(+) μπορεί να εμφανιστεί με ανώδυνηαπώλεια όρασης, οίδημα οπτικών θηλών και αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, προσβολή και του έτερου οφθαλμού. Είναι σημαντικό να συμπεριλαμβάνεται η ΠΟΝ και ο έλεγχος του CV2/CRMP-5 στη διαφοροδιάγνωση της οπτικής νευρίτιδας, ακόμη και επί απουσίας γνωστής κακοήθειας, καθώς μπορεί να αποτελέσει την πρώτη και μοναδική εκδήλωση.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ

ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN-BARRE (GBS) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΥΜΠΩΜΑΤΙΚΗ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ

Κατσούλη Ε., Τζαβέλλα Δ., Παρδαλη Ρ., Τσιμπονάκης Α., Σφήκας Ε., Τριανταφύλλου Α., Γκοτζαμάνης Β., Ακριβάκη Α., Καραγιώργης Γ., Τριανταφύλλου Σ., Βαμβακάρης Ι., Παπαδόπουλος Γ., Λυγερός Χ., Φάκας Ν.
401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Εισαγωγή: Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου Guillain-Barré (GBS) μετά από λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2. Ο παθογενετικός μηχανισμός δεν φαίνεται να διαφέρει από τις κοινές περιπτώσεις του συνδρόμου.

Σκοπός: Η περιγραφή σπάνιας περίπτωσης βαρύτατου GBS, του υποτύπου της Acute Motor Sensory Axonal Neuropathy (AMSAN) και της θεραπευτικής του αντιμετώπισης με συνδυασμό πλασμαφαίρεσης (PLEX), ανοσοσφαιρίνης (IVIG) και Eculizumab.

Περιστατικό: Άρρεν 29 ετών, εισήχθη εκτάκτως λόγω προοδευτικής έκπτωσης μυϊκής ισχύος σε αμφότερα τα άνω και κάτω άκρα από 4ημέρου. ΑΝΕ: τετραπάρεση (MRC 2/5), κατηργημένα τενόντια αντανακλαστικά και αισθητικές διαταραχές επιπολής και εν τω βάθει αισθητικότητας σε όλα τα άκρα. ΟΝΠ: απουσία κυττάρων και λεύκωμα 580g/dl. Είχε προηγηθεί ολιγοήμερη νοσηλεία λόγω SARS-CoV-2 λοίμωξης, με παρατεταμένο εμπύρετο (έως 40^0C), χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια και είχε λάβει εξιτήριο 6 μέρες πριν την εκδήλωση του συνδρόμου.

Υλικό και μέθοδοι: Εκτεταμένος ορολογικός, ιολογικός-βακτηριολογικός έλεγχος σε ορό και ΕΝΥ, αντισώματα έναντι γαγγλιοσιδίων και RT-PCR SARS-CoV-2 test ήταν αρνητικά. Δεν ανιχνεύθηκαν SARS-CoV-2 IgM abs στον ορό. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος κατέδειξε μεικτή απομυελινωτική και αξονική βλάβη. Παρά την άμεση έναρξη IVIG από την ημέρα εισαγωγής, παρουσίασε σταδιακή επιδείνωση, με προσβολή των προμηκικών και λοιπών κρανιακών νεύρων και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια – διασωλήνωση. Σε διάστημα δύο μηνών στη ΜΕΘ, υπεβλήθη διαδοχικά σε 6 συνεδρίες PLEX και 2 πενθήμερα σχήματα με IVIG, χωρίς καμία ανταπόκριση, σε απόλυτη εξάρτηση από τον αναπνευστήρα και με ελάχιστη μόνο οφθαλμοκινητικότητα. Λόγω της κρίσιμης κατάστασης, αποφασίστηκε η off-label χορήγηση Eculizumab, σε 4 εβδομαδιαίες εγχύσεις, με παράλληλη αντιβιοτική κάλυψη. Ακολούθησε σταδιακή βραδεία βελτίωση της μυϊκής ισχύος, αποσωλήνωση και τελικά αφαίρεση της τραχειοστομίας και ανάκτηση ομιλίας και κατάποσης.

Συμπεράσματα: Αν και η συχνότερα περιγραφείσα μορφή του post-COVID GBS είναι αυτή της Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (AIDP), ο ασθενής μας παρουσίασε βαρύτατη AMSAN, με εμμένουσα υψηλή τιμή λευκώματος στο ΕΝΥ. Η επιτυχής χορήγηση Eculizumab σε συνδυασμό με IVIG, χρήζει περαιτέρω μελέτης.

ΟΞΕΙΑ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΑΤΑΞΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ANTI-GD2 ΚΑΙ ANTI-GM2 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ CMV

Καλύβας Α.
Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝ Σερρών

Η οξεία αισθητική αταξική νευροπάθεια θεωρείται μία σπάνια παραλλαγή του συνδρόμου Guillain-Barre και χαρακτηρίζεται από προεξάρχουσα αταξία. Ο κυτταρομεγαλοϊός μπορεί να προκαλέσει πολυσυστημική φλεγμονή και είναι το δεύτερο πιο συχνό αίτιο συνδρόμου Guillain-Barre. Αν και ο κυτταρομεγαλοϊός μπορεί να προκαλέσει διάφορες επιπλοκές σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, είναι σπάνιο οι ανοσοεπαρκείς ασθενείς να εμφανίσουν σοβαρά συμπτώματα. Πρόσφατα, η εξελισσόμενη έρευνα έχει συνδέσει τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό με επιπλοκές από το νευρικό σύστημα με την ανίχνευση των αντιγαγγλιοσιδικών αντισωμάτων. Το περιστατικό αφορά μία ανοσοεπαρκή ασθενή με οξεία λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, η οποία παρουσιάστηκε στο νοσοκομείο με οξεία αισθητική αταξική νευροπάθεια με συνοδό ηπατίτιδα, περιοδοντίτιδα και εξάνθημα στην οποία ανιχνεύτηκαν θετικά anti-GM2 και anti-GD2 αντισώματα.

PML ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΥΠΟ ΦΙΓΚΟΛΙΜΟΔΗ

Τερζάκης Α.
Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Η προιούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) αποτελεί μία καταστροφική και απειλητική ζωή κατάσταση, που παρουσιάζεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών για την πολλαπλή σκλήρυνση, ιδίως της ναταλιζουμάμπης. Παρ' όλα αυτά, έχουν περιγραφεί σπάνια περιστατικά PML σε ασθενείς υπό αγωγή με φινγκολιμόδη ή φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Η PML οφείλεται σε έναν ιό, τον ιό Jon Cunningham (JCV), ο οποίος μπορεί να απομονωθεί και σε υγιή άτομα, ωστόσο στο πλαίσιο ανοσοκαταστολής ή λεμφοπενίας μπορεί να επανενεργοποιηθεί προκαλώντας καταστροφική πολυεστιακή φλεγμονή της λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Τυπικά συμπτώματα αποτελούν η αλλαγή συμπεριφοράς, το επηρεασμένο επίπεδο συνειδήσεως καθώς και η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών. Μολαταύτα ως αρχική εκδήλωση μπορεί να εμφανιστεί η επιδείνωση των ήδη επηρεασμένων πυραμιδικών ή παρεγκεφαλιδικών λειτουργιών, γεγονός που μπορεί λανθασμένα να εκληφθεί ως υποτροπή της νόσου. Η τομογραφία εγκεφάλου αποκαλύπτει τυπικά πολλαπλές συρρέουσες ασύμμετρες εστίες, οι οποίες στα αρχικά στάδια της νόσου δεν παρουσιάζουν εμπλουτισμό. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την PML, και η αντιμετώπιση του ασθενούς είναι κυρίως συμπτωματική. Στα τελευταία στάδια της νόσου, και καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα ανακάμπτει, είναι πιθανή η εμφάνιση του συνδρόμου IRIS.

Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η παρουσίαση ενός κλινικού περιστατικού, μιας 48χρονης γυναίκας, η οποία είχε διαγνωστεί με πολλαπλή σκλήρυνση το 2000 και βρι-

σκόταν υπό αγωγή με φινγκολιμόδη από το 2018, και η οποία χωρίς να εμφανίσει λεμφοπενία σε βαθμό <400 λεμφοκύτταρα, εκδήλωσε PML με προοδευτική αταξική αρχικά συνδρομή, καθώς και υποσκηνίδια εντόπιση των βλαβών στα αρχικά στάδια της νόσου. Η ασθενής είχε διαγνωστεί με πολλαπλή σκλήρυνση το 2000, και από το 2002 έως το 2014 βρισκόταν υπο αγωγή με ιντερφερόνη βήτα 1β. Από το 2014 έως το 2017 παρέμεινε άνευ αγωγής, ενώ το 2017 έλαβε θεραπεία για 6 μήνες με φουμαρικό διμεθυλεστέρα την οποία όμως διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, και έγινε έναρξη αγωγής με φινγκολιμόδη, χωρίς την εμφάνιση λεμφοπενίας <400 λεμφοκύτταρα σε κάποιο στιγμιότυπο. Τον Μάιο του 2021 η ασθενής άρχισε να εμφανίζει επιδείνωση της εικόνας της, κυρίως κορμική αταξία και αταξική συνδρομή δεξιού άνω και κάτω άκρου, upbeat νυσταγμό, και η εικόνα της αποδόθηκε αρχικά σε υποτροπή της νόσου, όποτε και έλαβε per os μεθυλπρεδνιζολόνη, χωρίς ανταπόκριση. Διενεργήθη απεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου που ανέδειξε νέες T2/FLAIR εστίες στα παρεγκεφαλιδικά σκέλη. Η ασθενής εισήχθη στην κλινική μας τον Ιούνιο 2021 αφού εμφάνισε διαταραχή των γνωστικών της λειτουργιών και κυρίως της προσοχής και του προσανατολισμού. Λόγω της άτυπης εικόνας, καθώς και της αγωγής με φινγκολιμόδη, τέθηκε η υπόνοια της PML η οποία και τεκμηριώθηκε μετά από ΟΝΠ, καθώς ανευρέθη ο JCV σε αυξημένο αριθμό αντιγράφων (1010 copies/μl). Η ασθενής εξήλθε έπειτα από 4 μήνες νοσηλείας με μόνιμο βαρύ έλλειμμα στις γνωστικές της λειτουργίες και στην κινητικότητα της (EDSS 9).

Συμπερασματικά, η φινγκολιμόδη, μια δεύτερης γραμμής θεραπεία, θεωρείται χαμηλού αλλά υπαρκτού κινδύνου για την εμφάνιση PML. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν ασθενείς που λάμβαναν ως θεραπεία ναταλιζουμάμπη προ της έναρξης φινγκολιμοδης. Η λεμφοπενία βαθμού 4 (<300 λεμφοκύτταρα) θεωρείται ως παράγων κινδύνου για την εμφάνιση PML στους ασθενείς αυτούς. Υπάρχουν ωστόσο περιπτώσεις, όπως η ασθενής μας, που η PML εμφανίζεται χωρίς να υπάρχει ιστορικό λήψης ναταλιζουμάμπης ή κριτικής λεμφοπενίας. Κατόπιν όλων αυτών, θεωρείται σκόπιμο να τίθεται η υπόνοια συνδρόμου PML σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συσχετιζόμενη με αυτό, ακόμη και χωρίς την ύπαρξη χαμηλού αριθμού λεμφοκυττάρων η των τυπικών συμπτωμάτων αυτού, προς αποφυγή της συσσώρευσης υψηλού βαθμού αναπηρίας.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΓΚΑΡΣΙΑΣ ΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΓΙΑ COVID-19

Δεβράνης Π., Κουτσουράκη Ε., Παπατώλης Ε., Πέττας Χ., Κιμισκίδης Β.
Α' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Άρρεν ασθενής, 24 ετών, προσήλθε στα επείγοντα ιατρεία λόγω υπαισθησίας κάτω άκρων έως το ύψος του Θ9-Θ10 με έναρξη συμπτωμάτων από πενθημέρου με μέγιστη επιδείνωση το τελευταίο 24ωρο και εννέα ημέρες μετά την πρώτη δόση mRNA εμβολίου για COVID-19. Επιπλέον παρουσίαζε σημείο Babinski και ζωηρότερα τενόντια αντανακλαστικά κάτω άκρων δεξιά καθώς και επιτακτική ούρηση από τετραμήνου. Ο ασθενής είναι νοσηλευτής και είχε νοσήσει από COVID-19 εννέα μήνες νωρίτερα χωρίς να χρειαστεί νοσηλεία σε νοσοκομείο.

Οι μαγνητικές τομογραφίες (MRI) νωτιαίου μυελού και εγκεφάλου κατέδειξαν περιοχή υψηλού σήματος στο ύψος του Θ8 που προσλάμβανε σκιαστικό και πολλαπλές εστίες υψηλού σήματος στον εγκέφαλο καθώς και μία μεγάλη αραχνοειδή κύστη με πιεστικά φαινόμενα επί της 3ης κοιλίας. Μετά το πενθήμερο ενδοφλέβιο σχήμα 1.000mg μεθυλπρεδνιζολόνης βελτιώθηκε αλλά δεν υποχώρησαν πλήρως τα αισθητικά προβλήματα, παραμένοντας η υπαισθησία «δίκην σέλας» και η επιτακτική ούρηση. Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος κατέδειξε αυξημένο μετατρεπτικό ένζυμο (ACE), έλλειψη βιταμίνης D3, χαμηλό ασβέστιο και αυξημένο μαγνήσιο ούρων 24ώρου. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση κατέδειξε ολιγοκλονικές ζώνες τύπου 4 και συνεχίζεται ο έλεγχος για την παρουσία συστηματικού νοσήματος που μιμείται την πολλαπλή σκλήρυνση.

Με βάση τη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί περιπτώσεις εγκάρσιας μυελίτιδας που συνδέονται με όλους τους τύπους εμβολίων έναντι του COVID-19 παρουσιάζοντας συχνότητα 1–4 περιπτώσεις ανά ένα εκατομμύριο εμβολιασθέντων ατόμων, ποσοστό που είναι πλήρως αποδεκτό σε σχέση με το μεγάλο όφελος των συγκεκριμένων εμβολίων.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΗΣ ΕΣΧΑΤΗΣ ΠΤΕΡΥΓΑΣ (AREA POSTREMA SYNDROME) ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΘΕΤΙΚΑ AQP4-IgG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Δεβράνης Π., Κουτσουράκη Ε., Σπηλιώτη Μ., Νώτας Κ., Κιμισκίδης Β.
Α' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Η έσχατη πτέρυγα (*area postrema)* αποτελεί μία αγγειακή δομή στον πυθμένα της 4ης κοιλίας στο εγκεφαλικό στέλεχος, η οποία, μεταξύ άλλων, σχετίζεται με τη λειτουργία του κέντρου του εμέτου. Η δομή αυτή είναι πλούσια σε υποδοχείς AQP4, αποτελώντας συχνό στόχο των AQP4-IgG αντισωμάτων σε ασθενείς με νόσο του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (*NMOSD*). Στο 30% περίπου των ασθενών, η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με μεμονωμένο στελεχιαίο σύνδρομο και συχνότερη κλινική έκφανση την ζάλη, έμετο και λόξυγγα, τα οποία συνιστούν το σύνδρομο της έσχατης πτέρυγας.

Παρουσιάζουμε περιστατικό θήλεος ασθενούς, 21 ετών, με πρόσφατη διάγνωση NMOSD με θετικά AQP4-IgG αντισώματα, η οποία προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω εμμένουσας ναυτίας και ολοήμερων εμέτων. Η διάγνωση της νόσου είχε τεθεί προ τριμήνου, μετά από διερεύνηση επεισοδίου εγκάρσιας μυελίτιδας, όπου παράλληλα με τα θετικά αντισώματα είχαν ανευρεθεί από την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI) εστίες αυξημένου σήματος σε T2 ακολουθία τόσο στο νωτιαίο μυελό, όσο και στον υποθάλαμο. Στην ασθενή είχε ολοκληρωθεί ο προβλεπόμενος εμβολιασμός έναντι της COVID-19 προ 4 εβδομάδων και είχε προγραμματιστεί η έναρξη θεραπείας με rituximab, το οποίο προτιμήθηκε έναντι του eculizumab για λόγους ασφαλείας κατά τη διάρκεια της πανδημίας.

Η νέα απεικόνιση εγκεφάλου της ασθενούς με 3T MRI κατέδειξε, μετά από ειδική στόχευση και επεξεργασία, την παρουσία μιας νέας εστίας αυξημένου σήματος στην περιοχή της έσχατης πτέρυγας. Οι έμετοι της ασθενούς, παρότι αρχικά ήταν εξαιρετικά ανθεκτικοί σε χορήγηση υψηλών δόσεων ονδασετρόνης, υποχώρησαν εντυπωσιακά ήδη από τη 2η ημέρα χορήγησης 5νθήμερου σχήματος ενδοφλέβιας 1.000mg μεθυλπρεδνιζολόνης.

Ακολούθως, η ασθενής έλαβε τον πρώτο κύκλο θεραπείας με rituximab, χωρίς επιπλοκές, και παραμένει ελεύθερη συμπτωμάτων για 4 μήνες έκτοτε. Η αρχική αναμονή για την ανοσοποίηση της ασθενούς έναντι της COVID-19 στα πλαίσια της πανδημίας αποδείχθηκε ορθή, καθώς νόσησε μετά τη λήψη της θεραπείας, χωρίς να εκδηλώσει σοβαρά συμπτώματα.

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ANTI-MOG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Σταρδέλη Θ., Σμυρνή Ν., Γιαντζή Β., Ιωαννίδης Π., Γρηγοριάδης Ν.
Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Η νόσος με θετικά αντισώματα έναντι της γλυκοπρωτεΐνης της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (MOGAD) αποτελεί κλινική οντότητα απομυελινωτικών νευρολογικών συνδρόμων, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία IgG anti-MOG και παρουσιάζει ετερογενές φάσμα κλινικών εκδηλώσεων.

Οι βλάβες του στελέχους ανευρίσκονται στο 30% των ενήλικων ασθενών και αφορούν πτωχά περιγεγραμμένες βλάβες με προτίμηση στη γέφυρα πέριξ της τέταρτης κοιλία συνήθως σε συνδυασμό με βλάβες στο οπτικό νεύρο ή/και στο νωτιαίο μυελό. Οι μεμονωμένες στελεχιαίες βλάβες είναι σπάνιες, όπως και η κλινική ή/και απεικονιστική συμμετοχή των κρανιακών νεύρων.

Γυναίκα, 52 ετών, νοσηλεύτηκε λόγω διπλωπίας στην οριζόντια βλεμματική θέση. Από το ιστορικό προκύπτουν, θυρεοειδοπάθεια, υποτροπιάζοντα επεισόδια οπτικής νευρίτιδας με πλήρη αποκατάσταση με κορτικοστεροειδή από το 2007 έως το 2016, δεύτερη δόση mRNA εμβολίου έναντι του SARS-CoV2 δέκα ημέρες πριν. Κλινικά ανευρίσκεται πάρεση απαγωγού νεύρου δεξιά. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου ανέδειξε εστία αυξημένου T2 σήματος στο δεξί ημιμόριο της γέφυρας με οζώδη και γραμμοειδή εμπλουτισμό. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση ανέδειξε 18 κύτταρα με στοιχεία φλεγμονώδους απόκρισης και ολιγοκλωνικές ζώνες τύπου Ι. Ο έλεγχος για αντισώματα έναντι AQP4 και MOG ήταν αρνητικός. Η ασθενής έλαβε πενθήμερο σχήμα ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης με κλινική και απεικονιστική βελτίωση. Η επαναληπτική MRI εγκεφάλου δύο μήνες αργότερα ανέδειξε υποχώρηση της προϋπάρχουσας βλάβης αλλά παρουσία νέας βλάβης στο αριστερό ημιμόριο της γέφυρας χωρίς συνοδό νευρολογική σημειολογία.
Μετά την πάροδο ενός μηνός η ασθενής επανήλθε λόγω πάρεσης απαγωγού και περιφερικής πάρεσης προσωπικού νεύρου αριστερά. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε αύξηση του μεγέθους της βλάβης στο αριστερό ημιμόριο της γέφυρας και εμπλουτισμό αυτής. Διενεργήθηκε έλεγχος για αντισώματα έναντι GFAP, με αρνητικό αποτέλεσμα και επανέλεγχος αντισωμάτων έναντι της MOG με δείγμα ορού από το πρώτο και το δεύτερο επεισόδιο (σε διαφορετικό εργαστήριο), ο οποίος ανέδειξε θετικό τίτλο 1/160 και 1/80 αντίστοιχα. Η ασθενής τέθηκε σε πενθήμερο σχήμα ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης και στη συνέχεια από του στόματος πρεδνιζολόνη με αργή αποκλιμάκωση. Κατά τον κλινικό επανέλεγχο διαπιστώθηκε πλήρης αποκατάσταση της σημειολογίας. Η απεικόνιση αποκάλυψε επέκταση της βλάβης στον προμήκη με στοιχεία εμπλουτισμού και μείωση του μεγέθους και του εμπλουτισμού της βλάβης στο αριστερό ημιμόριο της γέφυρας. Η ασθενής τέθηκε σε μυκοφαινολάτη μοφετίλ με αργή μείωση των χορηγούμενων κορτικοστεροειδών.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι σε ασθενείς με αντισώματα έναντι της MOG ενδέχεται της υποτροπής να προηγείται λοίμωξη ή εμβολιασμός. Η συμμετοχή του στελέχους μπορεί να καταδεικνύει μία περισσότερο επιθετική πορεία και επιτάσσει έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση της υποτροπής, ώστε να προληφθεί η αναπηρία. Ενδείκνυται η τακτική παρακολούθηση των ασθενών την περίοδο της σταδιακής απόσυρσης των κορτικοστεροειδών και ο εξατομικευμένος σχεδιασμός της θεραπευτικής στρατηγικής.

MOGAD ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΠΙΜΗΚΗ ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΜΥΕΛΟΠΑΘΕΙΑ

Νατσής Κ., **Θεοχάρη Ε.**, Κουρτέση Γ., Παπαμιχάλης Ε., Καλύβας Α.-Χ., Παπαστογιάννης Τ.
Νευρολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών

Εισαγωγή: Η νόσος που σχετίζεται με MOG αντισώματα (MOGAD) είναι μια πρόσφατα αναγνωρισμένη οντότητα. Μέχρι πρότινος θεωρούταν υπότυπος της οροαρνητικής NMO. Πρόκειται για μια φλεγμονώδη νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία χαρακτηρίζεται από επεισόδια ανοσολογικά μεσολαβούμενης απομυελίνωσης η οποία αφορά πρωτίστως αφορά τα οπτικά νεύρα, τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Στον ορό των ασθενών ανιχνεύονται IgG αντισώματα έναντι της MOG πρωτεΐνης. Η MOG πρωτεΐνη είναι ένα μικρό συστατικό της μυελίνης και εκφράζεται στην επιφάνεια των ολιγοδενδροκυττάρων. Η νόσος έχει αυξημενη επίπτωση στην παιδική ηλικία. Εκδηλώνεται συνήθως ως οπτική νευρίτιδα, συχνά αμφοτερόπλευρη, ως εγκάρσια μυελίτιδα συχνά εκτεταμένη (περισσότερα από 3 σπονδυλικά σώματα), ως οπτική νευρομυελίτιδα και ως εγκεφαλομυελίτιδα. Παρακάτω θα σας παρουσιάσω ενα κλινικό περιστατικό της κλινικής μας με μια ασθενή με εγκάρσια μυελίτιδα στης οποίας τον ορό ανιχνεύτηκαν anti MOG IgG αντισώματα.

Κλινικό περιστατικό: Γυναίκα 60 ετών παραπέμφθηκε στο ΓΝ Σερρών από ιδιώτη νευρολόγο με σκοπό την διερεύνηση απομυελινωτικής βλάβης σχετικά μακροσκελούς στο επίπεδο Α4-Α5 του νωτιαίου μυελού με συμμετοχή κυρίως των κεντρικών δεσμών. Η ασθενής είχε υποβληθεί σε MRI ΑΜΣΣ λόγω επεισοδίου πάρεσης αριστερού άνω άκρου και αιμωδιών των περιφερικών τμημάτων των άκρων. Κατά την κλινική εξέταση, η ασθενής δεν παρουσίασε αντικειμενική νευρολογική σημειολογία, ενώ ανέφερε εμμένον αίσθημα αιμωδίας στα περιφερικά τμήματα των άκρων. Από το ατομικό της ιστορικό ήταν υπο αγωγή με δισκία για σακχαρώδη διαβήτη. Στην MRI ΑΜΣΣ που έφερε μαζί της απεικονιζόταν στένωση του νωτιαίου σωλήνα στα επίπεδα Α4-Α5, Α5-Α6, Α6-Α7 λόγω εκφύλισης των μεσοσπονδύλιων δίσκων και των τελικών πετάλων των σπονδυλικών σωμάτων. Παρά την ύπαρξη, πιεστικού φαινομένου που θα μπορούσε να ευθύνεται για την βλάβη στον νωτιαίο μυελό, στάθηκε έλεγχος για ολιγοκλονικές ζώνες, αντισώματα έναντι της AQP4 και της MOG. Στον ορό της ασθενούς ανιχνεύτηκαν Anti- MOG IgG Ab με CBA. Στην ασθενή έγινε σύσταση για τακτική παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία και δεν έγινε, ακόμη, έναρξη φαρμακευτικής αγωγής λόγω του χαμηλού τίτλου αντισωμάτων που παρουσίαζε, της συχνά μονοφασικής πορείας της νόσου και της μη αποδεδειγμένης αποτελεσματικής φαρμακευτικής αγωγής για την νόσο αυτή.

Συμπέρασμα: Ειναι μεγάλης κλινικής σημασίας να εντάσσεται στην διαφοροδιαγνωστική σκέψη μιας εγκάρσιας μυελίτιδας, ιδίως εκτεταμμένης, η MOGAD καθώς είναι μια νόσος με καλοηθέστερη πορεία από την NMO. Επίσης ανοσοτροποποιητικές αγωγές που χρησιμοποιούνται κλασσικά στην MS, επιδεινώνουν την κλινική πορεία της MOGAD και είναι βασικό αυτή να έχει αποκλειστεί πριν την έναρξη μιας τέτοιας αγωγής.

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΚΡΑΝΙΑΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΥΨΗΛΟ ΤΙΤΛΟ IGG4 ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ (AUTOIMMUNE/INFLAMMATORY SYNDROME INDUCED BY ADJUVANTS-ASIA)

Μουσταφέλλου Α., Σπανού Ι., Κατσαβός Σ., Μανώλη Δ., Τσαγκαρόπουλος Α., Κουρεμένος Ε.
Νευρολογική Κλινική, 251 ΓΝΑ

Σκοπός: Περιστατικά περιφερικής πάρεσης προσωπικού έχουν αναφερθεί μετά από εμβολιασμό τόσο με αδρανοποιημένους όσο και με ζώντες εξασθενημένους ιούς, ενώ υπάρχουν επιπλέον αναφορές για παρέσεις άλλων κρανιακών νεύρων, ιδίως των οφθαλμοκινητικών. Παρουσιάζουμε περιστατικό πολλαπλής κρανιακής νευροπάθειας μετά από mRNA εμβόλιο έναντι Covid-19.

Υλικό και μέθοδοι: Παρουσίαση περιστατικού. Αποτελέσματα: Άνδρας 49 ετών με ιστορικό δυσλιπιδαιμίας εμφάνισε εμβοές πέντε ημέρες μετά τον εμβολιασμό του με τη 2η δόση BNT162b2. Σύντομα προστέθηκαν πτώση γωνίας στόματος και λαγόφθαλμος αριστερά, υπογευσία και ανοσμία, βράγχος φωνής, δυσαρθρία και δυσκολία κατάποσης στα στερεά. Εκ της κλινικής εξέτασης προέκυψε επιπλέον υπαισθησία αριστερού ημιπροσώπου, νυσταγμός 3ου βαθμού με ταχεία φάση αριστερά, ενώ η ΩΡΛ εξέταση αντικειμενοποίησε πτώση ακουστικής οξύτητας και πάρεση γλωσσοφαρυγγικού αριστερά (curtain sign, πάρεση φωνητικής χορδής). Ο ασθενής έλαβε 3ήμερο σχήμα iv κορτιζονοθεραπείας με διάγνωση πάρεσης Bell σε Παθολογική κλινική Γενικού Νοσοκομείου, με βελτίωση των συμπτωμάτων. Προσήλθε στη Νευρολογική Κλινική για επανεξέταση ενάμιση μήνα μετά, όπου διαπιστώθηκε υπολειμματική υπαισθησία ΑΡ ημιπροσώπου, νευροαισθητήριος βαρηκοϊα και επιπέδωση ρινοχειλικής αύλακας ΑΡ. Ο έλεγχος του ΕΝΥ ήταν φυσιολογικός, ενώ η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε εικόνα πάχυνσης των μηνίγγων. Από τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο προέκυψαν αυξημένες τιμές IgG4 (2,71g/L). Το ΗΝΜΓ ήταν χωρίς ενδείξεις περιφερικής νευροπάθειας. Στη δεύτερη επανεκτίμηση 2 μήνες μετά το επεισόδιο, διαπιστώθηκε περαιτέρω κλινική βελτίωση, ενώ στην επαναληπτική Μ.Τ. εγκεφάλου απουσίαζε η πάχυνση των μηνίγγων.

Συμπεράσματα: Η μονοφασική πορεία, η βελτίωση με κορτικοστεροειδή, η χρονική συσχέτιση με τον εμβολιασμό, και ο αρνητικός λοιπός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος θα μπορούσε να κατευθύνει προς την πιθανότητα αυτοάνοσου/φλεγμονώδους συνδρόμου επαγόμενου από ανοσοενισχυτικά (ASIA). Η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) που υπάρ-

χει ως έκδοχο στο BNT162b2 έχει πιθανολογηθεί ότι σχετίζεται με το σύνδρομο σε άλλα όργανα, ωστόσο είναι η τεκμηρίωση αυτής της συσχέτισης χρήζει περαιτέρω έρευνας.

ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Δημητριάδου Α.[1], Αβδελίδου Ε. [1], Χρίστου Ν. [1], Παγκοπούλου Ε. [2], Κούγκας Ν.[2], Δημητρούλας Θ. [2], Καραχριστιανού Σ. [1], Λιασίδης Χ. [1]
[1]Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ ππκράτειο, [2]Δ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας αντιμεταβολίτης, ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος με γνωστή χημειοθεραπευτική, αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση πολλών κακόηθων και αυτοάνοσων νοσημάτων. Πρόκειται για ουσία που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συγχορηγείται με φυλλικό οξύ ή λευκοβορίνη προς αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθοτρεξάτης συγκαταλέγεται και η τοξίκωση του ΚΝΣ. Αυτή εμφανίζεται συνήθως ως λευκοεγκεφαλοπάθεια οξέως, υποξέως ή όψιμα και εξαρτάται από τη δόση, τη συχνότητα, την οδό χορήγησης αλλά και την ηλικία του ασθενούς. Παρουσιάζει μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων από ασυμπτωματική μορφή, εστιακή σημειολογία μέχρι διαταραχή επιπέδου συνείδησης και κώμα. Οι βλάβες μπορεί να είναι αναστρέψιμες ,μη αντιστρεπτές μέχρι θανατηφόρες. Υπεύθυνοι μηχανισμοί θεωρούνται κυρίως απομυελίνωση, μικροαγγειοπάθεια, RCVS και PRES.

Παρουσιάζουμε άνδρα ασθενή 57 ετών που ελάμβανε μεθοτρεξάτη από 10ετίας επί εδάφους ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το τελευταίο έτος η λήψη MTX γινόταν σε υποδόρια έγχυση (20mg/εβδομάδα), χωρίς συγχορήγηση προστατευτικού παράγοντα. Στα πλαίσια τακτικού ελέγχου και επί παρουσίας αμβληχρής συμπτωματολογίας (επεισόδια κεφαλαλγίας, διαταραχές μνήμης-συμπεριφοράς) διενεργήθηκε MRI εγκεφάλου που ανέδειξε πολλαπλές, αμφοτερόπλευρες, μη συμμετρικές εστίες ενισχυμένου μαγνητικού σήματος στις T2/FLAIR ακολουθίες στην περικοιλιακή-παραφλοιώδη και υποφλοιώδη λευκή ουσία, στα βασικά γάγγλια, στα ημιωοειδή κέντρα και στον ακτινωτό στέφανο. Μετά από ενδελεχή διερεύνηση (αγγειογραφικός και καρδιολογικός έλεγχος, αποκλεισμός κακοήθειας, απουσία ολιγοκλωνικών ζωνών, αποκλεισμός λοιμωδών αιτιών συμπεριλαμβανομένου του JCV) οι εν λόγω βλάβες αποδόθηκαν σε νευροτοξίκωση από μεθοτρεξάτη. Αποφασίσθηκε απόσυρση του φαρμάκου και συστηματική χορήγηση φυλλικού οξέος. Παρατηρήθηκε άμεση βελτίωση της κλινικής και απεικονιστικής του κατάστασης.

Συμπερασματικά, η νευροτοξικότητα είναι καθιερωμένη επιπλοκή που σχετίζεται με τη λήψη μεθοτρεξάτης και επηρεάζει κυρίως το ΚΝΣ. Μπορεί να εμφανισθεί ποικιλοτρόπως και είναι σημαντική η αναγνώριση της κατάστασης για την κατάλληλη και έγκαιρη αντιμετώπιση. Πολύ σημαντική για την αποφυγή τοξίκωσης είναι η συγχορήγησή της

με φυλλικό οξύ. Ως αντίδοτο μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμινοφυλλίνη, λευκοβορίνη ή δεξτρομεθορφάνη. Η απόφαση για αποσυρση ή μη της μεθοτρεξάτης από τη συστηματική αγωγή του ασθενούς βαραίνει τον/τους θεράποντα/-ες ιατρό/-ούς , θα πρέπει να λαμβάνεται ανάλογα με την κάθε περίπτωση ξεχωριστά και προϋποθέτει στενή παρακολούθηση και καλή συνεργασία με τον ασθενή διά βίου.

ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

Σφήκας Ε., Τσιμπονάκης Α., Τριανταφύλλου Α., Παρδάλη Ρ., Τζαβέλλα Δ., Κατσούλη. Ε.-Χ., Τσανούλα Σ., Γκοτζαμάνης Β., Ακριβάκη Α., Καραγιώργης Γ., Βαμβακάρης Ι., Τριανταφύλλου Σ., Παπαδόπουλος Γ., Φάκας Ν.
Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

Εισαγωγή: Οι αυτοάνοσες παθήσεις οφείλονται στην απώλεια της ανοσιακής ανοχής σε αυτό-αντιγόνα. Η παρουσία μίας αυτοάνοσης διαταραχής αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης μίας δεύτερης, ενώ σε πολλές περιπτώσεις η θεραπευτική προσέγγιση παραμένει πρόκληση. Η συσχέτιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις έχει τεκμηριωθεί και αναδύει έναν ρόλο πολύ-συστηματικής παθογένειας της νόσου, με την κυτταρική και χυμική ανοσία να συμμετέχουν εξίσου στους παθογενετικούς μηχανισμούς.
Ασθενής θήλυ 38 ετών εμφάνισε αιφνιδίως αριστερή ημιπάρεση, ημιυπαισθησία και δυσχέρεια βάδισης (EDSS 3.5). Από το πρόσφατο ιστορικό της προέκυψε εμβολιασμός για COVID-19 προ 10 ημερών με εμβόλιο m-RNA και διαρροϊκό σύνδρομο προ 15 ημερών. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 (ΑΗ) από 8ετίας, υπό αγωγή με κυκλοσπορίνη και πρεδνιζολόνη, με φτωχή ανταπόκριση, επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας το 2006 και θυρεοειδίτιδα Hashimoto υπό αγωγή.

Υλικά και μέθοδοι: Από τον απεικονιστικό έλεγχο με MRI εγκεφάλου-ΑΜΣΣ-ΘΜΣΣ εντοπίστηκαν δύο εστίες παθολογικής έντασης σήματος, χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση, εντός του αυχενικού μυελού, στα επίπεδα Α4 και Α5. Διενεργήθηκε εκτεταμένος εργαστηριακός έλεγχος, χωρίς παθολογικά ευρήματα. Από την ανάλυση του ΕΝΥ, δεν ανιχνεύτηκαν ειδικές ολιγοκλωνικές ζώνες. Η ασθενής πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια της ΠΣ, με διασπορά στον χώρο και στον χρόνο.

Αποτελέσματα: Η ασθενής έλαβε πενθήμερο σχήμα 1g ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης, με καλή ανταπόκριση και μικρή βελτίωση της κλινικής εικόνας (EDSS 3). Τρεις εβδομάδες αργότερα εμφάνισε κεραυνοβόλο υποτροπή της ΑΗ, χωρίς θετικοποίηση των υπεύθυνων αντισωμάτων στον ορό και με απουσία ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή. Για το λόγο αυτό, κατόπιν ηπατολογικής συνεκτίμησης, τέθηκε σε αγωγή με Ριτουξιμάμπη, η οποία επέφερε σταθεροποίηση της κλινικής της εικόνας.

Συμπεράσματα: Η συνύπαρξη δύο σοβαρών και σε ταυτόχρονη έξαρση αυτοάνοσων διαταραχών εγείρει ερωτήματα. Συζητούνται πιθανοί κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί. Η συνδυαστική θεραπευτική αντιμετώπισή τους, δεδομένης και της ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε προηγηθέντα θεραπευτικά σχήματα, αποτελεί πρόκληση και απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση.

ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚΠ ΚΑΙ ΣΥΝ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΡΕΣ: ΡΙΣΚΟ Η ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ;

Καλλιγιάννη-Σοφικίτη Μ.-Ε.[1], Krüger-Κρασαγάκη S.[2], Κούγκας Ν.[3], Παπαδάκη Ε.[4,5], Μαστοροδήμος Β.[1]

[1]Νευρολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ, [2]Δερματολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ, [3]Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, ΠαΓΝΗ, [4]Τομέας Ακτινολογίας, Μονάδα Μαγνητικού Τομογράφου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, [5]Ινστιτούτο Πληροφορικής, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Ηράκλειο Κρήτης

Εισαγωγή: Η Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣκΠ) είναι μία αυτοάνοση νόσος του ΚΝΣ. Η συνυπάρξη με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως η ψωρίαση μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτική πρόκληση και δίλημμα στην επιλογή του κατάλληλου βιολογικού παράγοντα και για τις δύο κλινικές οντότητες.

Σκοπός/ Υλικά/ Μέθοδοι: Παρουσίαση δύο ασθενών με ΣκΠ και ψωρίαση/ψωριασική αρθρίτιδα, με συγχορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων

Περιστατικά: Άνδρας 53 ετών, με ιστορικό ΣκΠ από το 2009 και συνοδό διάγνωση ψωρίασης, υπό αγωγή με φιγκολιμόδη από το 2015, εμφάνισε κλινική και απεικονιστική επιδείνωση τον 11/2018. Έγινε διακοπή της φιγκολιμόδης και έναρξη ναταλιζουμάμπης τον 01/2019, ενώ λόγω έξαρσης της ψωρίασης, έγινε έναρξη ουστεκινουμάμπης (ustekinumab, anti IL12/23) τον 03/2019. Ο ασθενής παρέμεινε υπό διπλή αγωγή επί δύο έτη με σχετική σταθεροποίηση της νευρολογικής του σημειολογίας και ύφεση της ψωρίασης.

Γυναίκα 31 ετών με ιστορικό ψωρίασης και ψωριασικής αρθρίτιδας υπό ανταλιμουμάμπη (anti-TNFa) και μεθοτρεξάτη, διαγνώστηκε με ΣκΠ τον 06/2016. Έγινε διακοπή της ανταλιμουμάμπης και έναρξη φουμαρικού διμεθυλεστέρα με στόχο την αντιμετώπιση και των δύο υποκείμενων νοσημάτων με έναν παράγοντα, με ταυτόχρονη συνέχιση της μεθοτρεξάτης. Ωστόσο, λόγω επιδείνωσης της ψωρίασης έγινε διακοπή της μεθοτρεξάτης και του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και έναρξη οξικής γλατιραμέρης και σεκουκινουμάμπης (secukinumab, anti IL-17). Λόγω κλινικής και απεικονιστικής επιδείνωσης της ΣκΠ, αποφασίστηκε η αλλαγή νοσοτροποποιητικής αγωγής σε ναταλιζουμάμπη (ασθενής αρνητική στον JCV), ταυτόχρονα με τη συνέχιση χορήγησης της σεκουκινάμπης. Οκτώ μήνες αργότερα, με την επίτευξη ύφεσης της ψωρίασης και σταθεροποίηση

της ΣκΠ, έγινε αλλαγή της σεκουκινάμπης σε μεθοτρεξάτη. Η ασθενής παραμένει νευρολογικά σταθερή έως και σήμερα, ενώ η ψωρίαση παραμένει σε ύφεση και η ψωριασική αρθρίτιδα σε ήπια ενεργότητα.

Συμπέρασμα: Η συγχορήγηση ανοσοτροποιητικών βιολογικών παραγόντων (εν προκειμένω δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων της ναταλιζουμάμπης- ustekinumab ή secukinumab) εάν κριθεί αναγκαία λόγω μη επαρκούς ελέγχου των υποκείμενων νοσημάτων είναι ασφαλής (σε ότι αφορά σε ανεπιθύμητες ενέργειες) και κλινικώς αποτελεσματική. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες για την ασφάλεια του μακροχρόνιου συνδυασμού.

NEW ONSET REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS (NORSE) ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ ΠΙΘΑΝΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΑΡΧΗΣ

Τσιμπονάκης Α., Σφήκας Ε., Τριανταφύλλου Α., Τσανούλα Σ., Παρδάλη Ρ., Κατσούλη. Ε.-Χ., Γκοτζαμάνης Β., Ακριβάκη Α., Τζαβέλλα Δ., Λυγερός Χ., Στέβης Κ., Βαμβακάρης Ι., Καραγιώργης Γ., Παπαδόπουλος Γ., Τριανταφύλλου Σ., Φάκας Ν.
Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

Σκοπός: Το NORSE αποτελεί κλινική εκδήλωση σε ασθενείς χωρίς ενεργή επιληψία ή άλλες σχετιζόμενες προϋπάρχουσες νευρολογικές διαταραχές, με οξεία εμφάνιση επιληπτικής κατάστασης, χωρίς σαφές οργανικό, τοξικό ή μεταβολικό υπόστρωμα. Το φάσμα της διαταραχής περιλαμβάνει ιογενή ή αυτοάνοσα αίτια. Εφόσον κανένα αίτιο δεν προσδιορίζεται μετά από ενδελεχή έλεγχο, το NORSE χαρακτηρίζεται «κρυπτογενές».
Ασθενής 19 ετών με πρόσφατη διαταραχή συμπεριφοράς και πρωτοδιαγνωσθείσα ιδιοπαθή υπέρταση, εμφάνισε επεισόδια εστιακών κρίσεων εν σειρά, με διατήρηση του επιπέδου συνείδησης. Κατά την διάρκεια της νοσηλείας του οι κρίσεις μετέπεσαν σε φαρμακοανθεκτική εστιακή επιληπτική κατάσταση, που οδήγησαν σε φαρμακευτική καταστολή και διασωλήνωση.

Υλικό και Μέθοδοι: Το ΗΕΓ, προ της επιληπτικής κατάστασης, εμφάνισε καταγραφή συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος στις κροταφικές απαγωγές άμφω. Η MRI εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Ο βιοχημικός, τοξικολογικός και θυρεοειδικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Πλήρης ανοσολογικός έλεγχος σε ορό και ΕΝΥ απέβη αρνητικός. Στα πλαίσια ελέγχου παρανεοπλασματικής εκδήλωσης διενεργήθηκε ολοσωματικό PET-scan, το οποίο δεν ανέδειξε παθολογικό σήμα, ο δε έλεγχος σε ορό και ΕΝΥ για το panel των σχετιζόμενων με αυτοάνοση επιληψία αντισωμάτων ήταν αρνητικός.

Αποτελέσματα: Παρά τον αρνητικό έλεγχο, πιθανολογήθηκε η ύπαρξη αυτοάνοσης επιληψίας. Για την αντιμετώπιση της επιληπτικής κατάστασης ο ασθενής ετέθη σε βαρβιτουρικό κώμα, με ταυτόχρονη χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και μεθυλπρεδνιζολόνης. Από την έναρξη χορήγησης παρατηρήθηκε μείωση των κρίσεων, έως την

πλήρη διακοπή τους την 5η ημέρα, με καταγραφή εγκεφαλοπαθητικού ΗΕΓ. Η αφύπνιση του ασθενούς πραγματοποιήθηκε με δεξμεδετομιδίνη και έκτοτε παρέμεινε ελεύθερος κρίσεων με φυσιολογική ΗΕΓραφική δραστηριότητα, υπό μακροχρόνια αγωγή με αζαθειοπρίνη και μειούμενη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης. Παράλληλα, οι διαταραχές συμπεριφοράς υφέθησαν και δεν έχρηζε πλέον αντι-υπερτασικής αγωγής.

Συμπεράσματα: Στον ασθενή πληρούνται τα κριτήρια πιθανής οροαρνητικής αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας, άποψη που ενισχύεται από την ανταπόκριση στην ανοσοτροποποιητική αγωγή. Παρότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν προσδιορίζεται αιτιολογικός παράγοντας, η επιληψία αυτοάνοσης αρχής αποτελεί το συχνότερο αίτιο NORSE.

ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ NMO. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ SATRALIZUMAB ΣΕ ΤΡΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Προβατάς Α.
Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Η θεραπευτική φαρέτρα για την Οπτική Νευρομυελίτιδα (NMO) πρόσφατα εμπλουτίστηκε με το πρώτο εγκεκριμένο φάρμακο για την νόσο με θετικά αντισώματα έναντι της AQP4, το satralizumab. Πρόκειται για ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL6R), μιας κυτταροκίνης με σημαίνοντα ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Οι κλινικές μελέτες έγκρισης του satralizumab ανέδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα τόσο όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η Νευρολογική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας χορήγησε το φάρμακο σε τρείς ασθενείς μέσω του προγράμματος πρώιμης πρόσβασης. Πρόκειται για τρείς ασθενείς με Οπτική Νευρομυελίτιδα με θετικά αντισώματα έναντι της AQP4. Από αυτούς η μία ασθενής εμφάνισε μόνο οπτική νευρίτιδα, ο δεύτερος ασθενής συμπτωματολογία από την εσχάτη πτέρυγα και ο τρίτος εκτεταμένη μυελίτιδα και οπτική νευρίτιδα. Οι δύο ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν rituximab και από του στόματος στεροειδή, ενώ η ασθενής με οπτική νευρίτιδα λάμβανε στεροειδή. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το satralizumab σε συνδυασμό με από του στόματος στεροειδή. Μετά την τιτλοποίηση σε όλους τους ασθενείς άρχισε σταδιακή μείωση των στεροειδών έως μία ελάχιστη δόση 10mg/ημέρα. Έχουν συμπληρωθεί 9 μήνες χορήγησης και παρακολούθησης και οι ασθενείς είναι σε ύφεση, κλινικά και ακτινολογικά, έχουν καλή ανοχή του φαρμάκου και δύο επεισόδια λοιμώξεων δέρματος και μαλακών ορίων στον ένα εξ αυτών με πλήρη ύφεση μετά από αντιμετώπιση. Συμπερασματικά, αν και πρόκειται για μικρό αριθμό ασθενών η μέχρι τώρα πορεία τους ήταν πολύ καλή, χωρίς υποτροπές επιβεβαιώνοντας το υψηλό ποσοστό αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που παρατηρήθηκε κατά τις κλινικές μελέτες, γεγονός που καθιστά το φάρμακο από τις πρώτες επιλογές στην θεραπευτική της NMO με θετικά αντισώματα έναντι της AQP4.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑΣ LGI1 ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ RITUXIMAB: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Τσούρης Ζ.
Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Η αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα αποτελεί ένα σύνολο διαταραχών στις οποίες το ανοσιακό σύστημα στρέφεται εναντίον αυτοαντιγόνων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αποτελεί την τρίτη πιο συχνή αιτία εγκεφαλίτιδας μετά τις λοιμώδεις και παραλοιμώδεις εγκεφαλίτιδες. Οι πιο κοινές κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν συμπεριφορικές και γνωσιακές διαταραχές, ψύχωση, επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές μνήμης καθώς και διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Τα συμπτώματα εγκαθίστανται προοδευτικά μέσα σε διάρκεια ημερών ή εβδομάδων, αλλά μπορεί να έχουν και πιο αργή εγκατάσταση. Στο πλαίσιο της διερεύνησης, τα απεικονιστικά και τα εργαστηριακά ευρήματα του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μπορούν να ομοιάζουν με αυτά άλλων εγκεφαλιτίδων. Η παρούσα παρουσίαση περιστατικού αφορά γυναίκα 53 ετών η οποία προσήλθε με διαταραχές μνήμης, τρόμο άκρων και επεισόδια δυσαισθησιών αριστερού ημίσεος σώματος από 15ημέρου. Από την MRI εγκεφάλου αναδείχθηκε αυξημένο T2 σήμα στην περιοχή του δεξιού κροταφικού λοβού και του δεξιού ιπποκάμπου, και ο περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αυξημένο τίτλο LGI1/ CASPR2 αντισωμάτων στον ορό. Περαιτέρω έλεγχος με PET-CT scan ανέδειξε υπερμεταβολικές περιοχές δεξιά κροταφοβρεγματικά, ενώ απέκλεισε την παρουσία υποκείμενου νεοπλάσματος. Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα χορηγήθηκε IVIg και ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη με ήπια βελτίωση. Ακολούθησε έναρξη ανοσοθεραπείας με ριτουξιμάμπη με καλή ανταπόκριση και βελτίωση των γνωσιακών λειτουργιών καθώς και των απεικονιστικών ευρημάτων. Συμπερασματικά, η έγκαιρη και επιθετική χορήγηση ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, όπως καταδεικνύεται από σειρά αναδρομικών μελετών, κρίνεται απαραίτητη για την καλύτερη έκβαση της νόσου.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΥ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Τσιαμάκη Ε.
Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Πατρών

Εισαγωγή: Ενώ οι κύριοι φαινότυποι της σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ), είναι σαφώς προσδιορισμένοι, η υποομάδα των ασθενών με οξεία, επιθετική και ταχεία επιδείνωση της κλινικής τους εικόνας και συχνά κακοήθη πορεία νόσου, παραμένει πρόκληση καθώς δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τη διαχείριση και τη θεραπευτική τους προσέγγιση.

Παρουσίαση Περιστατικού: Παρουσιάζουμε τις περιπτώσεις 2 ασθενών με επιθετική, κεραυνοβόλο μορφή ΣΚΠ και τις διαφορετικές προσεγγίσεις τόσο στην οξεία όσο και στην μακροχρόνια θεραπευτική τους αντιμετώπιση.
Η πρώτη περίπτωση αφορά σε γυναίκα 18 ετών που νοσηλεύτηκε λόγω εμφάνισης οξείας, ταχέως επιδεινούμενης αριστερής ημιπάρεσης και αστάθειας βάδισης. Εκ του ατομικού αναμνηστικού, του απεικονιστικού και ενδελεχούς κλινικοεργαστηριακού ελέγχου και εφόσον αποκλείστηκαν άλλες νόσοι, τέθηκε ως πιο πιθανή η διάγνωση της κεραυνοβόλου, επιθετικής μορφής ΣΚΠ. Μετά από επαναλαμβανόμενες εγχύσεις υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών και πλασμαφαίρεσης χωρίς σημαντική κλινική και απεικονιστική βελτίωση, η ασθενής έλαβε τον πρώτο κύκλο θεραπείας με αλεμτουζουμάμπη με συνέπεια σαφή κλινική και απεικονιστική βελτίωση. Έκτοτε παρέμεινε ελεύθερη συμπτωματολογίας, ενώ προσφάτως έλαβε θεραπεία με κλαδριβίνη.
Ο δεύτερος ασθενής είναι άνδρας 47 ετών, που νοσηλεύτηκε λόγω εμφάνισης υποξείας εγκατάστασης αστάθειας βάδισης και διαταραχής λόγου. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε πολλαπλές παθολογικές εστίες στη λευκή ουσία αμφότερων των εγκεφαλικών ημισφαιρίων με ήπια σκιαγραφική ενίσχυση μερικών εξ' αυτών. Εκ του λοιπού κλινικοεργαστηριακού ελέγχου δεν προέκυψε άλλη παθολογία. Ο ασθενής, παρουσίαζε συνεχή κλινική επιδείνωση με διαταραχή επιπέδου συνείδησης και ακτινολογική επιδείνωση χωρίς ανταπόκριση σε θεραπεία με στεροειδή, γ-σφαιρίνη και 2 δόσεις κυκλοφωσφαμίδης ως θεραπεία διάσωσης. Τελικά διασωληνώθηκε λόγω οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Κατά την παραμονή του στην ΜΕΘ έγινε βιοψία βλάβης λευκής ουσίας δεξιού ημισφαιρίου που ανέδειξε ευρήματα συμβατά με απομυελίνωση οπότε έγινε έναρξη θεραπείας με ριτουξιμάμπη. Ακολούθησε σταδιακή κλινική βελτίωση, αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό και ο ασθενής εξήλθε της νοσηλείας περιπατητικός.

Συμπέρασμα: Η θεραπεία ασθενών με επιθετική, κεραυνοβόλο μορφή ΣΚΠ αποτελεί πρόκληση και οι βέλτιστες στρατηγικές δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση με υψηλής αποτελεσματικότητας ανοστροποποιητικούς παράγοντες φαίνεται ότι μπορεί να προστατεύσει τους ασθενείς από μη αναστρέψιμες βλάβες και αναπηρία. Το γεγονός ότι τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι πτωχά, καθιστά την θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών πρόκληση.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

Ευρετήριο Συγγραφέων

A

Andreetta F. P47
Asimakopoulou E. P18
Ayzenberg I. P01

B

Barnum C. P14
Bekas N. P13
Blusch A. P02, P03

C

Chrysoyla A. P37

D

Dafou D. P13
Dimitriadis A. P13

F

Fischer D. P02
Furlan R. P47

G

Gisevius B. P03
Gold R. P01, P02, P03
Grigoriadis N. P13
Grüter T. P02, P03

H

Haghikia A. P03

J

Jupe T. P07

K

Kanata E. P13
Kaplanis I. P24
Kaplanis S. P20
Karagianni K. P13
Karagogeos D. P20, P24
Kesidou E. P13
Kiriakidis K. P13
Klausewitz J. P01
Klimas R. P02
Ktena N. P20, P24

L

Ladopoulos T. P01
Lagoudaki R. P13
Ley S. P10
Lindstrom J. P47

M

Mantegazza R. P47
Motte J. P02, P03
Mpoura I. P37

N

Nikoletopoulou V. P20
Nobelos P. P18

P

Pedreiturria X. P02, P03
Petrou M. P37
Pettas S. P13
Pitarokoili K. P01, P02, P03
Probert L. P14, P25, P31

R

Reinacher-Schick A. P02

S

Savvaki M. P20, P24
Schaeper U. P10
Schmelz M. P04
Schneider-Gold C. P02
Sgodzai M. P02, P03
Skavatsos D. P18
Sklaviadis T. P13

T

Tannapfel A. P02

Tesi R. P14
Theotokis P. P13
Touloumi O. P13
Triantis C. P18

V

Vetrano S. P10
Vlotinou P. P16

W

Wodetzki T. P01

X

Xanthopoulos K. P13

Y

Yoom M. P02

Α

Αγγέλογλου Σ. P07
Ακάλεστος Α. P23
Ακριβάκη Α. P21, P23
Αλεβετσοβίτης Σ. P43
Αμοιρίδης Γ. P47
Αναγνώστου Ε. P47
Αναγνωστούλη Μ. P26, P29, P38, P43
Ανδρεάδου Ε. P29
Ανδρούτσου Μ. P31
Αργυράκος Θ. P38
Αρτεμιάδης Α. P12, P41, P42
Ασλανίδου Κ. P44, P46, P48
Αυλωνίτη Μ. P31
Αφράντου Θ. P11

Β

Βαβουγυιός Γ. P41, P42
Βαδικόλιας Κ. P16, P17, P28
Βακράκου Α. P26, P29, P30
Βελονάκης Γ. P26
Βογιατζή Χ. P19
Βουμβουράκης Κ. P47

Γ

Γαλάνη Μ. P50
Γιαλάφος Η. P29
Γιαννακάκης Α. P25
Γιαννόπουλος Σ. P47
Γιαννοπούλου Ε. P51
Γιοφτσίδου Β. P16
Γκαντζιός Α. P07
Γκοτζαμάνης Β. P21, P23
Γκρίνιας Β. P46, P45
Γκυράι Χ. P39
Γουζούασης Β. P25
Γουργιώτης Ι. P19
Γρηγοριαδης Π. P32
Γρηγοριάδης Ν. P05, P11, P25
Γρηγοριάδου Ε. P05

Δ

Δαβόρα Φ. P33
Δαγκωνάκη Α. P25, P31
Δανδουλάκη Μ. P47
Δέδε Σ. P06
Δερετζή Γ. P33, P34
Δημητρακόπουλος Α. P29
Δημητρακοπούλου Λ. P25
Δήμου Ε. P30

Ε

Ελευθεριάδου Κ. P19
Ευαγγελοπούλου Ε. P25
Ευαγγελοπούλου Μ. P26, P29, P38, P43
Ευσταθίου Γ. P09

Ζ

Ζαπάντη Ε. P29
Ζης Π. P41, P42, P47
Ζησιμοπούλου Π. P47

Η

Ηλιόπουλος Ι. P09, P16, P17, P25, P28

Θ

Θωμάς Δ. P19

Ι

Ιωακειμίδης Μ. P46, P48

Κ

Καζάκου Μ. P22
Καζάκου Π. P29
Καλαμποκίνη Σ. P12, P41, P42
Καμπανάρου Σ. P09
Καμπάς Κ. P25
Καπάκη Ε. P30
Καραγιώργου Κ. P47
Καραδάτκου Ρ. P16
Καραθανάσης Δ. P25
Καρακάση Μ. P11
Καρακατσάνη Ε. P22
Καραλής Φ. P34
Καραμήτσου Β. P36
Καραφυλές Γ. P33
Καρδιάκου Α. P21, P23
Κατσαρού Ζ. P47
Καψάλη Ι. P44, P46, P48
Κεσίδου Ε. P05
Κιαμελίδης Σ. P17, P28
Κοκκότης Π. P04
Κοκότης Π. P47
Κόλλιας Γ. P10, P25
Κονιτσιώτης Σ. P39, P40
Κούκου Σ. P19
Κουμασόπουλος Ε. P38
Κουρτέσης Ι. P07
Κούτσης Γ. P29, P38
Κουτσοδόντη Δ. P35
Κρασιάς Γ. P08
Κυλιντηρέας Κ. P25, P26, P29
Κυραργύρη Β. P14
Κωνσταντινίδης Β. P30
Κωνσταντινίδου Ν. P05
Κωσταδήμα Β. P36, P39, P40

Λ

Λαμπριανίδη Α. P08
Λεωνίδας Σ. P29
Λιάπτση Ε. P34
Λιόλιου Φ. P19

Μ

Μακρή Ε. P17, P28
Μακρυδήμας Μ. P40
Μαλτέζου Μ. P07
Μανωλά Μ. P44, P48
Μαρκάκης Ι. P50
Μαστοροδήμος Β. P47, P51
Μαυραγάνη Κ. P43
Μαυράκη Ε. P17, P28
Μαυρίδης Θ. P41, P42
Μαυρίδης Μ. P51
Μεταξάς Ν. P17, P28
Μητκάνη Κ. P19
Μητρούλης Ι. P28
Μήτσιας Π. P51
Μιχάλης Ν. P19
Μπακιρτζής Χ. P05, P11, P32
Μπαργιώτας Π. P12, P41, P42
Μπαρμπαρή Α. P07
Μποζίκη Μ. P05, P11
Μπονάκης Α. P47
Μπουρμπούλη Μ. P10
Μπούτου Α. P14
Μπουφίδου Φ. P30
Μπρεγιάννη Μ. P47
Μπρέζα Μ. P41, P42, P47

Ν

Νακκάς Γ. P44, P46, P48
Νάνου Α. P10
Νικολαΐδης Ι. P05, P11
Νικολακάκης Ι. P37
Νόιτση-Μιχάλη Φ. P19
Νοσίρ-Χαννά Σ. P15
Ντασόπουλος Κ. P09
Ντελή Έ. P32
Ντόσκας Τ. P35, P42, P44, P45, P46, P48

Ο

Οικονομίδου Χ. P23
Οσμάντσα Α. P17, P28

Π

Παντζαρής Μ. P08
Παπαγόρας Χ. P28
Παπαδόπουλος Π. P19
Παρασκευάς Γ. P30
Πελίδου Σ.-Ε. P40, P44, P45
Πετρίδου Ι. P23
Πολιτοπούλου Κ. P14
Πουλοπούλου Κ. P50
Πυργελής Ε. P30

Ρ

Ρεπούση Ε. P50
Ρουφαγάλας Η. P14

Σ

Σαμαρά Ε. P33, P34
Σκαγιάκου Ν. P23
Σκένδρος Π. P28
Σμουστόπουλος Γ. P09
Σούφλα Α. P04
Σπυρόπουλος Χ. P06
Σταθόπουλος Π. P29
Στάση Σ. P15
Στασινού Σ. P44, P46
Σταυρακάκη Σ. P32
Σταυροπούλου Ντε Λορέντζο Σ. P35
Στεφανής Λ. P26
Στρατάκη Ε. P30
Στυλιανού Ε. P12
Συντήλα Σ. P05, P11
Σφήκας Ε. P23
Σωτηρίου Κ. P22

Τ

Τάτση Θ. P05
Τερζούδη Α. P17, P28
Τέρπος Ε. P23
Τζαβέλλα Δ. P23
Τζανετάκος Δ. P26, P29, P47
Τζάρτος Ι. P29, P30, P47
Τζάρτος Σ. P47
Τσαλκίδης Δ. P17, P28
Τσέλιος Θ. P31
Τσεριώτης Β. P19
Τσιαούση Κ. P16
Τσιβγούλης Γ. P47
Τσιμπικτσιόγλου Α. P44, P45, P46, P48
Τσιμπονάκης Α. P23
Τσίποτα Χ. P29
Τσίπτσιος Δ. P16, P17, P28
Τσουκαλά Ε. P25

Φ

Φάκας Ν. P21, P23
Φιλιππή Α. P07
Φραγκούλης Γ. P29
Φωτιάδου Α. P17, P28

Χ

Χαλδαιόπουλος Θ. P15
Χαριτάκη Ι. P23, P50
Χατζηαγαπίου Μ. P08
Χατζηβασιλείου Μ. P12
Χατζηγεωργίου Γ. P12, P41, P42
Χιρμπάκη Ρ. P12
Χριστοδούλου Χ. P08
Χρόνη Ε. P47

Ψ

Ψαρράς Δ. P07

ΠΡΟΣΦΕΡΕΤΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΑΣ ΜΕ ΤΟ COPAXONE®

Ταχεία έναρξη αποτελεσματικότητας και μακροχρόνια σταθερότητα

- Μείωση του Ετήσιου Ρυθμού Υποτροπών κατά ένα τρίτο έναντι του εικονικού φαρμάκου μέσα στους πρώτους δύο μήνες (0,57 vs. 0,38)[1]
- Σε διάστημα 3 ετών, το COPAXONE® 40 mg/ml επέδειξε σταθερή σε βάθος χρόνου μείωση του ARR[2]

Το COPAXONE® βοηθά στη μείωση της επίδρασης τόσο της νόσου, όσο και της θεραπείας στη ζωή του ασθενούς

- Χωρίς συνεχείς ιατρικές εξετάσεις παρακολούθησης σε ασθενείς χωρίς άλλες συννοσηρότητες[3,4]
- Χωρίς περίοδο τιτλοποίησης ή συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων[3,4]

Βοηθήστε τους ασθενείς σας να προγραμματίσουν τη δημιουργία της οικογένειάς τους

Μέσα από μια μεγάλη βάση δεδομένων για την εγκυμοσύνη και την ΠΣ, το COPAXONE® 20 mg/ml προσφέρει:

- Πάνω από 20 χρόνια δεδομένων από >7.000 κυήσεις και >2.000 προοπτικές περιπτώσεις κυήσεων[5]
- Δεν απαιτείται η αντισύλληψη[3,4]
- Δεν αντενδείκνυται η χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης[*2,3]

*Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του COPAXONE® κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του κινδύνου για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Τα ισχύοντα δεδομένα για τη χρήση του COPAXONE® 20 mg/ml σε έγκυες γυναίκες καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσπλαστικής ή έμβρυο νεογνικής τοξικότητας. Τα δεδομένα από τη χρήση COPAXONE® 40 mg/ml συνάδουν με αυτά τα ευρήματα. Έως σήμερα, δεν είναι διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα.[3,4]

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

Τιμές πώλησης: COPAXONE INJ.SO.PFS 40MG: Τιμή παραγωγού: 554,30 €, Χονδρική Τιμή: 562,61 €, Λιανική Τιμή: 644,08 € COPAXONE INJ.SO.PFS 20MG/1ML: Τιμή παραγωγού: 530,50 €, Χονδρική Τιμή: 538,46 €, Λιανική Τιμή: 616,43 €

1. Davis MD et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017;4:e327, **2.** Khan O et al. Mult Scler. 2017;23: 818–829, **3.** COPAXONE® (glatiramer acetate) 20 mg/ml Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 2020, **4.** COPAXONE® (glatiramer acetate) 40 mg/ml Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 2020, **5.** Sandberg-Wollheim M et al. Int J MS Care. 2018;20: 9-14.

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

COPAXONE®
(glatiramer acetate)

Δική τους η ζωή,
δικός τους και ο τρόπος

Οι συνταγογραφικές πληροφορίες ακολουθούν στις επόμενες σελίδες

Συν-προώθηση: Specifar A.B.E.E.,
Έδρα/Εργοστάσιο: 28ης Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβάρα, 123 51
Γραφεία Εμπορικού: Λεωφ. Κηφισίας 44, Μαρούσι, 151 25
Τηλ: 211 8805000 Fax: 211 8805120
Αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 000228201000

www.teva.gr

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3,
89079 Ulm,
Γερμανία

teva

CPX-GR-00030, 11/2021

προσαρμογή REVERSE

Αλλαγή σε Gilenya

Ασφάλεια και Αποτελεσματικότητα 14 ετών[1]

GILENYA® (fingolimod)

Ενδεικτική Α.Τ: GILENYA CAPS 0,5MG/CAP BTx28 σε BLIST 2x14 (PVC/PVDC/alu) (PVC/PVDC/alu):1549,74€
Ενδεικτική Ν.Τ: GILENYA CAPS 0,5MG/CAP BTx28 σε BLIST 2x14 (PVC/PVDC/alu) (PVC/PVDC/alu): 1260,93€
(Ημερομηνία Δελτίου Τιμών: 13/12/2019 – σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ)
Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση εντός νοσοκομείου για τις πρώτες τουλάχιστον 6 ώρες, κατά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου.

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στην ΠΧΠ στις επόμενες σελίδες

1. Cohen JA et al, Ther Adv Neurol Disord. 2019 Sep 5;12:1756286419878324. doi: 10.1177/1756286419878324

GIL_ADV001_Oct_2021 GR2110267755

NOVARTIS
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12ος χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Τηλ.: 210 281 1712

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 28 28 812

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

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την Πολλαπλή Σκλήρυνση και το Gilenya επισκεφτείτε τον ιστότοπο www.medicalportal.novartis.gr ή σκανάρετε το QR code

Ευχαριστίες

Ο Πρόεδρος και τα Μέλη του Διοικητικού Συμβουλίου της **Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας** ευχαριστούν θερμά τις παρακάτω εταιρίες για τη συμβολή τους στη διοργάνωση του **8ου Πανελλήνιου Συνεδρίου** της.

Bayer

ELPEN

GENESIS pharma

MERCK

NOVARTIS

Roche

SANOFI GENZYME

teva

TIKUN
REPAIR THE WORLD

UNIVERSITY STUDIO PRESS
Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων & Περιοδικών

VIATRIS

1/ημέρα

AUBAGIO®

(teriflunomide) 14 mg tablets

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία • AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7 mg τεριφλουνομίδης. *Εκδοχο με γνωστή δράση*: Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική). AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης. *Έκδοχο με γνωστή δράση*: Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 7,5 mm χρώματος πολύ ανοιχτού πρασινωπού-γαλαζωπού γκρι ένας ανοιχτού πράσινου-μπλε, σχήματος εξαγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («7») και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά. AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 7,5 mm, χρώματος ανοιχτού μπλε έως γαλάζιου, σχήματος πενταγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («14») και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 10 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες για τον πληθυσμό στον οποίο η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η αγωγή πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δοσολογία: *Ενήλικες:* Στους ενήλικες, η συνιστώμενη δόση τεριφλουνομίδης είναι 14 mg άπαξ ημερησίως. *Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 10 ετών και άνω):* Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών και άνω), η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος: - Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος >40 kg: 14 mg άπαξ ημερησίως. - Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 40 kg: 7 mg άπαξ ημερησίως. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερό σωματικό βάρος άνω των 40 kg θα πρέπει να μεταβούν σε 14 mg άπαξ ημερησίως. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Ειδικοί πληθυσμοί: *Ηλικιωμένος πληθυσμός:* Το AUBAGIO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. *Νεφρική δυσλειτουργία:* Η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3). *Ηπατική δυσλειτουργία:* Η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). *Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 10 ετών):* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. **4.3 Αντενδείξεις:** • Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. • Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). • Έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης στη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη και μετά την ολοκλήρωσή της, εφόσον τα επίπεδά της στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l (βλ. παράγραφο 4.6). Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). • Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6). • Ασθενείς με σοβαρές καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS). • Ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή σοβαρή αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. • Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι αυτή να υποχωρήσει (βλ. παράγραφο 4.4). • Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη επαρκής κλινική εμπειρία για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. • Ασθενείς με σοβαρή υποπρωτεϊναιμία, π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Παρακολούθηση: *Πριν την αγωγή:* Πριν την έναρξη της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: • Η αρτηριακή πίεση • Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμίνάση του ορού (ALT/SGPT) • Ο πλήρης αριθμός κυττάρων του αίματος περιλαμβανομένου του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος και του αριθμού αιμοπεταλίων. *Κατά τη διάρκεια της αγωγής:* Κατά τη διάρκεια της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: • Η αρτηριακή πίεση - Ελέγχετε περιοδικά • Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση του ορού (ALT/SGPT) - Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων πρέπει να αξιολογούνται το λιγότερο κάθε τέσσερις εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και μετέπειτα σε τακτική βάση. - Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συμπληρωματικού ελέγχου όταν το AUBAGIO χορηγείται σε ασθενείς με προ-υπάρχουσες ηπατικές παθήσεις, χορηγούμενο με άλλα πιθανά ηπατοτοξικά φάρμακα, όπως ενδείκνυται από τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκουρόχρωμα ούρα. Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και το λιγότερο κάθε 8 εβδομάδες στη συνέχεια για τουλάχιστον 2 χρόνια-από την έναρξη της θεραπείας-. - Σε αυξήσεις της ALT (SGPT) μεταξύ 2- και 3-φορών του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαία. • Η μέτρηση του πλήρους αριθμού κυττάρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις) κατά τη διάρκεια της αγωγής. Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης: Η τεριφλουνομίδη απομακρύνεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, απαιτούνται κατά μέσο όρο 8 μήνες έως ότου η συγκέντρωση στο πλάσμα να φθάσει κάτω από 0,02 mg/l, αν και λόγω των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ασθενών, η κάθαρση της ουσίας από το πλάσμα ενδέχεται να διαρκέσει έως και 2 χρόνια. Μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης μπορεί να εφαρμοστεί ανά πάσα στιγμή μετά τη διακοπή λήψης της τεριφλουνομίδης (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.2 για τις διαδικαστικές λεπτομέρειες). Ηπατικές επιδράσεις: Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν κυρίως εντός του πρώτου δμήνου της αγωγής. Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI) κατά τη διάρκεια θεραπείας με τεριφλουνομίδη, μερικές φορές απειλητική για τη ζωή. Οι περισσότερες περιπτώσεις της DILI εμφανίστηκαν ετεροχρονισμένα αρκετές εβδομάδες ή αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη, όμως η DILI μπορεί να εμφανιστεί και με παρατεταμένη χρήση της. Ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική πάθηση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αύξησης των ηπατικών ενζύμων και εμφάνισης φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI) με τεριφλουνομίδη, σε συνδυασμό μαζί με άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα ή/και με κατανάλωση μεγάλης ποσότητας οινοπνευματωδών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης. Η θεραπεία με τεριφλουνομίδη πρέπει να διακόπτεται άμεσα με σταδιακή μείωση εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης. Εάν επιβεβαιωθούν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τιμές υψηλότερες από 3 φορές το ULN) ηθεραπεία με τεριφλουνομίδη θα πρέπει να διακόπτεται. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται ηπατικός έλεγχος έως ότου τα ηπατικά ένζυμα να φτάσουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Υποπρωτεϊναιμία: Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες και καθώς η δέσμευση εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της λευκωματίνης, οι μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να είναι αυξημένες σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου. Η τεριφλουνομίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καταστάσεις σοβαρής υποπρωτεϊναιμίας. Αρτηριακή πίεση: Κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με τεριφλουνομίδη και στη συνέχεια ανά τακτά διαστήματα. Τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Λοιμώξεις: Η έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι την υποχώρησή της. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεδομένης της ανοσοτροποποιητικής δράσης της τεριφλουνομίδης, εάν ένας ασθενής εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και να αξιολογηθούν εκ νέου τα οφέλη έναντι των κινδύνων πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή άνθρακα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα λοιμώξεων σε έναν ιατρό. Οι ασθενείς με ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις δεν πρέπει να ξεκινούν αγωγή με AUBAGIO μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης/των λοιμώξεων. Η ασφάλεια της τεριφλουνομίδης σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση δεν είναι γνωστή, καθώς στις κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικά προσυμπτωματικός έλεγχος για φυματίωση. Οι ασθενείς που είναι θετικοί στον προσυμπτωματικό έλεγχο για φυματίωση, θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία. Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα: Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) καθώς επίσης περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης έχουν αναφερθεί με τεριφλουνομίδη από την κυκλοφορία του φαρμάκου.. Ο κίνδυνος μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς, με ιστορικό ILD. Η ILD μπορεί να εμφανιστεί οξέως οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεταβλητή κλινική παρουσίαση. Η ILD μπορεί να είναι θανατηφόρα. Νέα εμφάνιση ή επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων, όπως επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν αιτία διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. Εάν η διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστεί η έναρξη μιας επιταχυνόμενης διαδικασίας απομάκρυνσης. Αιματολογικές επιδράσεις: Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επηρεάζει των αριθμό των λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.8). Ως μέτρο προφύλαξης, πριν από την έναρξη της αγωγής πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, στην οποία να περιλαμβάνεται λευκοκυτταρικός τύπος και αριθμός αιμοπεταλίων και να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις). Ο κίνδυνος εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία, καθώς και σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή με κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εάν εμφανιστούν τέτοιες επιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η εφαρμογή της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παραπάνω) για τη μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα. Σε περιπτώσεις σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με AUBAGIO και άλλων μυελοκατασταλτικών αγωγών και να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης. Δερματικές αντιδράσεις: Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις από την χορήγηση του AUBAGIO, κάποιες φορές θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) καθώς και οι φαρμακευτικές αντιδράσεις με ηωσινοφιλία και συμπτώματα συστημικού συνδρόμου (DRESS). Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους (ελκώδης στοματίτιδα), οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell ή αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα), η τεριφλουνομίδη και οποιαδήποτε άλλη πιθανόν σχετιζόμενη αγωγή πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει άμεσα μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να επανεκτεθούν στην τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά τη διάρκεια της χρήσης τεριφλουνομίδης έχουν αναφερθεί περιστατικά εμφάνισης ψωρίασης (περιλαμβανομένης της φλυκταινώδους ψωρίασης) και επιδείνωσης προϋπάρχουσας ψωρίασης. Ανάλογα με τη νόσο και το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας και έναρξης μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης. Περιφερική νευροπάθεια: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν AUBAGIO (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του AUBAGIO. Ωστόσο, υπήρξε μια ευρεία ποικιλομορφία στο τελικό αποτέλεσμα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιοι ασθενείς είχαν επίμονα συμπτώματα. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει AUBAGIO εμφανίσει επιβεβαιωμένη περιφερική νευροπάθεια, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης. Εμβολιασμός: Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένα νεοαντιγόνα (πρώτος εμβολιασμός) ή με αναμνηστικά αντιγόνα (επανέκθεση) ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εξασθενημένων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται. Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες: Δεδομένου ότι η λεφλουνομίδη αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, δε συνιστάται η συγχορήγηση τεριφλουνομίδης με λεφλουνομίδη. Η συγχορήγηση με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της ΠΣ δεν έχει αξιολογηθεί. Κατά τη διάρκεια μελετών ασφάλειας, στις οποίες η τεριφλουνομίδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ιντερφερόνη β ή οξική γλατιραμέρη για διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφάλειας, αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία τεριφλουνομίδης. Η μακροχρόνια ασφάλεια αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχει τεκμηριωθεί. Αλλαγή της θεραπείας από ή σε AUBAGIO: Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης με ιντερφερόνη β ή με οξική γλατιραμέρη, δεν απαιτείται περίοδος αναμονής κατά την έναρξη της τεριφλουνομίδης μετά από χορήγηση ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμέρης, ή κατά την έναρξη της ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμέρης, μετά από τεριφλουνομίδη. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης, εφόσον το AUBAGIO άρχισε αμέσως μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από ναταλιζουμάμπη σε AUBAGIO. Βάσει της ημίσειας ζωής της φινγκολιμόδης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου τα λεμφοκύτταρα να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή. Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή $t_{1/2}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημίσειων ζωών (περίπου 3,5 μήνες, αν και ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο σε ορισμένους ασθενείς), η έναρξη άλλων θεραπειών θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο AUBAGIO. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή. Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου: Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεφλουνομίδη και/ή τεριφλουνομίδη (του δραστικού μεταβολίτη της λεφλουνομίδης) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκφράστηκαν αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με λεφλουνομίδη ή τεριφλουνομίδη. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκωματίνη. Παιδιατρικός πληθυσμός: *Παγκρεατίτιδα*: Στην παιδιατρική κλινική μελέτη, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας, ορισμένες εκ των οποίων οξείας, σε ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Τα κλινικά συμπτώματα περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, ναυτία και/ή έμετο. Τα επίπεδα της αμυλάσης και της λιπάσης ορού ήταν αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς. Ο χρόνος έως την εμφάνιση κυμάνθηκε από μερικούς μήνες έως τρία έτη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της παγκρεατίτιδας. Σε περίπτωση που πιθανολογείται παγκρεατίτιδα, θα πρέπει να μετρώνται τα παγκρεατικά ένζυμα και οι σχετιζόμενες εργαστηριακές παράμετροι. Εάν επιβεβαιωθεί παγκρεατίτιδα, η τεριφλουνομίδη θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παράγραφο 5.2). Λακτόζη: Δεδομένου ότι τα δισκία AUBAGIO περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Νάτριο: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων ουσιών με την τεριφλουνομίδη: Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. *Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μεταφορέων:* Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δοσεων (600 mg άπαξ ημερησίως για 22 ημέρες) ριφαμπικίνης (επαγωγέας των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορέων εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη [P-gp] και πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με τεριφλουνομίδη (70 mg εφάπαξ δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομίδη κατά 40% περίπου. Η ριφαμπικίνη και άλλοι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος CYP και επαγωγείς μεταφορέων, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και το υπερικό (βάλσαμο St. John), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τερι-

φλουνομίδη. *Χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας:* Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν τεριφλουνομίδη να μην αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα, διότι αυτό προκαλεί ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα, εκτός εάν επιδιώκεται ταχεία απομάκρυνση. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός αφορά στη διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης ή/και στη γαστρεντερική διαπίδυση της τεριφλουνομίδης. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της τεριφλουνομίδης με άλλες ουσίες: *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP2C8: ρεπαγλινίδη*. Σημειώθηκε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της ρεπαγλινίδης (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινίδη, η πακλιταξέλη, η πιογλιταζόνη ή η ροσιγλιταζόνη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη. *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα από του στόματος αντισυλληπτικά: 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλη:* Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC_{0-24} της αιθινυλοιστραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) καθώς και της C_{max} και της AUC_{0-24} της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση της τεριφλουνομίδης δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται η προσαρμόζεται η θεραπεία των από του στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την τεριφλουνομίδη. *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP1A2: καφεΐνη*. Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης επέφεραν μείωση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλοξετίνη, η αλοσετρόνη, η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, αφού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στη βαρφαρίνη:* Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η τεριφλουνομίδη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) όταν η τεριφλουνομίδη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχορηγείται με τεριφλουνομίδη, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR. *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):* Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της κεφακλόρης (κατά 1,43 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η τεριφλουνομίδη συγχορηγείται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόρη, η βενζυλοπενικιλλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η σιμετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουδίνη. *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα υποστρώματα της BCRP ή/και των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων B1 και B3 (OATP1B1/B3):* Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της ροσουβαστατίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε έκδηλη επίδραση αυτής της αύξησης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγάσης HMG-CoA. Για τη ροσουβαστατίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχορήγησης με τεριφλουνομίδη. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζίνη, δαουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη) και της οικογένειας των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγάσης HMG-Co (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, νατεγλινίδη, ρεπαγλινίδη, ριφαμπικίνη), η ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και να εξετάζεται η μείωση της δόσης των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Χρήση σε άνδρες: Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της αγωγής με τεριφλουνομίδη θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3). Κύηση: Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της τεριφλουνομίδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τεριφλουνομίδη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, εφόσον τα επίπεδα συγκέντρωσης της τεριφλουνομίδης στο πλάσμα είναι πάνω από τα 0,02 mg/l. Στο διάστημα αυτό, οι γυναίκες πρέπει να συζητούν με το θεράποντα ιατρό τυχόν προθέσεις διακοπής ή αλλαγής της μεθόδου αντισύλληψης που χρησιμοποιούν. Τα θηλυκά παιδιά ή/και οι γονείς/φροντιστές των θηλέων παιδιών θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη επικοινωνίας με τον θεράποντα ιατρό μόλις στο θήλυ παιδί υπό τη θεραπεία του AUBAGIO επέλθει έμμηνος ρύση. Θα πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική στους νέους ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με την αντισύλληψη και τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Η παραπομπή σε γυναικολόγο θα πρέπει να εξετάζεται. Η ασθενής πρέπει να πληροφορείται ότι, σε περίπτωση καθυστέρησης της εμμήνου ρύσης ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας που εγείρει υποψίες εγκυμοσύνης, πρέπει να διακόπτει τη θεραπεία με AUBAGIO και να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμοσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και η ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την κύηση. Η ταχεία μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο αίμα μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμμήνου ρύσης, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με τεριφλουνομίδη, οι οποίες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, η λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακόπτεται και συνιστάται να γίνει η διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης για την ταχύτερη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l (βλ. παρακάτω). Εάν δεν εφαρμοστεί διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, τα επίπεδα τεριφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l για μέσο διάστημα 8 μηνών, ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτούνται έως και 2 χρόνια για τη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση τεριφλουνομίδης στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ελάχιστο διάστημα 14 ημερών. Εάν και στις δύο μετρήσεις η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, δεν αναμένεται κίνδυνος για το έμβρυο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέταση δειγμάτων, απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπό του (βλ. παράγραφο 7). *Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης:* Μετά τη διακοπή της αγωγής με τεριφλουνομίδη: • χολεστυραμίνη 8 g χορηγείται 3 φορές ημερησίως για διάστημα 11 ημερών ή χολεστυραμίνη 4 g, τρεις φορές την ημέρα, εάν η δόση των 8 g, τρεις φορές την ημέρα, δεν είναι καλώς ανεκτή, • εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμη κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα κάθε 12 ώρες για διάστημα 11 ημερών. Ωστόσο, ανεξάρτητα από τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης που θα εφαρμοστεί, θα πρέπει στη συνέχεια να γίνει επιβεβαίωση με δύο χωριστές εξετάσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 14 ημερών, ενώ απαιτείται περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από την πρώτη μέτρηση συγκέντρωσης της ουσίας κάτω των 0,02 mg/l έως τη γονιμοποίηση. Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και η κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόνι ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης. Θηλασμός: Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της τεριφλουνομίδης στο γάλα. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Γονιμότητα: Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα δεν καταδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους, δεν αναμένεται επίδραση στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το AUBAGIO δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, η ικανότητα συγκέντρωσης και ορθής αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη (7 mg και 14 mg) ήταν οι εξής: πονοκέφαλος (17,8%, 15,7%), διάρροια (13,1%, 13,6%), αυξημένες τιμές ALT (13%, 15%), ναυτία (8%, 10,7%) και αλωπεκία (9,8%, 13,5%). Γενικά, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η ναυτία και η αλωπεκία ήταν ήπιας έως μέτριας μορφής, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής. Η τεριφλουνομίδη είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης. Το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται τεριφλουνομίδη σε ασθενείς με ΠΣ. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα: Η τεριφλουνομίδη εξετάστηκε σε ένα σύνολο 2.267 ασθενών που εκτέθηκαν στην τεριφλουνομίδη (1.155 σε τεριφλουνομίδη 7 mg και 1.112 σε τεριφλουνομίδη 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1.045 και 1.002 ασθενείς στις ομάδες τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία ενεργή μελέτη σύγκρισης (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με τεριφλουνομίδη) που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ). Αναφέρονται παρακάτω οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBAGIO σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, ως προς την τεριφλουνομίδη 7 mg ή 14 mg από κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς. Οι συχνότητες ορίστηκαν σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥1/10) • συχνές (≥1/100 έως <1/10) • όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) • σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) • πολύ σπάνιες (<1/10.000) • μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	**Συχνές:** Γρίππη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Παραρρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτιδα, Στοματικός έρπης, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών **Όχι συχνές:** Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας[α]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	**Συχνές:** Ουδετεροπενία[β], Αναιμία **Όχι συχνές:** Ήπιας μορφής θρομβοπενία (αιμοπετάλια <100 G/l)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	**Συχνές:** Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις **Μη γνωστές:** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (άμεσες ή όψιμες) συμπεριλαμβανομένων της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος
Ψυχιατρικές διαταραχές	**Συχνές:** Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	**Πολύ συχνές:** Κεφαλαλγία **Συχνές:** Παραισθησία, Ισχιαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα **Όχι συχνές:** Υπεραισθησία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια
Καρδιακές διαταραχές	**Συχνές:** Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	**Συχνές:** Υπέρταση[β]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	**Όχι συχνές:** Διάμεση πνευμονοπάθεια **Μη γνωστές:** Πνευμονική υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	**Πολύ συχνές:** Διάρροια, Ναυτία **Συχνές:** Παγκρεατίτιδα[β, γ], Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδονταλγία **Όχι συχνές:** Στοματίτιδα, Κολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	**Πολύ συχνές:** Αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)[β] **Συχνές:** Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT)[β], Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης[β] **Σπάνιες:** Οξεία ηπατίτιδα **Μη γνωστές:** Φαρμακευτικά επαγόμενη ηπατική βλάβη (DILI)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	**Όχι συχνές:** Δυσλιπιδαιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	**Πολύ συχνές:** Αλωπεκία **Συχνές:** Εξάνθημα, Ακμή **Όχι συχνές:** Διαταραχές ονύχων, Ψωρίαση (περιλαμβανομένης της φλυκταινώδους ψωρίασης)[α, β], Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις[α]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	**Συχνές:** Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	**Συχνές:** Πολυουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	**Συχνές:** Μηνορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	**Συχνές:** Άλγος, Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	**Συχνές:** Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροφίλων[β], Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων[β], Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	**Όχι συχνές:** Μετατραυματικός πόνος

α: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω β: (βλ. παράγραφο 4.4)
γ: η συχνότητα είναι στην κατηγορία «συχνές» στα παιδιά με βάση μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η συχνότητα είναι στην κατηγορία «όχι συχνές» στους ενήλικες
Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: *Αλωπεκία:* Η αλωπεκία αναφέρθηκε ως λέπτυνση των τριχών, μειωμένη πυκνότητα της τριχοφυΐας, απώλεια μαλλιών, σχετιζόμενη ή όχι με την αλλαγή της υφής των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τεριφλουνομίδη 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφηκαν ως διάχυτες ή γενικευμένες σε ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης απώλεια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες και υποχώρησαν στους 121 από τους 139 (87,1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τεριφλουνομίδη 14 mg. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω αλωπεκίας ήταν 1,3% στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. *Επιδράσεις στο ήπαρ:* Από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς προέκυψαν τα εξής:

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

	εικονικό φάρμακο (N=997)	**Τεριφλουνομίδη 14 mg (N=1002)**
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 ULN και TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Ήπιες αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τεριφλουνομίδη απ' ότι στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των αυξήσεων άνω των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες αγωγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανσαμινάσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και

ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της αγωγής. Ο χρόνος υποχώρησης κυμάνθηκε από μήνες έως και χρόνια. *Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση*: Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς τεκμηριώθηκαν τα εξής: - η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >140 mmHg στο 19,9% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,5% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο- - η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 2,0% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο- - η διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν >90 mmHg στο 21,4% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 13,6% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. *Λοιμώξεις*: Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδη 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας. Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της σηψαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. *Αιματολογικές επιδράσεις*: Μια μέση μείωση που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το AUBAGIO σε ενήλικες ασθενείς, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από την έναρξη συνέβη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά σταθεροποιήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της αγωγής, αλλά σε μειωμένα επίπεδα (μικρότερη από 15% μείωση από την έναρξη). Η επίδραση στον αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC) (<2%) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (<10%) ήταν λιγότερο έκδηλη. *Περιφερική νευροπάθεια:* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγωγιμότητας νεύρου, ήταν 1,9% (17 από τους 898 ασθενείς) στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 898) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς. *Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες):* Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τεριφλουνομίδη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας). *Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις:* Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τεριφλουνομίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4). *Εξασθένιση*: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, οι συχνότητες για την εξασθένιση ήταν 2,0%, 1,6% και 2,2% στο εικονικό φάρμακο, στην ομάδα τεριφλουνομίδης 7 mg και στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, αντίστοιχα. *Ψωρίαση*: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι συχνότητες για την ψωρίαση ήταν 0,3%, 0,3% και 0,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, της τεριφλουνομίδης 7 mg και της τεριφλουνομίδης 14 mg, αντίστοιχα. *Διαταραχές του γαστρεντερικού*: Μετεγχειρητικά, παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί σπάνια με τεριφλουνομίδη σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων νεκρωτικής παγκρεατίτιδας και ψευδοκύστεων του παγκρέατος. Συμβάντα από το πάγκρεας μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεριφλουνομίδη, τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε νοσηλεία και/ή να χρήζουν διορθωτικής αγωγής. Παιδιατρικός πληθυσμός: Το παρατηρούμενο προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 10 έως 17 ετών) που ημερησίως χορηγούμενη τεριφλουνομίδη ήταν συνολικά παρόμοιο με το προφίλ που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, στην παιδιατρική μελέτη (166 ασθενείς: 109 στην ομάδα της τεριφλουνομίδης και 57 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), περιπτώσεις παγκρεατίτιδας αναφέρθηκαν στο 1,8% (2/109) των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη σε σύγκριση με κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, στη διπλά τυφλή φάση. Ένα από αυτά τα συμβάντα οδήγησε σε νοσηλεία και έχρηζε διορθωτικής αγωγής. Στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη στην ανοικτή φάση της μελέτης, αναφέρθηκαν 2 επιπλέον περιπτώσεις παγκρεατίτιδας (η μία αναφέρθηκε ως σοβαρό συμβάν, η άλλη ως μη σοβαρό συμβάν ήπιας έντασης) και μία περίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας (με ψευδο-θήλωμα). Στους δύο από αυτούς τους 3 ασθενείς, η παγκρεατίτιδα οδήγησε σε νοσηλεία. Τα κλινικά συμπτώματα περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, ναυτία και/ή έμετο, ενώ τα επίπεδα της αμυλάσης και της λιπάσης ορού ήταν αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν μετά τη διακοπή της αγωγής, την έναρξη διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παράγραφο 4.4) και τη χορήγηση διορθωτικής θεραπείας. Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρθηκαν πιο συχνά στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων: • Αλωπεκία αναφέρθηκε στο 22,0% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 12,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. • Λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 66,1% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 45,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μεταξύ αυτών, ρινοφαρυγγίτιδα και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αναφέρθηκαν πιο συχνά με τεριφλουνομίδη. • Αύξηση της CPK αναφέρθηκε στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων συσχετίστηκε με τεκμηριωμένη σωματική άσκηση. • Παραισθησία αναφέρθηκε στο 11,0% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. • Κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε στο 11,0% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr • **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου. **4.9 Υπερδοσολογία:** Συμπτώματα: Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τεριφλουνομίδη σε ανθρώπους. Τεριφλουνομίδη 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμφωνούσαν με το προφίλ ασφάλειας της τεριφλουνομίδης σε ασθενείς με ΠΣ. Αντιμετώπιση: Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας ή τοξικότητας, συνιστάται η χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα για την επιτάχυνση της αποβολής. Η συνιστώμενη διαδικασία απομάκρυνσης είναι η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι καλώς ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, όταν η χολεστυραμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Επιπλέον, η χολεστυραμίνη ή ο ενεργοποιημένος άνθρακας δεν χρειάζεται απαραίτητα να χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες, εάν απαιτείται κάτι τέτοιο για λόγους ανοχής (βλ. παράγραφο 5.2.). **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA31. Μηχανισμός δράσης: Η τεριφλουνομίδη είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση (DHO-DH), το οποίο λειτουργικά συνδέεται με την αναπνευστική αλυσίδα. Ως συνέπεια της αναστολής, η τεριφλουνομίδη γενικά μειώνει τον πολλαπλασιασμό των ταχέως διαιρούμενων κυττάρων που εξαρτώνται απότην *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης για να επεκταθούν. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η τεριφλουνομίδη ασκεί τη θεραπευτική της δράση στην ΠΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά διαμεσολαβείται από ένα μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις: *Ανοσοποιητικό σύστημα:* Επιδράσεις στον αριθμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού στο αίμα: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η τεριφλουνομίδη 14 mg μία φορά την ημέρα οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του 0,3 x 10^9/l, η οποία σημειώθηκε κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής και τα επίπεδα αυτά διατηρήθηκαν μέχρι το τέλος της αγωγής. *Δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT:* Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ενδελεχή μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η τεριφλουνομίδη σε μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης δεν έδειξε δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μέση διαφορά μεταξύ τεριφλουνομίδης και εικονικού φαρμάκου μετά από χρονική αντιστοίχιση ήταν 3,45 ms, με το ανώτατο όριο του 90% CI να βρίσκεται στα 6,45 ms. *Επίδραση στη λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων*: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μια κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του φωσφόρου ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα τεριφλουνομίδης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με την αύξηση στη νεφρική σωληναριακή απέκκριση και δεν σχετίζονται με μεταβολές στη λειτουργία της σπειραματικής διήθησης. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO καταδείχτηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEMSO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άπαξ ημερήσιες δόσεις τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg σε ενήλικες ασθενείς με ΥΠΣ. Συνολικά 1.088 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TEMSO να λάβουν 7 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) τεριφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n= 363) για διάστημα 108 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την είσοδό τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,5 στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (91,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (4,7%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (3,9%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4 με 36,2% των ασθενών να έχουν βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την έναρξη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50, ενώ 249 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα παρακολούθησης από τη μακροπρόθεσμη επέκταση της μελέτης TEMSO (συνολική μέση διάρκεια θεραπείας περίπου 5 έτη, μέγιστη διάρκεια θεραπείας περίπου 8,5 έτη) δεν παρουσίασαν κάποια νέα ή μη αναμενόμενα ευρήματα ασφάλειας. Συνολικά 1.169 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) τεριφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n= 389) για μεταβλητό διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την είσοδό τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,5 στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (97,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (0,8%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (1,7%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4. Βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την αρχική αξιολόγηση: χωρίς δεδομένα. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50, ενώ 298 ασθενείς (25,5%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,0 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (67,2%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 - Κύρια αποτελέσματα (για την εγκεκριμένη δόση, πληθυσμός ITT)

	Μελέτη TEMSO		Μελέτη TOWER	
	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο
N	358	363	370	388
Κλινικές Εκβάσεις				
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών	0,37	0,54	0,32	0,50
Διαφορά κινδύνου ($CI_{95\%}$)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Ελεύθεροι υποτροπών εβδομάδα 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Λόγος κινδύνου (CI95%)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Λόγος κινδύνου ($CI_{95\%}$)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Λόγος κινδύνου ($CI_{95\%}$)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Τελικά σημεία MRI				
Μεταβολή στο BOD εβδομάδα 108[1]	0,72	2,21	Δεν μετρήθηκε	
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	67%***			
Μέσος Αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	1,18		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($CI_{95\%}$)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Αριθμός μοναδικών ενεργών βλαβών/ απεικόνιση	0,75	2,46		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($CI_{95\%}$)	69%, (59%• 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο (1) BOD: φορτίο νόσου: συνολικός όγκος βλαβών (υπόπυκνες στις T2 και T1) σε ml

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου: Παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές και το χρόνο έως την 3μηνη διατηρούμενη εξέλιξη της αναπηρίας σε μια υποομάδα ασθενών στην TEMSO (n=127) με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εγκεφάλου. Δεν πραγματοποιήθηκε παρόμοια ανάλυση υποομάδας στην TOWER αφού δεν ελήφθησαν δεδομένα MRI. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε ένα πλήρες και επαρκές σχήμα (κανονικά τουλάχιστον ένα έτος αγωγής) ιντερφερόνης β, έχοντας τουλάχιστον μία υποτροπή το προηγούμενο έτος ενώ ήταν σε θεραπεία και τουλάχιστον 9 υπόπυκνες βλάβες στις T2 σε MRI κρανίου ή τουλάχιστον 1 βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο ή ασθενείς που έχουν ένα μη μεταβληθέν ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών το προηγούμενο έτος όπως συγκρίνονται με τα προηγούμενα 2 έτη. Η μελέτη TOPIC ήταν μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολογούσε τις άπαξ ημερήσιες δόσεις τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg για έως και 108 εβδομάδες σε ασθενείς με ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο απομυελίνωσης (μέσος όρος ηλικίας 32,1 έτη). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ενός δεύτερου κλινικού επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) τεριφλουνομίδης ή εικονικό φάρμακο (n=197). Ο κίνδυνος για ένα δεύτερο κλινικό επεισόδιο σε διάστημα 2 ετών ήταν 35,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 24,0% στην ομάδα της τεριφλουνομίδης 14 mg (πηλίκο κινδύνου: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης TOPIC επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) (περιλαμβανομένης και της αρχόμενης RRMS με πρώτο κλινικό απομυελινωτικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο). Η αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης συγκρίθηκε με αυτή της υποδόριας ιντερφερόνης β-1α (στη συνιστώμενη δόση των 44 μg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 τυχαιοποιημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENERE) με ελάχιστη διάρκεια αγωγής 48 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια 114 εβδομάδες). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, όποιο από τα δύο προηγείται χρονικά) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg ήταν 22 από τους 111 (19,8%), με αιτίες να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (10,8%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (3,6%), άλλος λόγος (4,5%) και εγκατάλειψης της θεραπείας (0,9%). Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα ιντερφερόνης β-1α ήταν 30 από τους 104 (28,8%), με τις αιτίες να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες (21,2%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (1,9%), άλλος λόγος (4,8%) και χαμηλή συμμόρφωση προς το

πρωτόκολλο (1%). Η τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την ιντερφερόνη β-1α ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών με αποτυχία αγωγής στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (τεριφλουνομίδη 14 mg έναντι ιντερφερόνης β-1α, p=0,595). Παιδιατρικός πληθυσμός: *Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 έως 17 ετών)*: Η EFC11759/TERIKIDS ήταν μία διεθνής, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ, στην οποία αξιολογήθηκαν άπαξ ημερησίως χορηγούμενες δόσεις τεριφλουνομίδης (προσαρμοσμένες για την επίτευξη έκθεσης ισοδύναμης με τη δόση των 14 mg σε ενήλικες) για μία περίοδο 96 εβδομάδων ακολουθούμενη από μία ανοικτή περίοδο επέκτασης. Όλοι οι ασθενείς είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή το τελευταίο 1 έτος ή τουλάχιστον 2 υποτροπές τα τελευταία 2 έτη πριν από τη μελέτη. Νευρολογικές αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση και κάθε 24 εβδομάδες έως την ολοκλήρωση, καθώς και σε μη προγραμματισμένες επισκέψεις σε περίπτωση πιθανολογούμενης υποτροπής. Οι ασθενείς με κλινική υποτροπή ή υψηλή ενεργότητα στην MRI με τουλάχιστον 5 νέες ή αυξανόμενες σε μέγεθος T2 βλάβες σε 2 διαδοχικές τομογραφίες, μεταπήδησαν πριν από τις 96 εβδομάδες στην ανοικτή περίοδο επέκτασης προκειμένου να διασφαλιστεί η θεραπεία με δραστικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη κλινική υποτροπή μετά την τυχαιοποίηση. Ο χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή ή την υψηλή ενεργότητα στην MRI, αναλόγως με το τι συνέβη πρώτο, είχε προκαθοριστεί ως ανάλυση ευαισθησίας, επειδή περιλαμβάνει τόσο τις κλινικές προϋποθέσεις όσο και τις προϋποθέσεις στην MRI για τη μεταπήδηση στην ανοικτή περίοδο. Συνολικά 166 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη τεριφλουνομίδης (n=109) ή εικονικού φαρμάκου (n=57). Κατά την είσοδο, οι ασθενείς της μελέτης είχαν βαθμολογία EDSS ≤5,5, η μέση ηλικία ήταν 14,6 έτη, το μέσο σωματικό βάρος ήταν 58,1 kg, η μέση διάρκεια της νόσου από τη διάγνωση ήταν 1,4 έτη και ο μέσος αριθμός T1 βλαβών που προσλαμβάνουν Gd ήταν 3,9 βλάβες ανά τομογραφία MRI κατά την έναρξη της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ με διάμεση βαθμολογία EDSS 1,5 στην έναρξη της μελέτης. Ο μέσος χρόνος θεραπείας ήταν 362 ημέρες με εικονικό φάρμακο και 488 ημέρες με τεριφλουνομίδη. Μεταπήδηση από τη διπλά τυφλή στην ανοιχτή περίοδο θεραπείας λόγω υψηλής ενεργότητας στην MRI πραγματοποιήθηκε πιο συχνά από ότι αναμενόταν, καθώς και πιο συχνά και πιο νωρίς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα της τεριφλουνομίδη (26% για το εικονικό φάρμακο, 13% για την τεριφλουνομίδη). Η τεριφλουνομίδη μείωσε τον κίνδυνο κλινικής υποτροπής κατά 34% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας (p = 0,29) (Πίνακας 2). Στην προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας, η τεριφλουνομίδη πέτυχε στατιστικά σημαντική μείωση του συνδυασμένου κινδύνου κλινικής υποτροπής ή υψηλής ενεργότητας στην MRI κατά 43% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (p = 0,04) (Πίνακας 2). Η τεριφλουνομίδη μείωσε σημαντικά τον αριθμό των νέων και αυξανόμενων σε μέγεθος T2 βλαβών ανά τομογραφία κατά 55% (p=0,0006) (post-hoc ανάλυση προσαρμοσμένη επίσης ως προς τις αρχικές T2 μετρήσεις: 34%, p=0,0446) και τον αριθμό των T1 βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο ανά τομογραφία κατά 75% (p <0,0001) (Πίνακας 2).

Πίνακας 2 - Κλινικά αποτελέσματα και αποτελέσματα MRI της μελέτης EFC11759/TERIKIDS

Πληθυσμός ITT της EFC11759	Τεριφλουνομίδη (N=109)	Εικονικό φάρμακο (N=57)
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή, Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής την Εβδομάδα 96 *Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής την Εβδομάδα 48*	0,39 (0,29, 0,48) 0,30 (0,21, 0,39)	0,53 (0,36, 0,68) 0,39 (0,30, 0,52)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,66 (0,39, 1,11)^	
Χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή ή την υψηλή ενεργότητα στην MRI, Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής ή υψηλής ενεργότητας στην MRI την Εβδομάδα 96 *Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής ή υψηλής ενεργότητας στην MRI την Εβδομάδα 48*	0,51 (0,41, 0,60) 0,38 (0,29, 0,47)	0,72 (0,58, 0,82) 0,56 (0,42, 0,68)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Κύρια καταληκτικά σημεία στην MRI		
Προσαρμοσμένος αριθμός νέων ή αυξανόμενων σε μέγεθος T2 βλαβών, Εκτίμηση (95% CI) *Εκτίμηση (95% CI), post-hoc ανάλυση προσαρμοσμένη επίσης ως προς τις αρχικές T2 μετρήσεις*	4,74 (2,12, 10,57) 3,57 (1,97, 6,46)	10,52 (4,71, 23,50) 5,37 (2,84, 10,16)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) Σχετικός κίνδυνος (95% CI), *post-hoc ανάλυση προσαρμοσμένη επίσης ως προς τις αρχικές T2 μετρήσεις*	0,45 (0,29, 0,71)** 0,67 (0,45, 0,99)*	
Προσαρμοσμένος αριθμός T1 βλαβών που προσλαμβάνουν Gd, Εκτίμηση (95% CI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,25 (0,13, 0,51)***	

^p≥0,05 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001. Η πιθανότητα βασίστηκε σε εκτίμηση Kaplan-Meier και η Εβδομάδα 96 ήταν το τέλος της θεραπείας της μελέτης (EOT).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας από τη γέννησή τους έως μικρότερα των 10 ετών στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες στην παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Απορρόφηση: Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%). Η τροφή δεν έχει κλινικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης. Σύμφωνα με τις μέσες προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που υπολογίστηκαν από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΠΣ, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης προσεγγίζεται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης] και ο εκτιμώμενος λόγος άθροισης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον. Κατανομή: Η τεριφλουνομίδη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκωματίνη και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l μετά από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Ωστόσο, αυτό αποτελεί πιθανότατα υποεκτίμηση, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανομή στα όργανα αρουραίων. Βιομετασχηματισμός: Η τεριφλουνομίδη μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. Οι δευτερεύουσες οδοί είναι η οξείδωση, η N-ακετυλίωση και η σύζευξη με θειικά. Αποβολή: Η τεριφλουνομίδη απεκκρίνεται στη γαστρεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητη δραστική ουσία και πιθανότατα με άμεση έκκριση. Η τεριφλουνομίδη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής BCRP, ο οποίος πιθανόν να συμβάλλει στην άμεση έκκριση. Σε διάστημα 21 ημερών, το 60,1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα (37,5%) και τα ούρα (22,6%). Μετά τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της τεριφλουνομίδης σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή $t_{½}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική κάθαρση της τεριφλουνομίδης είναι 30,5 ml/h. *Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης χολεστυραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας:* Η αποβολή της τεριφλουνομίδης από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης που μετρήθηκαν στο πλαίσιο μιας διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης με 8 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με τεριφλουνομίδη κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκεντρώσεων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα και με τη χολεστυραμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της τεριφλουνομίδης και τη χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκέντρωση τεριφλουνομίδης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 52% στο τέλος της ημέρας 1, κατά 91% στο τέλος της ημέρας 3, κατά 99,2% στο τέλος της ημέρας 7 και κατά 99,9% με την ολοκλήρωση της ημέρας 11. Η επιλογή μεταξύ των 3 διαδικασιών αποβολής εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζεται απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται η ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα). Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα: Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης 7 έως 14 mg. Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών: *Φύλο και ηλικιωμένοι:* Ορισμένες πηγές ενδογενούς μεταβλητότητας αναγνωρίστηκαν σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΠΣ βάσει της ανάλυσης PopPK: ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, φυλή και *επίπεδα λευκωματίνης και χοληρυθρίνης.* Εντούτοις, η επίδραση αυτών των παραγόντων παραμένει περιορισμένη (≤31%). *Ηπατική δυσλειτουργία:* Η ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3). *Νεφρική δυσλειτουργία*: Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. *Παιδιατρικός πληθυσμός*: Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος >40 kg που έλαβαν αγωγή με δόση 14 mg άπαξ ημερησίως, οι εκθέσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν στο εύρος που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με το ίδιο δοσολογικό σχήμα. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≤40 kg, η αγωγή με δόση 7 mg άπαξ ημερησίως (βάσει περιορισμένων κλινικών δεδομένων και προσομοιώσεων) οδήγησε σε εκθέσεις σταθερής κατάστασης στο εύρος που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με 14 mg άπαξ ημερησίως. Οι παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ποίκιλαν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των ατόμων, όπως έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς με ΠΣ. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων: Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους για διάστημα 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα, έδειξε ότι η τοξικότητα εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των οστών, στα λεμφοειδή όργανα, στη στοματική κοιλότητα/γαστρεντερική οδό, στα αναπαραγωγικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης στα ερυθροκύτταρα. Αναιμία, μειωμένοι αριθμοί αιμοπεταλίων και επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκοπενία, λεμφοπενία και δευτερογενείς λοιμώξεις, συσχετίστηκαν με τις επιδράσεις στο μυελό των οστών ή/και στα λεμφοειδή όργανα. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις αντανακλούν τον βασικό τρόπο δράσης της ουσίας (αναστολή των διαιρούμενων κυττάρων). Τα ζώα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον άνθρωπο στη φαρμακολογία, επομένως και στην τοξικότητα της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά *επίπεδα στον άνθρωπο.* Ενδεχόμενη γονοτοξικότητα και καρκινογόνος δράση: Η τεριφλουνομίδη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* θεωρήθηκε έμμεση επίδραση οφειλόμενη στην ανομοιογένεια της δεξαμενής νουκλεοτιδίων που προκύπτει από τη φαρμακολογία της αναστολής της DHO-DH. Ο ελάσσων μεταβολίτης TFMA (4-τριφθορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε μεταλλαξιογένεση και κλαστογένεση *in vitro* αλλά όχι *in vivo*. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς. Τοξικότητα στην αναπαραγωγή: Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε στους αρουραίους, παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της τεριφλουνομίδης στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Δεν υπήρξαν εξωτερικές δυσπλασίες στους απογόνους αρσενικών αρουραίων στους οποίους είχε χορηγηθεί τεριφλουνομίδη πριν από το ζευγάρωμα με θηλυκούς αρουραίους που δεν είχαν λάβει την ουσία. Η τεριφλουνομίδη ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις που εμπίπτουν στο θεραπευτικό εύρος τιμών για τον άνθρωπο. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους παρατηρήθηκαν επίσης όταν η τεριφλουνομίδη χορηγήθηκε σε έγκυους αρουραίους κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της θεραπείας με τεριφλουνομίδη θεωρείται χαμηλός. Η εκτιμώμενη έκθεση του πλάσματος των θήλεων ατόμων μέσω του σπέρματος ενός άνδρα που έλαβε θεραπεία αναμένεται πως είναι 100 φορές χαμηλότερη από ότι με την έκθεση του πλάσματος μετά τη λήψη 14 mg τεριφλουνομίδης από του στόματος. Τοξικότητα σε νεαρά ζώα: Αρουραίοι νεαρής ηλικίας που έλαβαν τεριφλουνομίδη από στόματος για 7 εβδομάδες από τον απογαλακτισμό έως τη σεξουαλική ωρίμανση δεν εμφάνισαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη, τη σωματική ή νευρολογική ανάπτυξη, τη μάθηση και τη μνήμη, την κινητική δραστηριότητα, τη σεξουαλική ανάπτυξη ή τη γονιμότητα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιελάμβαναν αναιμία, μείωση της λεμφοειδικής ανταπόκρισης, δοσοεξαρτώμενη μείωση της εξαρτώμενης από τα Τ κύτταρα αντισωματικής ανταπόκρισης και μεγάλη μείωση των επιπέδων των IgM και IgG, και ήταν γενικά σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ενήλικες αρουραίους. Ωστόσο, η αύξηση των Β κυττάρων που παρατηρήθηκε σε νεαρούς αρουραίους δεν παρατηρήθηκε σε ενήλικες αρουραίους. Η σημασία αυτής της διαφοράς είναι άγνωστη, ωστόσο καταδείχθηκε πλήρης αναστρεψιμότητα όπως και για τα περισσότερα από τα άλλα ευρήματα. Λόγω της υψηλής ευαισθησίας των ζώων στην τεριφλουνομίδη, οι νεαροί αρουραίοι εκτέθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα από εκείνα στα παιδιά και τους εφήβους με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD). **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (τύπου Α), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μαγνήσιο στεατικό. Επικάλυψη δισκίου: *Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 7 mg*: υπρομελλόζη, διοξείδιο (E171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172). *Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 14 mg*: υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132) **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κυψέλες από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλα (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) και συσκευασμένες σε κουτί που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κυψέλες από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) και συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Διάτρητες κυψέλες, μονάδων δόσης από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο, σε κουτιά που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Γαλλία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/838/006 28 δισκία • AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/838/001 14 δισκία | EU/1/13/838/002 28 δισκία | EU/1/13/838/003 84 δισκία | EU/1/13/838/004 98 δισκία | EU/1/13/838/005 10x1 δισκία **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013 • Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Μαΐου 2018 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 23/07/2021. Λεπτομερείς πληροφορίες 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 τη διάρκεια της αγωγής. Νοσοκομειακή τιμή: 563,03€ | Χονδρική τιμή: 626,20€ | Λιανική τιμή: 710,23€

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

COPAXONE®
(glatiramer acetate)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Copaxone 20 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Μία προγεμισμένη σύριγγα (1 ml) ενέσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg γλατιραμέρης οξικής* που αντιστοιχούν σε 18 mg γλατιραμέρης.
*Η γλατιραμέρη οξική είναι ένα οξικό άλας συνθετικών πολυπεπτιδίων το οποίο περιέχει 4 αμινοξέα που απαντούνται στη φύση: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine και L-lysine με γραμμομοριακό κλάσμα που κυμαίνεται από 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 και 0,300-0,374, αντίστοιχα. Το μέσο μοριακό βάρος της γλατιραμέρης οξικής είναι της τάξης των 5.000–9.000 daltons. Λόγω της πολυπλοκότητας της σύνθεσής της, δεν μπορούν να χαρακτηριστούν πλήρως συγκεκριμένα πολυπεπτίδια, συμπεριλαμβανομένης της αλληλουχίας των αμινοξέων, παρόλο που η τελική σύνθεση της γλατιραμέρης οξικής δεν είναι εντελώς τυχαία.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ενέσιμο διάλυμα. Διαυγές διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Το ενέσιμο διάλυμα έχει pH 5,5 – 7,0 και ωσμοριακότητα περίπου 265 mOsmol/L. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Copaxone ενδείκνυται για τη θεραπεία των υποτροπιαζουσών μορφών της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον πληθυσμό για τον οποίο έχει καθοριστεί η αποτελεσματικότητα). Το Copaxone δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της αγωγής με Copaxone πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο νευρολόγο ή ιατρό έμπειρο στη θεραπεία πολλαπλής σκλήρυνσης. Δοσολογία: Η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 20 mg γλατιραμέρης οξικής (μία προγεμισμένη σύριγγα), χορηγούμενη υποδορίως εφάπαξ ημερησίως. Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά ο ασθενής. Όσον αφορά στη μακρόχρονη αγωγή, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίζει σε εξατομικευμένη βάση. Νεφρική δυσλειτουργία: Το Copaxone δεν μελετήθηκε ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Ηλικιωμένοι: Το Copaxone δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ηλικιωμένους. Παιδιατρικός πληθυσμός: Δεν έχει καθοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής γλατιραμέρης σε παιδιά και εφήβους. Ωστόσο, από περιορισμένα στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί φαίνεται ότι το προφίλ ασφάλειας σε εφήβους ηλικίας 12-18 ετών στους οποίους χορηγείται το Copaxone 20 mg υποδορίως κάθε ημέρα είναι παρόμοιο με εκείνο που εντοπίζεται σε ενήλικες. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση του Copaxone σε παιδιά κάτω των 12 ετών, για να γίνουν οποιεσδήποτε συστάσεις για τη χρήση του, και γι' αυτό το Copaxone δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό. Τρόπος χορήγησης: Το Copaxone προορίζεται για υποδόρια χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για το πώς να κάνουν τις ενέσεις μόνοι τους και να παρακολουθούνται από επαγγελματίες υγείας την πρώτη φορά που θα κάνουν μόνοι τους την ένεση καθώς και για 30 λεπτά μετά από αυτή. Για κάθε ένεση πρέπει να επιλέγεται ένα διαφορετικό σημείο, επειδή με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί η πιθανότητα ερεθισμού ή άλγους στο σημείο της ένεσης. Τα σημεία της «αυτοένεσης» περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς. Η συσκευή CSYNC είναι διαθέσιμη εάν οι ασθενείς θέλουν να κάνουν την ένεσή τους με συσκευή ένεσης. Η συσκευή CSYNC είναι ένας αυτόματος εγχυτής για χρήση με τις προγεμισμένες σύριγγες Copaxone και δεν έχει δοκιμαστεί με άλλες προγεμισμένες σύριγγες. Η συσκευή CSYNC πρέπει να χρησιμοποιείται όπως συνιστάται στις πληροφορίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή της συσκευής. **4.3 Αντενδείξεις:** Το Copaxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (γλατιραμέρη οξική) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το Copaxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Copaxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή ότι εντός λεπτών μετά την ενέσιμη χορήγηση του Copaxone μπορεί να εμφανισθεί μια αντίδραση συνοδευόμενη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαψη), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα αυτών των συμπτωμάτων διαρκεί για λίγο και αυτά εξαφανίζονται αυτομάτως χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακόψει αμέσως την αγωγή με Copaxone και να επικοινωνήσει με τη/το γιατρό του ή με κάποιο γιατρό εκτάκτων περιστατικών. Η χρήση συμπτωματικής αγωγής είναι στην διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Copaxone σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σπασμοί ή/και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Σπανίως μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. βρογχόσπασμος, αναφυλαξία ή κνίδωση). Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Copaxone. Τα ενεργά στην γλατιραμέρη οξική αντισώματα ανιχνεύθηκαν στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια χρόνιας ημερήσιας αγωγής με Copaxone. Τα μέγιστα επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από θεραπεία διάρκειας κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στη συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των τιμών βάσης. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι αυτά τα ενεργά στην γλατιραμέρη οξική αντισώματα εξουδετερώνουν ή ότι ο σχηματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα του Copaxone. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Copaxone. Μολονότι δεν υπάρχει κάποια ένδειξη σπειραματικής εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκων σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα. Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ίκτερο, της ηπατικής ανεπάρκειας και σε μεμονωμένες περιπτώσεις της ηπατικής μεταμόσχευσης) έχουν αναφερθεί με το Copaxone στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική βλάβη προέκυψε σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με Copaxone. Οι ταυτόχρονες συνθήκες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις περιελάμβαναν υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, προϋπάρχουσα ή ιστορικό ηπατικής βλάβης και χρήση άλλων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Copaxone. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Επίσημα δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Copaxone και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρατηρήσεις από τις υπάρχουσες κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία δεν υποδηλώνουν οποιεσδήποτε σημαντικές αλληλεπιδράσεις του Copaxone με θεραπείες που χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης κορτικοστεροειδών για έως και 28 ημέρες. Σε in vitro μελέτη υποδηλώνεται ότι στο αίμα η γλατιραμέρη οξική συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αλλά δεν εκτοπίζεται και δεν εκτοπίζει τη φαινυτοΐνη ή την καρβαμαζεπίνη. Παρ' όλα αυτά, εφόσον το Copaxone, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανομή των ουσιών που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Κύηση: Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα ισχύοντα δεδομένα σε έγκυες γυναίκες καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσπλαστικής ή έμβρυο νεογνικής τοξικότητας από τη χρήση Copaxone. Έως σήμερα, δεν είναι διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Copaxone κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του κινδύνου για το έμβρυο. Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η γλατιραμέρη οξική ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στους απογόνους εκτός από μία μικρή μείωση των αυξήσεων σωματικού βάρους στους απογόνους των μητέρων που τους χορηγήθηκε φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Πρέπει να ληφθεί μία απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα γίνει διακοπή / αποχή από τη θεραπεία με Copaxone λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν ως οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρθηκαν από την πλειονότητα των ασθενών που βρίσκονταν σε αγωγή με Copaxone. Σε ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε τουλάχιστον μια φορά αυτές τις αντιδράσεις, ήταν μεγαλύτερο μετά την αγωγή με Copaxone (70%) έναντι εκείνου που έλαβε εικονικό φάρμακο (37%). Οι πλέον συνήθεις αναφερόμενες αντιδράσεις της θέσης ένεσης, σε κλινικές δοκιμές και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, ήταν ερύθημα, άλγος, μάζα, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή, υπερευαισθησία και σπάνιες εμφανίσεις λιποατροφίας και νέκρωσης δέρματος. Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφηκε μια αντίδραση που συνοδεύεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαψη), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.4). Η αντίδραση αυτή είναι δυνατόν να εμφανισθεί εντός λεπτών από τη στιγμή της ένεσης Copaxone. Κατ' ελάχιστον αναφέρθηκε τουλάχιστον μία φορά ένα σύμπτωμα από αυτή την άμεση μετά την ένεση αντίδραση από το 31% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone συγκρινόμενο με το 13% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Copaxone έναντι εκείνων που αντιμετωπίσθηκαν με εικονικό φάρμακο. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τέσσερις κεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε Copaxone και 509 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και είχαν προσδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης περιελάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	**Πολύ συχνές (≥1/10)**	**Συχνές (≥1/100 έως <1/10)**	**Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη, γρίπη	Βρογχίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπητας, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, οδοντικό απόστημα, κολπική καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δοθιήνας, έρπητας ζωστήρας, πυελονεφρίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Καλόηθες δερματικό νεόπλασμα, νεόπλασμα	Καρκίνος δέρματος

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφαδενοπάθεια*	Λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία, μορφολογία λεμφοκυττάρων μη φυσιολογική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Βρογχοκήλη, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους*	Δυσανεξία οινοπνεύματος, ουρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμία, νάτριο αίματος αυξημένο, φερριτίνη ορού μειωμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, συγχυτική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδαίσθηση, εχθρότητα, μανία, διαταραχή της προσωπικότητας, απόπειρα αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπερτονία, ημικρανία, διαταραχή λόγου, συγκοπή, τρόμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοητική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλεξία, δυστονία, κινητική δυσλειτουργία, μυόκλονος, νευρίτιδα, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση, παράλυση περονιαίου νεύρου, λήθαργος, έλλειμμα στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, οφθαλμικές διαταραχές*	Καταρράκτης, αλλοίωση του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, αιμορραγία του οφθαλμού, βλεφαρόπτωση, μυδρίαση, ατροφία οπτικού νεύρου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Διαταραχή του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών*, ταχυκαρδία*	Έκτακτες συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία παροξυσμική
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή*		Κιρσοί
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Βήχας, ρινίτιδα εποχική	Άπνοια, επίσταξη, υπεραερισμός, λαρυγγόσπασμος, διαταραχή πνεύμονα, αίσθημα πνιγμονής
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθοπρωκτική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, τερηδόνα των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κολίτιδα, πολύποδας του παχέος εντέρου, εντεροκολίτιδα, ερυγές, έλκος του οισοφάγου, περιοδοντίτιδα, αιμορραγία του ορθού, διόγκωση σιελογόνου αδένα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Χολολιθίαση, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Εκχύμωση, υπεριδρωσία, κνησμός, διαταραχή δέρματος*, κνίδωση	Αγγειοοίδημα, δερματίτιδα από επαφή, οζώδες ερύθημα, όζος δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία*	Αυχεναλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγόνιο άλγος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, συχνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματουρία, νεφρολιθίαση, διαταραχή των ουροφόρων οδών, μη φυσιολογικά ούρα
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			Αποβολή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Συμφορητική διόγκωση μαστού, στυτική δυσλειτουργία, πρόπτωση πυέλου, πριαπισμός, διαταραχή προστάτη, επίχρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, διαταραχή όρχεων, κολπική αιμορραγία, αιδοιοκολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, θωρακικό άλγος*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης*§, άλγος*	Ρίγη*, οίδημα προσώπου*, ατροφία της θέσης ένεσης♣, τοπική αντίδραση*, περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρεξία	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση ουσίας, υποθερμία, άμεση μετά την ένεση αντίδραση, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεννογόνου υμένα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμβολιασμό

* Συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε το Copaxone έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητη ενέργεια όπου δεν υπάρχει το σύμβολο «*» αντιπροσωπεύει συχνότητα μικρότερη ή ίση με 2%.

§ Ο όρος «αντιδράσεις της θέσης ένεσης» (διαφόρων ειδών) περιλαμβάνει όλα τα ανεπιθύμητα συμβάματα που εμφανίζονται στη θέση της ένεσης εκτός από την ατροφία της θέσης ένεσης και τη νέκρωση της θέσης ένεσης, οι οποίες παρατίθενται ξεχωριστά, στον πίνακα.

♣ Περιλαμβάνει όρους που έχουν σχέση με την τοπική λιποατροφία στις θέσεις ένεσης.

Στην ως άνω αναφερόμενη τέταρτη δοκιμή, την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης (βλ. παράγραφο 5.1). Κατά την παρακολούθηση στην περίοδο ανοιχτής επισήμανσης, διάρκειας έως και 5 ετών, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο γνωστό προφίλ ασφάλειας του Copaxone. Οι ακόλουθες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών συλλέχθηκαν από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με Copaxone σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Copaxone: αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της σπάνιας εμφάνισης αναφυλαξίας, >1/10000, <1/1000). Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ίκτερο, της ηπατικής ανεπάρκειας και σε μεμονωμένες περιπτώσεις της ηπατικής μεταμόσχευσης) έχουν αναφερθεί με το Copaxone στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης εξαφανίστηκαν με τη διακοπή της θεραπείας. Τα ηπατικά συμβάματα προέκυψαν σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με Copaxone. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Copaxone. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες: **Ελλάδα,** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **Κύπρος,** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερδοσολογία:** Συμπτώματα: Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Copaxone (μέχρι 300 mg γλατιραμέρης οξικής). Οι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφηκαν στην παράγραφο 4.8. Διαχείριση: Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρμόζεται η ανάλογη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, άλλα ανοσοδιεγερτικά. Κωδικός ATC: L03AX13. Μηχανισμός δράσης: Ο μηχανισμός με τον οποίο η γλατιραμέρη οξική ασκεί θεραπευτική δράση σε υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης δεν διασαφηνίζεται πλήρως αλλά θεωρείται ότι περιλαμβάνει τη διαμόρφωση των ανοσοποιητικών διαδικασιών. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έδειξαν ότι η γλατιραμέρη οξική δρα στα εγγενή κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων μονοκυττάρων, δενδριτικών κυττάρων και κυττάρων Β, τα οποία με τη σειρά τους διαμορφώνουν προσαρμοστικές λειτουργίες κυττάρων Β και Τ προκαλώντας αντιφλεγμονώδη και ρυθμιστική έκκριση κυτοκίνης. Το εάν η θεραπευτική δράση επηρεάζεται από τις κυτταρικές επιδράσεις που περιγράφηκαν παραπάνω δεν είναι γνωστό επειδή η παθοφυσιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι μόνο εν μέρει κατανοητή. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση: Συνολικά, 269 ασθενείς έλαβαν Copaxone σε 3 ελεγχόμενες δοκιμές. Η πρώτη μελέτη ήταν διετούς διάρκειας και συμμετείχαν σ' αυτή 50 ασθενείς (Copaxone n=25 και εικονικό φάρμακο n=25), οι οποίοι είχαν διαγνωστεί για υποτροπιάζουσα - διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση με βάση τα τυπικά κριτήρια που εφαρμόζονταν εκείνο το χρονικό διάστημα και είχαν τουλάχιστον δύο υποτροπές νευρολογικής δυσλειτουργίας (εξάρσεις) κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δύο ετών. Στη δεύτερη μελέτη, διάρκειας μέχρι και 35 μηνών, όπου εφαρμόζονταν τα ίδια κριτήρια συμμετοχής, συμμετείχαν 251 ασθενείς (Copaxone n=125, εικονικό φάρμακο n=126). Στην τρίτη μελέτη η οποία ήταν 9μηνης διάρκειας συμπεριλήφθηκαν 239 ασθενείς (Copaxone n=119, εικονικό φάρμακο n=120), όπου τα κριτήρια συμμετοχής ήταν ίδια με εκείνα της πρώτης και της δεύτερης μελέτης, έχοντας ως συμπληρωματικό κριτήριο ότι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο στη μαγνητική τομογραφία. Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έλαβαν Copaxone, εμφανίσθηκε σημαντική μείωση στον αριθμό των υποτροπών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη μεγαλύτερη ελεγχόμενη μελέτη, ο ρυθμός υποτροπής μειώθηκε κατά 32% από 1,98 με το εικονικό φάρμακο σε 1,34 υπό αγωγή με την γλατιραμέρη οξική. Υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ως προς την έκθεση μέχρι και για 12 χρόνια από 103 ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίσθηκαν με το Copaxone. Το Copaxone εμφάνισε επίσης ευεργετικές δράσεις έναντι του εικονικού φαρμάκου στις παραμέτρους της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) ως προς την υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Copaxone 20 mg/mL: Στην ελεγχόμενη μελέτη 9001/9001Ε, όπου συμμετείχαν 251 ασθενείς, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν έως 35 μήνες (συμπεριλαμβανομένης μίας τυφλής φάσης επέκτασης 9001Ε της μελέτης 9001), το αθροιστικό ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν επιβεβαιωμένη εξέλιξη της ανικανότητας στους 3 μήνες ήταν 29,4% για τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και 23,2% για τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε Copaxone (p = 0,199). Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η αγωγή με Copaxone επιδρά στη διάρκεια ή τη βαρύτητα της υποτροπής. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Copaxone σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα νόσο. Μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης. Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 481 ασθενείς (Copaxone n=243, εικονικό φάρμακο n=238) διεξήχθη σε ασθενείς με σαφώς ορισμένη, μεμονωμένη, νευρολογική μονοεστιακή εκδήλωση και ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία, ενδεικτικά πολλαπλής σκλήρυνσης (τουλάχιστον δύο εγκεφαλικές βλάβες στην ακολουθία T_2 της μαγνητικής τομογραφίας, διαμέτρου μεγαλύτερης των 6 mm). Οποιαδήποτε άλλη νόσος εκτός της πολλαπλής σκλήρυνσης, η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει καλύτερα τα σημεία και τα συμπτώματα του ασθενούς έπρεπε να αποκλειστεί. Την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης: οι ασθενείς που είτε παρουσίαζαν συμπτώματα πολλαπλής σκλήρυνσης ή ήταν ασυμπτωματικοί επί τρία έτη, όποιο συνέβαινε πρώτο, έλαβαν θεραπεία με το δραστικό φάρμακο, σε μια φάση ανοιχτής επισήμανσης για ένα επιπρόσθετο διάστημα δύο ετών, χωρίς να γίνεται υπέρβαση του μέγιστου των 5 ετών για τη συνολική διάρκεια της θεραπείας. Εκ των 243 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικώς στο Copaxone, οι 198 συνέχισαν τη θεραπεία με Copaxone στη φάση ανοιχτής επισήμανσης. Εκ των 238 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικώς στο εικονικό φάρμακο, οι 211 μετατάχθηκαν σε θεραπεία με Copaxone στη φάση ανοιχτής επισήμανσης. Κατά το χρονικό διάστημα των 3 χρόνων, όπου διεξήχθη η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, το Copaxone καθυστέρησε την εξέλιξη από το πρώτο κλινικό σύμβαμα έως την κλινικά επιβεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση (CDMS) σύμφωνα με τα κριτήρια Poser, με στατιστικά σημαντικό και κλινικά εποικοδομητικό τρόπο, αντιστοιχώντας σε μείωση του κινδύνου κατά 45% (σχετικός κίνδυνος = 0,55, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0,40, 0,77], τιμή p = 0,0005). Το ποσοστό των ασθενών που εξελίχθηκε σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ανερχόταν σε 43% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου και σε 25% στην ομάδα Copaxone. Η ευνοϊκή επίδραση της αγωγής με το Copaxone έναντι του εικονικού φαρμάκου καταδείχθηκε επίσης σε δύο δευτερογενή καταληκτικά σημεία βάσει της μαγνητικής τομογραφίας, ήτοι ο αριθμός των νέων βλαβών στην ακολουθία T_2 και ο όγκος των βλαβών στην ακολουθία T_2. Έγιναν post-hoc αναλύσεις σε υποομάδες ασθενών με ποικίλα αρχικά χαρακτηριστικά, με σκοπό να αναγνωρίσουν πληθυσμούς υψηλού κινδύνου ανάπτυξης δεύτερης υποτροπής. Για άτομα με κατ' ελάχιστον μία βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο στην ακολουθία T_1 στην αρχή, και 9 ή και περισσότερες βλάβες στην ακολουθία T_2, η εξέλιξη στην κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής σε ποσοστό 50% των ατόμων στα οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο έναντι ποσοστού 28% των ατόμων που χορηγήθηκε Copaxone για 2,4 έτη. Για άτομα, στα οποία αρχικά υπήρχαν 9 ή και περισσότερες βλάβες στην ακολουθία T_2, η εξέλιξη σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής στο 45% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο έναντι ποσοστού 26% των ατόμων που ήταν υπό Copaxone για 2,4 έτη. Ωστόσο, η επίδραση της πρώιμης θεραπείας με Copaxone όσον αφορά στη μακροπρόθεσμη εξέλιξη της ασθένειας είναι άγνωστη ακόμη και σε αυτές τις υποομάδες υψηλού κινδύνου, επειδή η μελέτη σχεδιάστηκε κυρίως για την εκτίμηση του χρόνου έως τη δεύτερη υποτροπή. Σε κάθε περίπτωση, θεραπεία πρέπει να ληφθεί υπόψη μόνο για ασθενείς, οι οποίοι ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου. Η επίδραση που εμφανίστηκε στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση διατηρήθηκε στην περίοδο μακροχρόνιας παρακολούθησης, διάρκειας έως και 5 ετών. Το χρονικό διάστημα εξέλιξης του πρώτου κλινικού επεισοδίου σε CDMS παρατάθηκε με την πρώιμη θεραπεία με Copaxone, συγκριτικά με την όψιμη θεραπεία, παρουσιάζοντας μια μείωση κινδύνου κατά 41% για την πρώιμη έναντι της όψιμης θεραπείας (σχετικός κίνδυνος = 0,59, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0,44, 0,80], τιμή p=0,0005). Το ποσοστό των ατόμων στην ομάδα Όψιμης Έναρξης που παρουσίασαν εξέλιξη ήταν υψηλότερο (49,6%) συγκριτικά με εκείνους στην ομάδα Πρώιμης Θεραπείας (32,9%). Η επίδραση που καταδείχθηκε κατά την πάροδο του χρόνου συνηγορούσε σταθερά υπέρ της πρώιμης έναντι της όψιμης θεραπείας, αναφορικά με τον επτσιοποιημένο αριθμό βλαβών, καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, για τις νέες βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T_1 (μείωση κατά 54%, τιμή p<0,0001), τις νέες βλάβες στην ακολουθία T_2 (μείωση κατά 42%, τιμή p<0,0001) και τις νέες T_1 υπόπυκνες βλάβες (μείωση κατά 52%, τιμή p<0,0001). Η επίδραση που παρατηρήθηκε στις μειώσεις, συνηγορούσε επίσης υπέρ της πρώιμης έναντι της όψιμης θεραπείας, για τον ολικό αριθμό νέων βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T_1 (μείωση κατά 46%, τιμή p=0,001), τον όγκο των βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T_1 (μέση διαφορά -0,06 ml, τιμή p<0,001), καθώς και τον ολικό αριθμό των νέων υπόπυκνων βλαβών στην ακολουθία T_1 (μείωση κατά 46%, τιμή p<0,001) όπως μετρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Κατά τη διάρκεια των 5 ετών, δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες διαφορές μεταξύ των κοορτών Πρώιμης και Όψιμης Έναρξης τόσο για τον όγκο των υπόπυκνων βλαβών στην ακολουθία T_1 όσο και για την εγκεφαλική ατροφία. Ωστόσο, η ανάλυση της εγκεφαλικής ατροφίας κατά την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή (προσαρμοσμένη στην έκθεση στη θεραπεία) παρουσίασε μείωση υπέρ της πρώιμης θεραπείας με GA (η μέση διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής του όγκου του εγκεφάλου ήταν 0,28%, τιμή p=0,0209). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. In vitro στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι μετά την υποδόρια χορήγηση της γλατιραμέρης οξικής, η δραστική ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερα κλάσματα ήδη στον υποδόριο ιστό. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας ως προς την ασφάλεια, τοξικότητας επαναλαμβανομένων δόσεων, γονοτοξικότητας, πιθανότητας καρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Λόγω ελλείψεως φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ανθρώπους δεν μπορούν να καθορισθούν όρια έκθεσης μεταξύ ανθρώπων και ζώων. Σε ένα μικρό αριθμό αρουραίων και πιθήκων οι οποίοι αντιμετωπίσθηκαν θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε εναπόθεση ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Σε μια μελέτη με αρουραίους διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίσθηκε ένδειξη εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Μετά τη χορήγηση σε ευαισθητοποιημένα ζώα (ινδικά χοιρίδια ή ποντικούς) αναφέρθηκε αναφυλαξία. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μετά την επανειλημμένη χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση ένεσης ήταν σύνηθες εύρημα. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μια μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική μείωση στην αύξηση του σωματικού βάρους των απογόνων που γεννήθηκαν από μητέρες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας σε υποδόριες δόσεις ≥ 6 mg/kg /ημέρα (2,83 φορές η μέγιστη συνιστώμενη σε ανθρώπους ημερήσια δόση για ενήλικα 60 kg με βάση τα mg/m²) σε σύγκριση με τον έλεγχο. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές επιδράσεις στην ανάπτυξη των απογόνων και στην ανάπτυξη της συμπεριφοράς. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Μαννιτόλη, Ύδωρ για ενέσιμα. **6.2 Ασυμβατότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Αν οι προγεμισμένες σύριγγες δεν μπορούν να διατηρηθούν σε ψυγείο, μπορούν να φυλαχθούν μεταξύ 15°C και 25°C, εφάπαξ και μέχρι ένα μήνα. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, εάν οι προγεμισμένες σύριγγες Copaxone 20 mg/ml δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και παραμένουν ακόμη στην αρχική τους συσκευασία, πρέπει να μεταφερθούν για φύλαξη σε ψυγείο (2°C έως 8°C). **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Μία προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει

ενέσιμο διάλυμα Copaxone αποτελείται από μία 1 ml άχρωμη τύπου Ι γυάλινη κυλινδρική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, ένα έμβολο πολυπροπυλενίου (προαιρετικά πολυστυρενίου), ένα ελαστικό πώμα εισχώρησης με έμβολο και ένα κάλυμμα βελόνας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα συσκευάζεται ξεχωριστά σε συσκευασία κυψέλης PVC. Το Copaxone διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 7, 28 ή 30 προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος ή σε μία πολλαπλή συσκευασία η οποία περιέχει 90 (3 συσκευασίες των 30) προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Μόνο για μία χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** ***Δικαιούχος σήματος:*** **Teva Pharmaceutical Industries Ltd.** Science Based Industries Campus, Har Hotzvim, Jerusalem 91010, Ισραήλ. ***Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:*** **Teva GmbH,** Graf-Arco-Str. 3, Ulm, 89079, Γερμανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 58960/16.09.2008. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Σεπτεμβρίου 2004. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Σεπτεμβρίου 2008. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 14 Σεπτεμβρίου 2020.

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

Τιμές πώλησης: COPAXONE INJ.SO.PFS 20MG/1ML PF.SYR. BTx28 PF.SYR.x1ML
Τιμή παραγωγού: 530,50 €, Χονδρική Τιμή: 538,46 €, Λιανική Τιμή: 616,43 €

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Copaxone 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Μία προγεμισμένη σύριγγα (1 ml) ενέσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg γλατιραμέρης οξικής* που αντιστοιχούν σε 36 mg γλατιραμέρης.

*Η γλατιραμέρη οξική είναι ένα οξικό άλας συνθετικών πολυπεπτιδίων το οποίο περιέχει 4 αμινοξέα που απαντούνται στη φύση: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine και L-lysine με γραμμομοριακό κλάσμα που κυμαίνεται από 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 και 0,300-0,374, αντίστοιχα. Το μέσο μοριακό βάρος της γλατιραμέρης οξικής είναι της τάξης των 5.000–9.000 daltons. Λόγω της πολυπλοκότητας της σύνθεσής της, δεν μπορούν να χαρακτηριστούν πλήρως συγκεκριμένα πολυπεπτίδια, συμπεριλαμβανομένης της αλληλουχίας των αμινοξέων, παρόλο που η τελική σύνθεση της γλατιραμέρης οξικής δεν είναι εντελώς τυχαία. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (ένεση). Διαυγές διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Το ενέσιμο διάλυμα έχει pH 5,5 – 7,0 και ωσμοριακότητα περίπου 300 mOsmol/L. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Copaxone ενδείκνυται για τη θεραπεία των υποτροπιαζουσών μορφών της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον πληθυσμό για τον οποίο έχει καθοριστεί η αποτελεσματικότητα). Το Copaxone δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της αγωγής με Copaxone πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο νευρολόγο ή ιατρό έμπειρο στη θεραπεία πολλαπλής σκλήρυνσης. Δοσολογία: Η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 40 mg γλατιραμέρης οξικής (μία προγεμισμένη σύριγγα), χορηγούμενη υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 48 ωρών. Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά ο ασθενής. Όσον αφορά στη μακρόχρονη αγωγή, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίζει σε εξατομικευμένη βάση. Νεφρική δυσλειτουργία: Το Copaxone δεν μελετήθηκε ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Ηλικιωμένοι: Το Copaxone δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ηλικιωμένους. Παιδιατρικός πληθυσμός: Δεν έχει καθοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής γλατιραμέρης σε παιδιά και εφήβους. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση του Copaxone 40 mg/ml TIW (3 φορές την εβδομάδα) σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών για να γίνουν οποιεσδήποτε συστάσεις για τη χρήση του. Γι' αυτό το Copaxone 40 mg/ml TIW (3 φορές την εβδομάδα) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό. Τρόπος χορήγησης: Το Copaxone προορίζεται για υποδόρια χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για το πώς να κάνουν τις ενέσεις μόνοι τους και να παρακολουθούνται από επαγγελματίες υγείας την πρώτη φορά που θα κάνουν μόνοι τους την ένεση καθώς και για 30 λεπτά μετά από αυτή. Για κάθε ένεση πρέπει να επιλέγεται ένα διαφορετικό σημείο, επειδή με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί η πιθανότητα ερεθισμού ή άλγους στο σημείο της ένεσης. Τα σημεία της «αυτοένεσης» περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς. Η συσκευή CSYNC είναι διαθέσιμη εάν οι ασθενείς θέλουν να κάνουν την ένεσή τους με συσκευή ένεσης. Η συσκευή CSYNC είναι ένας αυτόματος εγχυτής για χρήση με τις προγεμισμένες σύριγγες Copaxone και δεν έχει δοκιμαστεί με άλλες προγεμισμένες σύριγγες. Η συσκευή CSYNC πρέπει να χρησιμοποιείται όπως συνιστάται στις πληροφορίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή της συσκευής. **4.3 Αντενδείξεις:** Το Copaxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (γλατιραμέρη οξική) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το Copaxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Copaxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή ότι εντός λεπτών μετά την ενέσιμη χορήγηση του Copaxone μπορεί να εμφανισθεί μια αντίδραση συνοδευόμενη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαψη), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα αυτών των συμπτωμάτων διαρκεί για λίγο και αυτά εξαφανίζονται αυτομάτως χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακόψει αμέσως την αγωγή με Copaxone και να επικοινωνήσει με τη/το γιατρό του ή με κάποιο γιατρό εκτάκτων περιστατικών. Η χρήση συμπτωματικής αγωγής είναι στην διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Copaxone σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σπασμοί ή/και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Σπανίως μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. βρογχόσπασμος, αναφυλαξία ή κνίδωση). Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Copaxone. Τα ενεργά στην γλατιραμέρη οξική αντισώματα ανιχνεύθηκαν στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια χρόνιας ημερήσιας αγωγής με Copaxone. Τα μέγιστα επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από μια θεραπεία διάρκειας κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στη συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των τιμών βάσης. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι αυτά τα ενεργά στην γλατιραμέρη οξική αντισώματα εξουδετερώνουν ή ότι ο σχηματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα του Copaxone. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Copaxone. Μολονότι δεν υπάρχει κάποια ένδειξη σπειραματικής εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκων σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα. Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ίκτερο, της ηπατικής ανεπάρκειας και σε μεμονωμένες περιπτώσεις της ηπατικής μεταμόσχευσης) έχουν αναφερθεί με το Copaxone στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική βλάβη προέκυψε σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με Copaxone. Οι ταυτόχρονες συνθήκες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις περιελάμβαναν υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, προϋπάρχουσα ή ιστορικό ηπατικής βλάβης και χρήση άλλων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Copaxone. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Επίσημα δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Copaxone και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν σε αλληλεπίδραση με ιντερφερόνη βήτα. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων της θέσης ένεσης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν μαζί με το Copaxone και κορτικοστεροειδή. Σε in vitro μελέτη υποδηλώνεται ότι στο αίμα η γλατιραμέρη οξική συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αλλά δεν εκτονίζεται και δεν εκτονίζεται τη φαινυτοΐνη ή την καρβαμαζεπίνη. Παρ' όλα αυτά, εφόσον το Copaxone, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανομή των ουσιών που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Κύηση: Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα ισχύοντα δεδομένα από τη χρήση Copaxone 20 mg/ml σε έγκυες γυναίκες καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσπλαστικής ή έμβρυο νεογνικής τοξικότητας. Τα δεδομένα από τη χρήση Copaxone 40 mg/ml συνάδουν με αυτά τα ευρήματα. Έως σήμερα, δεν είναι διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Copaxone κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του κινδύνου για το έμβρυο. Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η γλατιραμέρη οξική ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στους απογόνους εκτός από μία μικρή μείωση των αυξήσεων σωματικού βάρους στους απογόνους των μητέρων που τους χορηγήθηκε φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Πρέπει να ληφθεί μία απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα γίνει διακοπή / αποχή από τη θεραπεία με Copaxone λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Τα περισσότερα δεδομένα ασφάλειας του Copaxone συγκεντρώθηκαν για το Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο ως υποδόρια ένεση εφάπαξ ημερησίως. Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει συγκεντρωμένα δεδομένα ασφάλειας από τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως, και από μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με το Copaxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα. Άμεση σύγκριση της ασφάλειας μεταξύ Copaxone 20 mg/ml (χορηγούμενο ημερησίως) και 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα) στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. Copaxone 20 mg/ml (χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως): Σε όλες τις κλινικές δοκιμές με Copaxone 20 mg/ml, οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν ως οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρθηκαν από την πλειονότητα των ασθενών που βρίσκονταν σε αγωγή με Copaxone. Σε ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε τουλάχιστον μια φορά αυτές τις αντιδράσεις, ήταν μεγαλύτερο μετά την αγωγή με Copaxone 20 mg/ml (70%) έναντι εκείνου που έλαβε εικονικό φάρμακο (37%). Οι πλέον συνήθεις αναφερόμενες αντιδράσεις της θέσης ένεσης, οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το Copaxone 20 mg/ml έναντι εκείνων με το εικονικό φάρμακο ήταν ερύθημα, άλγος, μάζα, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή και υπερευαισθησία. Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφηκε μια αντίδραση που συνοδεύεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαψη), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.4). Η αντίδραση αυτή είναι δυνατόν να εμφανισθεί εντός λεπτών από τη στιγμή της ένεσης Copaxone. Κατ' ελάχιστον αναφέρθηκε τουλάχιστον μία φορά ένα σύμπτωμα από αυτή την άμεση μετά την ένεση αντίδραση από το 31% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ml συγκρινόμενο με το 13% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Copaxone 20 mg/ml έναντι εκείνων που αντιμετωπίσθηκαν με εικονικό φάρμακο. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τέσσερις κεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ημέρα και 509 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ημέρα και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και είχαν προσδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης περιελάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ημέρα και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη, γρίπη	Βρογχίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπητας, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, οδοντικό απόστημα, κολπική καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δοθιήνας, έρπητας ζωστήρας, πυελονεφρίτιδα

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Καλόηθες δερματικό νεόπλασμα, νεόπλασμα	Καρκίνος δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφαδενοπάθεια*	Λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία, μορφολογία λεμφοκυττάρων μη φυσιολογική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Βρογχοκήλη, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους*	Δυσανεξία οινοπνεύματος, ουρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμία, νάτριο αίματος αυξημένο, φερριτίνη ορού μειωμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, συγχυτική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδαίσθηση, εχθρότητα, μανία, διαταραχή της προσωπικότητας, απόπειρα αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπερτονία, ημικρανία, διαταραχή λόγου, συγκοπή, τρόμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοητική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλεξία, δυστονία, κινητική δυσλειτουργία, μυόκλονος, νευρίτιδα, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση, παράλυση περονιαίου νεύρου, λήθαργος, έλλειμμα στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, οφθαλμικές διαταραχές*	Καταρράκτης, αλλοίωση του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, αιμορραγία του οφθαλμού, βλεφαρόπτωση, μυδρίαση, ατροφία οπτικού νεύρου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Διαταραχή του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών*, ταχυκαρδία*	Έκτακτες συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία παροξυσμική

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή*		Κιρσοί
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Βήχας, ρινίτιδα εποχική	Άπνοια, επίσταξη, υπεραερισμός, λαρυγγόσπασμος, διαταραχή πνεύμονα, αίσθημα πνιγμονής
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθοπρωκτική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, τερηδόνα των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κολίτιδα, πολύποδας του παχέος εντέρου, εντεροκολίτιδα, ερυγές, έλκος του οισοφάγου, περιοδοντίτιδα, αιμορραγία του ορθού, διόγκωση σιελογόνου αδένα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Χολολιθίαση, ηπατομεγαλία, Ηπατική βλάβη, Τοξική ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Εκχύμωση, υπεριδρωσία, κνησμός, διαταραχή δέρματος*, κνίδωση	Αγγειοοίδημα, δερματίτιδα από επαφή, οζώδες ερύθημα, όζος δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία*	Αυχεναλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγόνιο άλγος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, συχνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματουρία, νεφρολιθίαση, διαταραχή των ουροφόρων οδών, μη φυσιολογικά ούρα
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			Αποβολή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Συμφορητική διόγκωση μαστού, στυτική δυσλειτουργία, πρόπτωση πυέλου, πριαπισμός, διαταραχή προστάτη, επίχρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, διαταραχή όρχεων, κολπική αιμορραγία, αιδοιοκολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, θωρακικό άλγος*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης*§, άλγος*	Ρίγη*, οίδημα προσώπου*, ατροφία της θέσης ένεσης♣, τοπική αντίδραση*, περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρεξία	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση ουσίας, υποθερμία, άμεση μετά την ένεση αντίδραση, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεννογόνου υμένα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμβολιασμό

* Συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε το Copaxone έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητη ενέργεια όπου δεν υπάρχει το σύμβολο «*» αντιπροσωπεύει συχνότητα μικρότερη ή ίση με 2%.

§ Ο όρος «αντιδράσεις της θέσης ένεσης» (διαφόρων ειδών) περιλαμβάνει όλα τα ανεπιθύμητα συμβάματα που εμφανίζονται στη θέση της ένεσης εκτός από την ατροφία της θέσης ένεσης και τη νέκρωση της θέσης ένεσης, οι οποίες παρατίθενται ξεχωριστά, στον πίνακα.

♣ Περιλαμβάνει όρους που έχουν σχέση με την τοπική λιποατροφία στις θέσεις ένεσης.

Στην ως άνω αναφερόμενη τέταρτη δοκιμή, την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης. Κατά την παρακολούθηση στην περίοδο ανοιχτής επισήμανσης, διάρκειας έως και 5 ετών, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο γνωστό προφίλ ασφάλειας του Copaxone 20 mg/ml. Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) αναφορές αναφυλακτοειδών αντιδράσεων συλλέχθηκαν από μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone, καθώς και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του Copaxone. Copaxone 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα): Η ασφάλεια του Copaxone 40 mg/ml αξιολογήθηκε με βάση μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ένα σύνολο 943 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Copaxone 40 mg/ml τρεις φορές την εβδομάδα, και 461 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο για 12 μήνες. Γενικά, το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Copaxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα ήταν εκείνες που ήταν ήδη γνωστές και επισημασμένες για το Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως. Ειδικότερα, ανεπιθύμητες αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ISR) και άμεσες μετά την ένεση αντιδράσεις (IPIR) αναφέρθηκαν με χαμηλότερη συχνότητα για το Copaxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα από ό,τι για το Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως (35,5% έναντι 70% για ISR και 7,8% έναντι 31% για IPIR, αντίστοιχα). Αντιδράσεις της θέσης ένεσης αναφέρθηκαν από το 36% των ασθενών που έλαβαν Copaxone 40 mg/ml σε σύγκριση με 5% εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Άμεση μετά την ένεση αντίδραση αναφέρθηκε από το 8% των ασθενών που έλαβαν Copaxone 40 mg/ml σε σύγκριση με 2% εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σημειώνονται ορισμένες ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Αναφυλακτική αντίδραση παρατηρήθηκε σπάνια (≥1/10.000, <1/1.000) σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έλαβαν θεραπεία με Copaxone 20 mg/ml σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αναφέρθηκε από 0,3% των ασθενών που έλαβαν Copaxone 40 mg/ml (Οχι συχνές: ≥1/1.000 έως < 1/100).
- Δεν αναφέρθηκε νέκρωση της θέσης ένεσης.
- Δερματικό ερύθημα και άλγος των άκρων, που δεν επισημαίνονται για το Copaxone 20 mg/ml, αναφέρθηκαν το καθένα από το 2,1% των ασθενών που έλαβαν Copaxone 40 mg/ml (Συχνές: ≥1/100 έως < 1/10).
- Φαρμακοεπαγόμενη νπατική βλάβη και τοξική νπατίτιδα αναφέρθηκαν το καθένα από έναν ασθενή (0,1%) που έλαβε Copaxone 40 mg/ml (Οχι συχνές: ≥1/1.000 έως < 1/100).

Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής νπατικής βλάβης (συμπεριλαμβανομένης της νπατίτιδας με ίκτερο, της νπατικής ανεπάρκειας και σε μεμονωμένες περιπτώσεις της νπατικής μεταμόσχευσης) έχουν αναφερθεί με το Copaxone στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής νπατικής βλάβης εξαφανίστηκαν με τη διακοπή της θεραπείας. Τα νπατικά συμβάματα προέκυψαν σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με Copaxone. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής νπατικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Copaxone. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες: **Ελλάδα,** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **Κύπρος,** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία: Συμπτώματα: Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Copaxone (μέχρι 300 mg γλατιραμέρης οξικής). Οι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφηκαν στην παράγραφο 4.8. Διαχείριση: Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρμόζεται η ανάλογη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ. 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, άλλα ανοσοδιεγερτικά, Κωδικός ATC: L03AX13. Μηχανισμός δράσης: Ο μηχανισμός με τον οποίο η γλατιραμέρη οξική ασκεί θεραπευτική δράση σε υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης δεν διασαφηνίζεται πλήρως αλλά θεωρείται ότι περιλαμβάνει τη διαμόρφωση των ανοσοποιητικών διαδικασιών. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έδειξαν ότι η γλατιραμέρη οξική δρα στα εγγενή κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων μονοκυττάρων, δενδριτικών κυττάρων και κυττάρων Β, τα οποία με τη σειρά τους διαμορφώνουν προσαρμοστικές λειτουργίες κυττάρων Β και Τ προκαλώντας αντιφλεγμονώδη και ρυθμιστική έκκριση κυτοκίνης. Το εάν η θεραπευτική δράση επηρεάζεται από τις κυτταρικές επιδράσεις που περιγράφηκαν παραπάνω δεν είναι γνωστό επειδή η παθοφυσιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι μόνο εν μέρει κατανοητή. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση: Τα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ένεσης Copaxone 40 mg/ml χορηγούμενη υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα στη μείωση της συχνότητας των υποτροπών προέρχονται από μία 12-μηνη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Στη κεντρική κλινική δοκιμή η Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται είτε από τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη υποτροπή τους τελευταίους 12 μήνες, ή από τουλάχιστον δύο τεκμηριωμένες υποτροπές τους τελευταίους 24 μήνες, ή από μία τεκμηριωμένη υποτροπή μεταξύ των τελευταίων 12 και 24 μηνών με τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο στην ακολουθία T_1 στη μαγνητική τομογραφία που διενεργήθηκε κατά τους τελευταίους 12 μήνες. Το πρωτεύον μέτρο έκβασης ήταν ο συνολικός αριθμός επιβεβαιωμένων υποτροπών. Οι δευτερεύουσες εκβάσεις μαγνητικής τομογραφίας περιλάμβαναν τον αθροιστικό αριθμό των νέων/διευρυνόμενων βλαβών στην ακολουθία T_2 και τον αθροιστικό αριθμό προσλαμβανουσών βλαβών στην ακολουθία T_1, και τα δύο μετρούμενα κατά τους μήνες 6 και 12. Ένα σύνολο 1.404 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε Copaxone 40 mg/ml (n=943) είτε εικονικό φάρμακο (n=461). Και οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά τα δημογραφικά αρχικά χαρακτηριστικά, τα χαρακτηριστικά νόσου πολλαπλής σκλήρυνσης και τις παραμέτρους μαγνητικής τομογραφίας. Οι ασθενείς είχαν διάμεση τιμή 2,0 υποτροπές εντός των 2 ετών πριν από τον προκαταρκτικό έλεγχο. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Copaxone 40 mg/ml τρεις φορές την εβδομάδα είχαν αξιοσημείωτες και στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο πρωτεύον και στα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης, οι οποίες είναι συμβατές με την επίδραση της θεραπείας του Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως. Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει τις τιμές για το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας:

Μέτρο έκβασης	Προσαρμοσμένες μέσες εκτιμήσεις		Τιμή P
	Copaxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Ετησιοποιημένος ρυθμός υποτροπής (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Απόλυτη διαφορά κινδύνου* (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	-0,174 [-0,2841 έως -0,0639]		
Αθροιστικός αριθμός νέων/ διευρυνόμενων βλαβών στην ακολουθία T_2 κατά τους μήνες 6 και 12	3,650	5,592	p<0,0001
Αναλογία ρυθμών** (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	0,653 [0,546 έως 0,780]		
Αθροιστικός αριθμός προσλαμβανουσών βλαβών στην ακολουθία T_1 κατά τους μήνες 6 και 12	0,905	1,639	p<0,0001
Αναλογία ρυθμών** (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	0,552 [0,436 έως 0,699]		

* Η απόλυτη διαφορά κινδύνου ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ του προσαρμοσμένου μέσου ARR του GA 40 mg TIW (3 φορές την εβδομάδα) και του προσαρμοσμένου μέσου ARR του εικονικού φαρμάκου.

** Η αναλογία ρυθμών ορίζεται ως η αναλογία μεταξύ των προσαρμοσμένων μέσων ρυθμών του GA 40 mg TIW (3 φορές την εβδομάδα) και του εικονικού φαρμάκου.

Άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μεταξύ Copaxone 20 mg/ml (χορηγούμενο ημερησίως) και 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα) στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. Copaxone 40 mg/mL: Η αναλογία των ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της ανικανότητας (CDP) στους 3 μήνες ήταν ένα διερευνητικό καταληκτικό σημείο σε μία μελέτη 12 μηνών ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (GALA). Η επιβεβαιωμένη για 3 μήνες εξέλιξη της ανικανότητας εμφανίστηκε στο 3% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Copaxone και στο 3,5% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (αναλογία πιθανοτήτων, OR [95% CI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p=0,5726)). Συμπεριλαμβανομένης της ανοικτής επέκτασης της μελέτης (έως 7 έτη), η διάρκεια της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της ανικανότητας στους 6 μήνες ήταν ένα διερευνητικό καταληκτικό σημείο. Ο λόγος επικινδυνότητας (HR) [95% CI] για την πρόθεση θεραπείας της κοόρτης, συγκρίνοντας την ομάδα πρώιμης έναρξης του Copaxone με την ομάδα καθυστερημένης έναρξης ήταν 0,892 [0.688, 1,157] (p=0,3898). Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Copaxone σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα νόσο. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. In vitro στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι μετά την υποδόρια χορήγηση της γλατιραμέρης οξικής, η δραστική ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερα κλάσματα ήδη στον υποδόριο ιστό. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας ως προς την ασφάλεια, τοξικότητας επαναλαμβανομένων δόσεων, γονοτοξικότητας, πιθανότητας καρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Λόγω ελλείψεως φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ανθρώπους δεν μπορούν να καθορισθούν όρια έκθεσης μεταξύ ανθρώπων και ζώων. Σε ένα μικρό αριθμό αρουραίων και πιθήκων οι οποίοι αντιμετωπίσθηκαν θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε εναπόθεση ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Σε μια μελέτη με αρουραίους διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίσθηκε ένδειξη εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Μετά τη χορήγηση σε ευαισθητοποιημένα ζώα (ινδικά χοιρίδια ή ποντικούς) αναφέρθηκε αναφυλαξία. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μετά την επανειλημμένη

χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση ένεσης ήταν σύνηθες εύρημα. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μια μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική μείωση στην αύξηση του σωματικού βάρους των απογόνων που γεννήθηκαν από μητέρες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας σε υποδόριες δόσεις ≥ 6 mg/kg /ημέρα (2,83 φορές η μέγιστη συνιστώμενη σε ανθρώπους ημερήσια δόση για ενήλικα 60 kg με βάση τα mg/m^2) σε σύγκριση με τον έλεγχο. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές επιδράσεις στην ανάπτυξη των απογόνων και στην ανάπτυξη της συμπεριφοράς. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Μαννιτόλη, Ύδωρ για ενέσιμα. **6.2 Ασυμβατότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 2 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Αν οι προγεμισμένες σύριγγες δεν μπορούν να διατηρηθούν σε ψυγείο, μπορούν να φυλαχθούν μεταξύ 15°C και 25°C εφάπαξ και μέχρι ένα μήνα. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, εάν οι προγεμισμένες σύριγγες Copaxone δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και παραμένουν ακόμη στην αρχική τους συσκευασία, πρέπει να μεταφερθούν για φύλαξη σε ψυγείο (2°C έως 8°C). **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Μία προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ενέσιμο διάλυμα Copaxone 40 mg/ml αποτελείται από μία 1 ml άχρωμη τύπου Ι γυάλινη κυλινδρική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, ένα μπλε έμβολο πολυπροπυλενίου (προαιρετικά πολυστυρενίου), ένα ελαστικό πώμα εισχώρησης με έμβολο και ένα κάλυμμα βελόνας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα συσκευάζεται ξεχωριστά σε συσκευασία κυψέλης PVC. Το Copaxone 40 mg/ml διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 3 ή 12 προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος ή σε μία πολλαπλή συσκευασία η οποία περιέχει 36 (3 συσκευασίες των 12) προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Μόνο για μία χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** ***Δικαιούχος σήματος:*** **Teva Pharmaceutical Industries Ltd.** Science Based Industries Campus, Har Hotzvim, Jerusalem 91010, Ισραήλ. ***Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:*** **Teva GmbH,** Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Γερμανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 18611/17.02.2020. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2015. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Φεβρουαρίου 2020. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 14 Σεπτεμβρίου 2020.

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

Τιμές πώλησης: COPAXONE INJ.SO.PFS 40MG/1ML BTx12 P.F.SYR x1ML
Τιμή παραγωγού: 554,30 €, Χονδρική Τιμή: 562,61 €, Λιανική Τιμή: 644,08 €

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

CPX-GR-NP-00025, 04/2021

GILENYA®
(fingolimod)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Gilenya 0,25 mg σκληρά καψάκια Gilenya 0,5 mg σκληρά καψάκια **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** **<u>Gilenya 0,25 mg σκληρά καψάκια</u>** Κάθε σκληρό καψάκιο των 0,25 mg περιέχει 0,25 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική). <u>Gilenya 0,5 mg σκληρά καψάκια</u> Κάθε σκληρό καψάκιο των 0,5 mg περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Σκληρό καψάκιο <u>Gilenya 0,25 mg σκληρά καψάκια</u> Καψάκιο των 16 mm με υπόλευκο αδιαφανές κάλυμμα και σώμα, με μαύρο ακτινωτό τυπωμένο διακριτικό «FTY0.25 mg» στο κάλυμμα και μαύρη ακτινωτή λωρίδα στο σώμα. <u>Gilenya 0,5 mg σκληρά καψάκια</u> Καψάκιο των 16 mm με ανοιχτό κίτρινο αδιαφανές κάλυμμα και λευκό αδιαφανές σώμα, με τυπωμένο διακριτικό με μαύρο μελάνι, «FTY 0.5 mg» στο κάλυμμα και δύο ακτινωτές λωρίδες τυπωμένες στο σώμα με κίτρινο μελάνι. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Gilenya ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) για τις ακόλουθες ομάδες ενηλίκων ασθενών και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 10 ετών και άνω: - Ασθενείς με υψηλής ενεργότητας νόσο παρά την πλήρη και επαρκή θεραπευτική αγωγή με τουλάχιστον μία τροποποιητική της νόσου θεραπεία (για εξαιρέσεις και πληροφορίες αναφορικά με τις περιόδους έκπλυσης βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). ή - Ασθενείς με ταχέως 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 επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στην σκλήρυνση κατά πλάκας. <u>Δοσολογία</u> Σε ενήλικες, η συνιστώμενη δόση της φινγκολιμόδης είναι ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως. Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών και άνω), η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος: - Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος ≤40 kg: ένα καψάκιο των 0,25 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως. - Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος >40 kg: ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που αρχίζουν με καψάκια των 0,25 mg και στη συνέχεια αποκτούν σταθερό σωματικό βάρος άνω των 40 kg θα πρέπει να αλλάζουν σε καψάκια των 0,5 mg. Κατά την μετάβαση από την ημερήσια δόση των 0,25 mg στη δόση των 0,5 mg, συνιστάται η επανάληψη της ίδιας παρακολούθησης της πρώτης δόσης όπως κατά την έναρξη της θεραπείας. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται και κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε περίπτωση διακοπής της για: - 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας. - περισσότερες από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας. - πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός. Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα (βλ. παράγραφο 4.4). <u>Ειδικοί πληθυσμοί</u> *<u>Ηλικιωμένοι</u>* Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2). *<u>Νεφρική δυσλειτουργία</u>* Η φινγκολιμόδη δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στις πιλοτικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Με βάση κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, δεν χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. *<u>Ηπατική δυσλειτουργία</u>* Το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3). Αν και δεν χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, εντούτοις απαιτείται προσοχή όταν ξεκινά η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). *<u>Παιδιατρικός πληθυσμός</u>* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φινγκολιμόδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά μεταξύ 10-12 ετών (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1). <u>Τρόπος χορήγησης</u> Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από του στόματος χρήση. Το Gilenya μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται πάντοτε ακέραια, χωρίς να ανοίγονται. **4.3 Αντενδείξεις** - Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας. - Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή εκείνων που είναι ανοσοκατεσταλμένοι από προηγηθείσες θεραπείες). - Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις (ηπατίτιδα, φυματίωση). - Ενεργές κακοήθειες. - Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C). - Ασθενείς οι οποίοι υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) τους τελευταίους 6 μήνες, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (χρήζουσα ενδονοσοκομειακής θεραπείας) ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III/IV κατά NYHA (New York Heart Association) (βλ. παράγραφο 4.4). - Ασθενείς με σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες που απαιτούν αντιαρρυθμική θεραπεία με τάξης Ia ή τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4). - Ασθενείς με κολποκοιλιακό (AV) αποκλεισμό δευτέρου βαθμού, Mobitz τύπου II ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού ή με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, εάν δεν έχουν βηματοδότη (βλ. παράγραφο 4.4). - Ασθενείς με παράταση του διαστήματος QTc≥ 500 msec κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). - Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). - Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** <u>Βραδυαρρυθμία</u> Η έναρξη της θεραπείας οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Μετά την πρώτη δόση, η μείωση του καρδιακού ρυθμού ξεκινά μέσα σε μία ώρα και κορυφώνεται εντός 6 ωρών. Η επίδραση αυτή της πρώτης χορήγησης εμμένει κατά τις επόμενες ημέρες, μολονότι συνήθως ηπιότερη, και συνήθως υποχωρεί τις επόμενες εβδομάδες. Με συνέχιση της χορήγησης, ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε ένα μήνα. Ωστόσο, μεμονωμένοι ασθενείς πιθανόν να μην επιστρέψουν στον αρχικό καρδιακό ρυθμό έως το τέλος του πρώτου μήνα. Οι ανωμαλίες στην αγωγιμότητα ήταν, κατά κανόνα, παροδικές και ασυμπτωματικές. Συνήθως δεν απαιτούσαν θεραπεία και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες υπό θεραπεία. Εάν χρειασθεί, η επαγόμενη από τη φινγκολιμόδη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να υποστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ΗΚΓ και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν από την πρώτη δόση του Gilenya και 6 ώρες μετά. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας με μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Συνιστάται παρακολούθηση με συνεχές ΗΚΓ (πραγματικού χρόνου) κατά τη διάρκεια αυτού του 6ώρου. Οι ίδιες προφυλάξεις της πρώτης δόσης συνιστώνται και στην περίπτωση που οι ασθενείς μεταβαίνουν από την ημερήσια δόση των 0,25 mg στη δόση των 0,5 mg. Σε περίπτωση που εμφανισθούν συμπτώματα σχετιζόμενα με την μετα-δοσολογική βραδυαρρυθμία, πρέπει να ξεκινά κατάλληλος κλινικός χειρισμός και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειασθεί φαρμακευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της πρώτης δόσης, πρέπει να διασφαλίζεται ολονύκτια παρακολούθηση σε ιατρική μονάδα και η παρακολούθηση της πρώτης δόσης να επαναλαμβάνεται και μετά τη δεύτερη δόση του Gilenya. Εάν ο καρδιακός ρυθμός στις 6 ώρες είναι ο χαμηλότερος από την χορήγηση της πρώτης δόσης (ένδειξη ότι πιθανόν να μην έχει ακόμη εκδηλωθεί η μέγιστη φαρμακοδυναμική επίδραση στην καρδιά), η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται κατά τουλάχιστον 2 ώρες και μέχρι να αυξηθεί ξανά ο καρδιακός ρυθμός. Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm σε ενήλικες, <55 bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, ή <60 bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 10 έως κάτω των 12 ετών ή το ΗΚΓ εμφανίζει νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή διάστημα QTc ≥500 msec, πρέπει να διενεργείται παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση), και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση). Οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα μπορεί να επανεμφανισθούν κατά την επανέναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη ανάλογα με τη διάρκεια της διακοπής και τον χρόνο από την έναρξη της θεραπείας. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας συνιστάται και σε περίπτωση διακοπής της (βλ. παράγραφο 4.2). Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναστροφής του επάρματος T έχουν αναφερθεί σε ενήλικες ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Σε περίπτωση αναστροφής του επάρματος T, ο συνταγογράφος θα πρέπει να διασφαλίζει ότι δεν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενα με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Εάν υπάρχει υποψία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, συνιστάται να αναζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου. Λόγω του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του ρυθμού ή σημαντικής βραδυκαρδίας, το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας, υποτροπιαζόντων συγκοπτικών επεισοδίων ή καρδιακής ανακοπής, ή σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc>470 msec [ενήλικες γυναίκες], QTc >460 msec [θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς] ή >450 msec [ενήλικες και παιδιατρικοί άρρενες]), μη ελεγχόμενη υπέρταση ή σοβαρή υπνική άπνοια (βλ. επίσης παράγραφο 4.3). Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Gilenya πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων και θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της αγωγής ώστε να καθορίζεται ο πιο κατάλληλος τρόπος παρακολούθησης. Συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολονύκτια κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ επίσης παράγραφο 4.5). Η φινγκολιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξης Ia και τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades des pointes) σε ασθενείς με βραδυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.3). Η εμπειρία με το Gilenya είναι περιορισμένη σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται αγωγή με β- αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) ή με άλλες δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. ιβαμπραδίνη, διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη). Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη σχετίζεται με επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βλ. επίσης παράγραφο 4.8 Βραδυαρρυθμία), η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δραστικών ουσιών κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να σχετισθεί με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό. Εξαιτίας της πιθανής συνεργικής δράσης στον καρδιακό ρυθμό η θεραπεία με Gilenya δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αγωγή με αυτές τις δραστικές ουσίες (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Gilenya θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με Gilenya, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικό προϊόν που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν η θεραπεία που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό δεν μπορεί να διακοπεί, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή του καρδιολόγου για τον καθορισμό του κατάλληλου τρόπου παρακολούθησης της πρώτης δόσης, και συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολονύκτια (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). <u>Διάστημα QT</u> Σε διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT με δόσεις 1,25 ή 2,5 mg φινγκολιμόδης σε σταθερή κατάσταση, όταν ήταν ακόμη παρούσα η αρνητική χρονοτρόπος επίδραση της φινγκολιμόδης, η θεραπεία με φινγκολιμόδη οδήγησε σε παράταση του QTcI, με το ανώτατο όριο του 90% CI ≤13,0 ms. Δεν υπάρχει συσχέτιση δόσης ή έκθεσης-ανταπόκρισης στη φινγκολιμόδη και στην παράταση του QTcI. Δεν υπάρχει σταθερή ένδειξη αυξημένης επίπτωσης σημαντικά παθολογικών τιμών του QTcI, είτε ως απόλυτων τιμών είτε ως μεταβολών από τις αρχικές τιμές, που να συσχετίζονται με τη θεραπεία με φινγκολιμόδη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Στις μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην παράταση του διαστήματος QTc, όμως στις κλινικές μελέτες δεν συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT. Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανόν να επιμηκύνουν το διάστημα QTc είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σε ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα, υποκαλιαιμία ή συγγενή παράταση του QT. <u>Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις</u> Η φινγκολιμόδη ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση η οποία προδιαθέτει τους ασθενείς σε λοιμώξεις, μεταξύ των οποίων ευκαιριακές λοιμώξεις που πιθανόν να είναι θανατηφόρες, και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλων κακοηθειών, ειδικά του δέρματος. Οι γιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς προσεκτικά, ιδιαίτερα εκείνους με συνυπάρχουσες παθήσεις ή με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε περίπτωση εικαζόμενου τέτοιου κινδύνου, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάζει το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας κατά περίπτωση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Λοιμώξεις» και «Νεοπλάσματα του δέρματος» και την παράγραφο 4.8 «Λεμφώματα»). <u>Λοιμώξεις</u> Κύρια φαρμακοδυναμική δράση της φινγκολιμόδης είναι η δοσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% της αρχικής τους τιμής. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη παρακράτηση των λεμφοκυττάρων στους ιστούς του λεμφικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά την διακοπή της προηγούμενης θεραπείας) γενική εξέταση αίματος. Συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδικά γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τον 3 μήνα και στη συνέχεια τουλάχιστον ετησίως, και σε περίπτωση εμφάνισης σημείων λοίμωξης. Εάν επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2x109/l, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία έως την επαναφορά, διότι στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με φινγκολιμόδη διεκόπτετο σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων $<0{,}2x10^9$/l. Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδρομή της. Οι επιδράσεις του Gilenya στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης. Κατά την αξιολόγηση ασθενούς με εικαζόμενη λοίμωξη δυνητικά σοβαρή, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του σε ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία λοιμώξεων. Στους ασθενείς, κατά τη διάρκεια της αγωγής, πρέπει να δίνονται οδηγίες να αναφέρουν αμέσως στον ιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης.Προσωρινή διακοπή του Gilenya πρέπει να εξετάζεται εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή λοίμωξη και πρέπει να μελετάται η σχέση οφέλους-κινδύνου πριν την επανέναρξη της θεραπείας. Η απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να διαρκέσει έως και δύο μήνες και επομένως πρέπει να συνεχίζεται η επαγρύπνηση για λοίμωξη καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν τα συμπτώματα λοίμωξης έως και 2 μήνες μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. *<u>Ιογενής ερπητική λοίμωξη</u>* Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και ενίοτε θανατηφόρες περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας προκαλούμενες από τούς ιούς του απλού έρπητα και ανεμευλογιάς-ζωστήρα έχουν παρατηρηθεί με το Gilenya οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, το Gilenya πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία για την αντίστοιχη λοίμωξη. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ανοσία τους έναντι της ανεμευλογιάς πριν από τη θεραπεία με Gilenya. Συνιστάται οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμευλογιάς επιβεβαιωμένο από επαγγελματία υγείας ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους σχήματος εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς να υπόκεινται σε έλεγχο αντισωμάτων έναντι του ιού ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη. Για τους VZV αρνητικούς ασθενείς συνιστάται πλήρες σχήμα εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya (βλ. παράγραφο 4.8). Η έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη πρέπει να αναβάλλεται για 1 μήνα ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης επίδραση του εμβολιασμού. *<u>Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα</u>* Περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (μιας μυκητιασικής λοίμωξης), ενίοτε θανατηφόρου, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά μετά από περίπου 2-3 έτη θεραπείας, αν και η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας παραμένει άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με σημεία και συμπτώματα συμβατά με κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα (π.χ. κεφαλαλγία συνοδευόμενη από νοητικές μεταβολές όπως σύγχυση, ψευδαισθήσεις και/ή μεταβολές της προσωπικότητας) θα πρέπει να υποβάλλονται σε άμεση διαγνωστική αξιολόγηση. Εάν διαγνωσθεί κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, θα πρέπει να ανασταλεί η αγωγή με φινγκολιμόδη και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να συγκαλείται διεπιστημονικό συμβούλιο (π.χ. με ειδικό λοιμωξιολόγο) σε περίπτωση που απαιτείται επανέναρξη της φινγκολιμόδης. *<u>Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια</u>* Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη οφειλόμενη στον ιό John Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί μετά από περίπου 2-3 έτη μονοθεραπείας χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ναταλιζουμάμπη. Αν και ο εκτιμώμενος κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται με την σωρευτική έκθεση με την πάροδο του χρόνου, η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας παραμένει άγνωστη. Πρόσθετες περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ναταλιζουμάμπη, η οποία έχει γνωστή συσχέτιση με την PML. Η PML μπορεί να εμφανισθεί μόνο παρουσία JCV λοίμωξης. Εάν γίνει έλεγχος για JCV, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντι-JCV αντισωμάτων δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ένας αρνητικός έλεγχος αντι-JCV αντισωμάτων δεν αποκλείει την πιθανότητα μεταγενέστερης JCV λοίμωξης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη μια αρχική MRI (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Μπορεί να υπάρχουν εμφανή ευρήματα στην MRI πριν από την εκδήλωση κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων. Κατά τη διάρκεια των τακτικών MRI (σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές οδηγίες), οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για βλάβες που υποδηλώνουν PML. Η MRI μπορεί να θεωρηθεί μέρος της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για PML. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασυμπτωματικής PML με βάση τα ευρήματα της MRI και θετικό JCV DNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε ασθενείς που λάμβαναν φινγκολιμόδη. Εάν υπάρχει υποψία PML, η MRI θα πρέπει να διενεργείται άμεσα για διαγνωστικούς λόγους και η θεραπεία με φινγκολιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται έως ότου αποκλεισθεί η PML. *<u>Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων</u>* Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), συμπεριλαμβανομένου του θηλώματος, δυσπλασία, κονδυλώματα και καρκίνος σχετιζόμενος με τον HPV έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με φινγκολιμόδη σε μετεγκριτικές συνθήκες (βλ. παράγραφο 4.8). Λόγω των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο του εμβολιασμού έναντι του HPV πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις εμβολιασμού. Συνιστάται έλεγχος για ανίχνευση καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του Pap test, σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική. <u>Οίδημα της ωχράς κηλίδας</u> Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς διαταραχές της όρασης έχει αναφερθεί στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg και παρουσιάστηκε κυρίως στους πρώτους 3-4 μήνες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική εκτίμηση στους 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν οπτικές διαταραχές οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας. Ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Η φινγκολιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό ραγοειδίτιδας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επανεκτιμώνται για όσο διάστημα βρίσκονται υπό θεραπεία. Η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται διακοπή του Gilenya εάν ένας ασθενής αναπτύξει οίδημα ωχράς κηλίδας. Η απόφαση για το αν η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει ή όχι μετά την υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη τα ενδεχόμενα οφέλη και κινδύνους για κάθε ασθενή ξεχωριστά.<u>Ηπατική βλάβη</u> Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, κυρίως τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT) αλλά και γ-γλουταμυλική τρανσφεράση (GGT) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Έχουν επίσης αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας χρήζουσας μεταμόσχευσης ήπατος και περιπτώσεις κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης. Σημεία ηπατικής βλάβης, στα οποία περιλαμβάνονται σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων ορού και αύξηση της ολικής χολερυθρίνης, έχουν παρατηρηθεί ακόμη και δέκα ημέρες μετά την πρώτη χορήγηση, και έχουν επίσης αναφερθεί μετά από παρατεταμένη χρήση. Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT 3πλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) ή μεγαλύτερες στο 8,0% των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg συγκριτικά με το 1,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυξήσεις 5πλάσιες του ULN παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν φινγκολιμόδη και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές δοκιμές, η φινγκολιμόδη διεκόπτετο εάν η αύξηση ήταν μεγαλύτερη από 5πλάσια του ULN. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών, γεγονός που υποδηλώνει αιτιολογική συσχέτιση με τη φινγκολιμόδη. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού επανήλθαν στις φυσιολογικές τιμές εντός περίπου 2 μηνών μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Η φινγκολιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή προϋπάρχουσα ηπατοπάθεια (Child-Pugh κατηγορία C) και δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). Εξαιτίας των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με ενεργό ιογενή ηπατίτιδα μέχρι την υποχώρησή της. Πρόσφατες (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μετρήσεις επιπέδων τρανσαμινασών και χολερυθρίνης πρέπει να είναι διαθέσιμες πριν την έναρξη της θεραπείας. Ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, οι ηπατικές τρανσαμινάσες και η χολερυθρίνη ορού πρέπει να ελέγχονται κατά τους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα έως 2 μήνες μετά την διακοπή του Gilenya. Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες υπερβαίνουν το 3 πλάσιο αλλά είναι κάτω από το 5 πλάσιο του ULN χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης ορού, πρέπει να καθιερώνεται συχνότερη παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει μετρήσεις της χολερυθρίνης ορού και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), ώστε να διαπιστώνονται πιθανές περαιτέρω αυξήσεις και να διακρίνεται πιθανή εναλλακτική αιτιολογία της ηπατικής δυσλειτουργίας. Εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες είναι τουλάχιστον 5 πλάσιες του ULN ή τουλάχιστον 3 πλάσιες του ULN σχετιζόμενες με οποιαδήποτε αύξηση της χολερυθρίνης ορού, το Gilenya πρέπει να διακόπτεται. Η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να συνεχίζεται. Εάν τα επίπεδα ορού επανέλθουν στο φυσιολογικό (συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης κατά την οποία εντοπίζεται εναλλακτική αιτία της ηπατικής δυσλειτουργίας), το Gilenya μπορεί να ξαναρχίσει επί τη βάσει μιας προσεκτικής αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον ασθενή. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ή ίκτερο και/ή σκουρόχρωμα ούρα, πρέπει να ελέγχονται άμεσα τα ηπατικά ένζυμα και η χολερυθρίνη και πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική δυσλειτουργία. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξαναρχίζει εκτός εάν μπορεί να στοιχειοθετηθεί μια εύλογη εναλλακτική αιτιολογία για τα σημεία και συμπτώματα της ηπατικής βλάβης. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν Gilenya, η χορήγηση του Gilenya πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου. <u>Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση</u> Στις προεγκριτικές κλινικές δοκιμές αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή υπέρταση και συνιστάται ειδική φροντίδα εάν χορηγείται Gilenya σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Σε κλινικές δοκιμές στη σκλήρυνση κατά πλάκας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg παρουσίασαν μέση αύξηση της συστολικής πίεσης κατά περίπου 3 mmHg, και της διαστολικής πίεσης κατά περίπου 1 mmHg, η οποία παρατηρήθηκε πρώτη φορά 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, και επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Στη διετή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν στο 6,5% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. <u>Επιδράσεις στο αναπνευστικό</u> Ελάσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV1) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με φινγκολιμόδη ξεκινώντας τον 1ο μήνα και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8). <u>Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας</u> Σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχουν αναφερθεί στη δόση των 0,5 mg σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν αιφνίδια έναρξη σοβαρής κεφαλαλγίας, ναυτία, έμετο, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, διαταραχές της όρασης και επιληπτική κρίση. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες νευρολογικές συνέπειες. Σε πιθανολογούμενο PRES, το Gilenya θα πρέπει να διακόπτεται. <u>Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες</u> Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της φινγκολιμόδης κατά τη μετάβαση ασθενών από θεραπεία με τεριφλουνομίδη, φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή αλεμτουζουμάμπη σε Gilenya. Κατά την μετάβαση των ασθενών από άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία σε Gilenya, πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψη ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας προκειμένου να αποφεύγονται πρόσθετες ανοσολογικές επιδράσεις ενώ ταυτόχρονα πρέπει να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (CBC) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (π.χ. κυτταροπενία). Το Gilenya μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά την διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης. Για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλυσης θα πρέπει να είναι ικανή για την επαναφορά του αιμοδιαγράμματος σε φυσιολογικά επίπεδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής αποβολής της ναταλιζουμάμπης, η αποβολή της συνήθως διαρκεί έως και 2-3 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας. Η τεριφλουνομίδη αποβάλλεται επίσης βραδέως από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής, η κάθαρση της τεριφλουνομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από αρκετούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται μια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής όπως αυτή ορίζεται στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της τεριφλουνομίδης ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή ως προς τις πιθανές ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις κατά την μετάβαση των ασθενών από ναταλιζουμάμπη ή τεριφλουνομίδη σε Gilenya. Η αλεμτουζουμάμπη ασκεί ισχυρές και παρατεταμένες ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Επειδή η πραγματική διάρκεια των δράσεων αυτών είναι άγνωστη, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Gilenya μετά την αλεμτουζουμάμπη εκτός

Για την πλήρη ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ πατήστε ΕΔΩ

1.ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ MAVENCLAD® 10 mg δισκία **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg κλαδριβίνης. Έκδοχα με γνωστή δράση Κάθε δισκίο περιέχει 64 mg σορβιτόλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Δισκίο. Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία διαμέτρου 8,5 mm, με χαραγμένη την ένδειξη "C" στη μία πλευρά και "10" στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το MAVENCLAD® ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υψηλά ενεργή υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με MAVENCLAD® πρέπει να αρχίσει και να επιβλέπεται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ΠΣ. Δοσολογία Η συνιστώμενη σωρευτική δόση του MAVENCLAD® είναι 3,5 mg/kg σωματικού βάρους για 2 έτη, χορηγούμενη ως 1 περίοδος θεραπείας των 1,75 mg/kg ανά έτος. Κάθε περίοδος θεραπείας αποτελείται από 2 εβδομάδες θεραπείας, μία στην αρχή του πρώτου μήνα και μία στην αρχή του δεύτερου μήνα του αντίστοιχου έτους θεραπείας. Κάθε εβδομάδα θεραπείας αποτελείται από 4 ή 5 ημέρες κατά τις οποίες ο ασθενής λαμβάνει 10 mg ή 20 mg (ένα ή δύο δισκία) ως εφάπαξ ημερήσια δόση, ανάλογα με το σωματικό βάρος. Για λεπτομέρειες, βλ. τους Πίνακες 1 και 2 παρακάτω. Μετά την ολοκλήρωση των 2 περιόδων θεραπείας, δεν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία με κλαδριβίνη κατά τα έτη 3 και 4. Η επανέναρξη της θεραπείας μετά το έτος 4 δεν έχει μελετηθεί. *Κριτήρια για την έναρξη και συνέχιση της θεραπείας* Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να είναι • φυσιολογικοί πριν την έναρξη του MAVENCLAD® κατά το έτος 1, • τουλάχιστον 800 κύτταρα/mm³ πριν την έναρξη του MAVENCLAD® κατά το έτος 2. Εάν είναι απαραίτητο, η περίοδος θεραπείας κατά το έτος 2 μπορεί να καθυστερήσει για έως και 6 μήνες για να επιτραπεί η ανάκαμψη των λεμφοκυττάρων. Εάν αυτή η ανάκαμψη χρειάζεται περισσότερο από 6 μήνες, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει MAVENCLAD® πλέον. *Κατανομή της δόσης* Η κατανομή της συνολικής δόσης στα 2 έτη θεραπείας δίνεται στον Πίνακα 1. Για ορισμένα εύρη σωματικού βάρους ο αριθμός των δισκίων μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των εβδομάδων θεραπείας. Η χρήση της κλαδριβίνης από στόματος σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg δεν έχει διερευνηθεί.

Πίνακας 1 Δόση MAVENCLAD® ανά εβδομάδα θεραπείας ανά σωματικό βάρος ασθενούς σε κάθε έτος θεραπείας

Εύρος σωματικού βάρους	Δόση σε mg (αριθμός δισκίων των 10 mg) ανά εβδομάδα θεραπείας	
kg	Εβδομάδα θεραπείας 1	Εβδομάδα θεραπείας 2
40 έως <50	40 mg (4 δισκία)	40 mg (4 δισκία)
50 έως <60	50 mg (5 δισκία)	50 mg (5 δισκία)
60 έως <70	60 mg (6 δισκία)	60 mg (6 δισκία)
70 έως <80	70 mg (7 δισκία)	70 mg (7 δισκία)
80 έως <90	80 mg (8 δισκία)	70 mg (7 δισκία)
90 έως <100	90 mg (9 δισκία)	80 mg (8 δισκία)
100 έως <110	100 mg (10 δισκία)	90 mg (9 δισκία)
110 και άνω	100 mg (10 δισκία)	100 mg (10 δισκία)

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει την κατανομή του συνολικού αριθμού των δισκίων ανά εβδομάδα θεραπείας κατά τις επιμέρους ημέρες. Συνιστάται οι ημερήσιες δόσεις κλαδριβίνης σε κάθε εβδομάδα θεραπείας να λαμβάνονται σε διαστήματα των 24 ωρών, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Εάν η ημερήσια δόση αποτελείται από δύο δισκία, και τα δύο δισκία λαμβάνονται μαζί ως μία δόση.

Πίνακας 2 Δισκία MAVENCLAD® των 10 mg ανά ημέρα εβδομάδας

Συνολικός αριθμός δισκίων ανά εβδομάδα	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4	Ημέρα 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Μια δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ο ασθενής το θυμηθεί, εντός της ίδιας ημέρας σύμφωνα με το πρόγραμμα θεραπείας. Μια δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί μαζί με την επόμενη προγραμματισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Σε περίπτωση που παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε την επόμενη ημέρα, και να παρατείνει τον αριθμό των ημερών στη συγκεκριμένη εβδομάδα θεραπείας. Εάν παραλειφθούν δύο διαδοχικές δόσεις, εφαρμόζεται ο ίδιος κανόνας, και ο αριθμός των ημερών στην εβδομάδα θεραπείας παρατείνεται κατά δύο ημέρες. *Ταυτόχρονη χρήση άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων* 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 ημερών χορήγησης κλαδριβίνης (βλ. παράγραφο 4.5). Ειδικοί πληθυσμοί *Νεφρική δυσλειτουργία* Δεν έχουν διεξαχθεί αποκλειστικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 60 έως 89 ml/min), δεν θεωρείται απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Συνεπώς, το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). *Ηπατική δυσλειτουργία* Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Αν και η σπουδαιότητα της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδριβίνης θεωρείται αμελητέα, υπό την απουσία δεδομένων, η χρήση του MAVENCLAD® δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >6). *Ηλικιωμένοι* Στις κλινικές μελέτες με από στόματος κλαδριβίνη στην ΠΣ, δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών· συνεπώς, δεν είναι γνωστό το εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από νεότερους ασθενείς. Απαιτείται προσοχή όταν το MAVENCLAD® χρησιμοποιείται σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή υψηλότερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας, συνοδών νόσων και άλλων φαρμακευτικών θεραπειών. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MAVENCLAD® σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης Το MAVENCLAD® προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με νερό, και καταπίνονται χωρίς να μασώνται. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Δεδομένου ότι τα δισκία είναι μη επικαλυμμένα, πρέπει να καταπίνονται αμέσως μόλις αφαιρεθούν από την κυψέλη και να μην αφήνονται εκτεθειμένα σε επιφάνειες ή να υποβάλλονται σε χειρισμό για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από το απαιτούμενο για τη λήψη της δόσης. Εάν ένα δισκίο αφεθεί σε μια επιφάνεια, ή εάν ένα σπασμένο ή θρυμματισμένο δισκίο απελευθερωθεί από την κυψέλη, η επιφάνεια πρέπει να πλυθεί διεξοδικά. Τα χέρια του ασθενούς πρέπει να είναι στεγνά κατά το χειρισμό των δισκίων και να πλένονται διεξοδικά μετά τη λήψη. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Λοίμωξη με τον ιό της

ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ενεργή χρόνια λοίμωξη (φυματίωση ή ηπατίτιδα). Έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λαμβάνουν επί του παρόντος ανοσοκατασταλτική ή μυελοκατασταλτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5). Ενεργή κακοήθεια. Μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min). Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Αιματολογική παρακολούθηση Ο τρόπος δράσης της κλαδριβίνης συνδέεται στενά με μια μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων. Η επίδραση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων είναι δοσοεξαρτώμενη. Μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων, στον αριθμό των ερυθρών, στον 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 αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναμένονται εάν η κλαδριβίνη χορηγηθεί πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αιματολογικό προφίλ (βλ. παράγραφο 4.5). 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, βλ. παράγραφο 4.2 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 (βλ. παράγραφο 4.3). Λανθάνουσες λοιμώξεις μπορεί να ενεργοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης ή της ηπατίτιδας. Συνεπώς, συνιστάται διαλογή των ασθενών για λανθάνουσες 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. Μια καθυστέρηση στην έναρξη της κλαδριβίνης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη μέχρι η 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 καθυστερεί για 4 έως 6 εβδομάδες για να μπορέσει να λάβει χώρα η πλήρης δράση του εμβολίου. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα αυξήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν 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 (βλ. παράγραφο 4.8). 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 καθυστέρηση του MAVENCLAD® μέχρι την κατάλληλη αντιμετώπιση της λοίμωξης. Περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν αναφερθεί για την παρεντερική κλαδριβίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για λευχαιμία τριχωτών 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® (συνήθως εντός 3 μηνών). Κακοήθειες Στις κλινικές μελέτες, συμβάντα κακοηθειών παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΠΣ με ενεργές κακοήθειες (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να διενεργείται ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν την έναρξη του MAVENCLAD® σε ασθενείς με προηγούμενη κακοήθεια. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD® να ακολουθούν τις τυπικές κατευθυντήριες οδηγίες προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο. Αντισύλληψη 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 ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6). 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 (βλ. παράγραφο 4.5). Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Μεταγγίσεις αίματος Σε ασθενείς που απαιτούν μετάγγιση αίματος, συνιστάται η ακτινοβόληση 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. Αλλαγή προς και από τη θεραπεία με κλαδριβίνη Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά ή ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ο τρόπος δράσης και η διάρκεια επίδρασης του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD®. Μια δυνητική πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα θα πρέπει επίσης να εξετάζεται όταν χρησιμοποιούνται τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα μετά τη θεραπεία με MAVENCLAD® (βλ. παράγραφο 4.5). 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 σπουδαιότητα της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδριβίνης θεωρείται αμελητέα, υπό την απουσία δεδομένων, η χρήση του MAVENCLAD® δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >6) (βλ. παράγραφο 4.2). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το MAVENCLAD® περιέχει υδροξυπροπυλοβεταδέξη, 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). 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 ημερών χορήγησης κλαδριβίνης. Ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα Η έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που επί του παρόντος λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική ή μυελοκατασταλτική θεραπεία με π.χ. μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη ή αζαθειοπρίνη, ή χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών λόγω του κινδύνου πρόσθετων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παράγραφο 4.3). Μπορεί να χορηγηθεί οξεία βραχυπρόθεσμη θεραπεία με συστηματικά 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.

Αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα Λόγω της επαγόμενης από την κλαδριβίνη μείωσης του αριθμού των λεμφοκυττάρων, μπορούν να αναμένονται πρόσθετες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν η κλαδριβίνη χορηγηθεί πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αιματολογικό προφίλ (π.χ. καρβαμαζεπίνη). Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων. Εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου ιού Η θεραπεία με MAVENCLAD® δεν θα πρέπει να αρχίζει εντός 4 έως 6 εβδομάδων μετά από εμβολιασμό με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου ιού λόγω του κινδύνου ενεργού λοίμωξης από το εμβόλιο. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου ιού 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. Ισχυροί αναστολείς μεταφορέων ENT1, CNT3 και BCRP Στο επίπεδο απορρόφησης της κλαδριβίνης, η μόνη διανοητή κλινικά σχετική οδός αλληλεπίδρασης φαίνεται να είναι η πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP ή ABCG2). Η αναστολή του BCRP στη γαστρεντερική οδό μπορεί να αυξήσει την από στόματος βιοδιαθεσιμότητα και τη συστημική έκθεση της κλαδριβίνης. Γνωστοί αναστολείς BCRP, οι οποίοι μπορεί να τροποποιήσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των υποστρωμάτων BCRP κατά 20% *in vivo,* περιλαμβάνουν την ελτρομβοπάγη. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η κλαδριβίνη είναι υπόστρωμα των εξισορροπητικών νουκλεοσιδικών (ENT1) και συγκεντρωτικών νουκλεοσιδικών (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 διλαζέπη, νιφεδιπίνη, νιμοδιπίνη, σιλοσταζόλη, σουλινδάκη ή ρεσερπίνη. Ωστόσο, οι καθαρές επιπτώσεις από την άποψη των ενδεχόμενων τροποποιήσεων της έκθεσης της κλαδριβίνης είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Παρ' ότι η κλινική σχέση τέτοιων αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη, η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων ENT1, CNT3 ή BCRP συνιστάται να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη διάρκειας 4 έως 5 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, πρέπει να εξεταστεί η επιλογή εναλλακτικών συγχορηγούμενων 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 υποχρεωτική δόση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αυτές τις ενώσεις, η χορήγηση σε απόσταση και η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς. Ισχυροί επαγωγείς μεταφορέων BCRP και P-gp Οι επιδράσεις ισχυρών επαγωγέων των μεταφορέων εκροής BCRP και P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) στη βιοδιαθεσιμότητα και διάθεση της κλαδριβίνης δεν έχουν μελετηθεί επίσημα. Μια πιθανή μείωση της έκθεσης στην κλαδριβίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν συγχορηγούνται ισχυροί επαγωγείς μεταφορέων BCRP (π.χ. κορτικοστεροειδή) ή P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό (St. John's Wort)). Ορμονικά αντισυλληπτικά Είναι επί του παρόντος άγνωστο εάν η κλαδριβίνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικά επιδρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών. Συνεπώς, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν 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 Γονιμότητα, 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 ενημερώνονται 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 αποκλείεται 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 επιδρώντα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν 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 μένουν 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, Συνεπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν 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. 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). Γονιμότητα Στους ποντικούς, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική λειτουργία των απογόνων. Ωστόσο, επιδράσεις στους όρχεις παρατηρήθηκαν στους ποντικούς και στους πιθήκους. 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 αποφύγουν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το MAVENCLAD® δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας 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 έρπης ζωστήρας. 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 συγκεντρωμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες στην ΠΣ στις οποίες από στόματος κλαδριβίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία στη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg. Η βάση δεδομένων ασφάλειας 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*

παρασιτώσεις Συχνές: Στοματικός έρπης, δερματικός έρπης ζωστήρας. Πολύ σπάνιες: Φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4).
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Λεμφοπενία. Συχνές: Μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων. *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* Συχνές: Εξάνθημα, αλωπεκία. Περιγραφή των επιλεγμένων 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 παροδική 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 (4,0% 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 ανακάμπτουν 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 (βλ. παράγραφο 4.2). *Κακοήθειες* Στις κλινικές μελέτες και στη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με σωρευτική δόση κλαδριβίνης από στόματος 3,5 mg/kg, συμβάντα κακοηθειών παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη (10 συμβάντα σε 3.414 ασθενείς-έτη [0,29 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη]) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (3 συμβάντα σε 2.022 ασθενείς-έτη [0,15 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη]) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χολαργός 155 62 Τηλέφωνο: 213 2040 000 Φαξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: www.eof.gr **4.9 Υπερδοσολογία** Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία υπερδοσολογίας με την από στόματος κλαδριβίνη. Η λεμφοπενία είναι γνωστό ότι είναι δοσοεξαρτώμενη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνιστάται ιδιαιτέρως στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε υπερδοσολογία κλαδριβίνης. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο σε υπερδοσολογία της κλαδριβίνης. Η θεραπεία αποτελείται από την προσεκτική παρατήρηση και την έναρξη των κατάλληλων υποστηρικτικών μέτρων. Ενδέχεται να χρειαστεί να εξεταστεί η διακοπή του MAVENCLAD®. Λόγω της ταχείας και εκτεταμένης ενδοκυτταρικής και ιστικής κατανομής, η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να αποβάλει την κλαδριβίνη σε σημαντικό βαθμό. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Υδροξυπροπυλοβεταδέξη (2-υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη) Σορβιτόλη Στεατικό μαγνήσιο **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 4 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Κυψέλη από προσανατολισμένο πολυαμίδιο (OPA)/αλουμίνιο (Al)/ πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) – αλουμίνιο (Al) σφραγισμένη σε χαρτονένια θήκη και στερεωμένη σε εξωτερικό κουτί ασφαλείας για παιδιά. Μεγέθη συσκευασίας του 1, 4, 5, 6, 7 ή 8 δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Ολλανδία **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/17/1212/001 EU/1/17/1212/002 EU/1/17/1212/003 EU/1/17/1212/004 EU/1/17/1212/005 EU/1/17/1212/006 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2017 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Φεβρουάριος 2021 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu. Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής

	MAVENCLAD 10mg/tab BTx1 TAB	MAVENCLAD 10mg/tab BTx4 TAB	MAVENCLAD 10mg/tab BTx6 TAB
Ενδεικτική Λιανική Τιμή	2042,56€	8071,68€	12709,43€

Merck

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

MAYZENT®
siponimod

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φουμαρικό οξύ σιπονιμόδης ισοδύναμο με 0,25 mg σιπονιμόδης. *Έκδοχο με γνωστή δράση* Κάθε δισκίο περιέχει 59,1 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,092 mg λεκιθίνη σόγιας. Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φουμαρικό οξύ σιπονιμόδης ισοδύναμο με 2 mg σιπονιμόδης. *Έκδοχο με γνωστή δράση* Κάθε δισκίο περιέχει 57,3 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,092 mg λεκιθύνη σόγιας. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Δισκίο ανοιχτού κόκκινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο, με λοξοτομημένα άκρα, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, διαμέτρου περίπου 6,1 mm με το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και το “T” στην άλλη πλευρά. Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Δισκίο ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο, με λοξοτομημένα άκρα, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, διαμέτρου περίπου 6,1 mm με το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και το “II” στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Mayzent ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΔΠΠΣ) με ενεργή νόσο η οποία τεκμηριώνεται από υποτροπές ή με χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι ενδεικτικά της φλεγμονώδους δραστηριότητας (βλ. παράγραφο 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να πραγματοποιούν γονοτυπικό προσδιορισμό για το CYP2C9 προκειμένου να προσδιοριστεί η κατηγορία μεταβολισμού του CYP2C9 στην οποία ανήκουν (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2). Η σιπονιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*3*3 (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*2*3 ή *1*3, η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 mg λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα (τέσσερα δισκία των 0,25 mg) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση συντήρησης της σιπονιμόδης σε όλους τους άλλους ασθενείς με γονότυπο CYP2C9 είναι 2 mg. Το Mayzent λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Δοσολογία *Έναρξη θεραπείας* Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με τη συσκευασία τιτλοποίησης που διαρκεί για 5 ημέρες. Η θεραπεία αρχίζει με 0,25 mg μία φορά την ημέρα τις ημέρες 1 και 2, και ακολουθούν δοσολογίες 0,5 mg μία φορά την ημέρα την ημέρα 3, 0,75 mg την ημέρα 4, και 1,25 mg την ημέρα 5, για να φτάσει ο ασθενής την συνταγογραφούμενη δόση συντήρησης της σιπονιμόδης που αρχίζει την ημέρα 6 (βλ. Πίνακα 1). Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ημερών της έναρξης της θεραπείας η συνιστώμενη ημερήσια δόση θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα το πρωί με ή χωρίς τροφή.

Πίνακας 1 Σχήμα τιτλοποίησης της δόσης έως τη δοσολογία συντήρησης

Τιτλοποίηση	Δόση τιτλοποίησης	Σχήμα τιτλοποίησης	Δόση
Ημέρα 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ
Ημέρα 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Ημέρα 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Ημέρα 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Ημέρα 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Ημέρα 6	2mg[1]	1 x 2 mg[1]	ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ

[1] Σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*2*3 ή *1*3, η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 mg λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα (4 x 0,25 mg) (βλ. παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 5.2). Επιπλέον έκθεση σε 0,25 mg την ημέρα 5 δεν θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενούς.

Δόση(εις) που έχει(ουν) παραληφθεί κατά την έναρξη της θεραπεία Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ημερών της θεραπείας, εάν παραληφθεί μία δόση τιτλοποίησης μιας ημέρας, η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει με μια νέα συσκευασία τιτλοποίησης. *Παράλειψη δόσης μετά την ημέρα 6* Εάν παραλειφθεί μία δόση, η συνταγογραφηθείσα δόση θα πρέπει να ληφθεί το επόμενο προγραμματισμένο διάστημα. Η επόμενη δόση δεν θα πρέπει να διπλασιαστεί. *Επανέναρξη της θεραπείας συντήρησης μετά από διακοπή της θεραπείας* Εάν η θεραπεία συντήρησης διακοπεί για 4 ή περισσότερες διαδοχικές ημερήσιες δόσεις, η σιπονιμόδη πρέπει να ξαναρχίσει με μια νέα συσκευασία τιτλοποίησης. Ειδικοί πληθυσμοί *Ηλικιωμένοι* Η σιπονιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Οι κλινικές μελέτες περιελάμβαναν ασθενείς ηλικίας έως 61 ετών. Η σιπονιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2). *Νεφρική δυσλειτουργία* Με βάση τις κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). *Ηπατική δυσλειτουργία* Η σιπονιμόδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόλο που δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιπονιμόδης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης Από στόματος χρήση. Η σιπονιμόδη λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. **4.3 Αντενδείξεις** - Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, ή στο φιστίκι, τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. - Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας. - Ιστορικό προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας ή κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας. - Ενεργές κακοήθειες. - Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh C). - Ασθενείς που κατά τους προηγούμενους 6 μήνες παρουσίασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (η οποία χρήζει ενδονοσοκομειακής νοσηλείας), ή καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III/IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA) (βλ. παράγραφο 4.4). - Ασθενείς με ιστορικό κολποκοιλιακού αποκλεισμού (AV) Mobitz τύπου II δευτέρου βαθμού, τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (AV), φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό ή σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, εφόσον δεν φέρουν βηματοδότη (βλ. παράγραφο 4.4). - Ασθενείς ομόζυγοι για τον γονότυπο CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (πτωχός μεταβολισμός). - Κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6) **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Λοιμώξεις *Κίνδυνος λοιμώξεων* Η βασική φαρμακοδυναμική δράση της σιπονιμόδης είναι η δοσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% των αρχικών τιμών. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη συσσώρευση των λεμφοκυττάρων στους λεμφικούς ιστούς (βλ. παράγραφο 5.1). Οι επιδράσεις της σιπονιμόδης στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο πρόσφατο πλήρες αιμοδιάγραμμα (CBC) (δηλ. εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά από τη διακοπή της προηγούμενης θεραπείας). Συνιστώνται επίσης περιοδικές μετρήσεις των CBC κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9$/l, εάν επιβεβαιωθεί, θα πρέπει να οδηγήσει σε μείωση της δόσης σε 1 mg, επειδή στις κλινικές μελέτες η δόση της σιπονιμόδης μειώθηκε στους ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9$/l. Επιβεβαιωμένος απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9$/l σε ασθενή που λαμβάνει ήδη σιπονιμόδη 1 mg θα πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη μέχρι να επιτευχθεί επίπεδο $0,6 \times 10^9$/l στο οποίο μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της σιπονιμόδης. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει στους ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη μέχρι την υποχώρησή της. Επειδή οι παρατεταμένες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως οι επιδράσεις στη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων, μπορεί να εμμείνουν για έως και 3 έως 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, η επαγρύπνηση για τη λοίμωξη θα πρέπει να συνεχίζεται σε όλο αυτό το διάστημα (βλέπε παράγραφο «Διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη» παρακάτω). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναφέρουν τα συμπτώματα λοίμωξης αμέσως στον ιατρό τους. Σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με σιπονιμόδη εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη. Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (CM) με την σιπονιμόδη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας με έναν άλλο τροποποιητή του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P). Οι ασθενείς με συμπτώματα και σημεία που παραπέμπουν σε κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα θα πρέπει να υποβάλλονται σε άμεση διαγνωστική αξιολόγηση. Η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Εάν διαγνωστεί κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) με τη σιπονιμόδη στο πρόγραμμα ανάπτυξης. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί με έναν άλλο τροποποιητή του υποδοχέα της S1P. Οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία (MRI) που μπορεί να είναι δηλωτικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Εάν υπάρχει υποψία για PML, η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλειστεί η PML. Στο πρόγραμμα ανάπτυξης της σιπονιμόδης έχουν αναφερθεί περιστατικά ερπητικής ιογενούς λοίμωξης (συμπεριλαμβανομένου ενός περιστατικού επανενεργοποίησης της λοίμωξης από ιό ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα [VZV], η οποία οδήγησε σε μηνιγγίτιδα από ιό ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα) Οι ασθενείς χωρίς επιβεβαιωμένο από ιατρό ιστορικό ανεμευλογιάς ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους κύκλου εμβολιασμού κατά του VZV θα πρέπει να εξετάζονται για αντισώματα έναντι του VZV πριν από την έναρξη της σιπονιμόδης (βλέπε παράγραφο «Εμβολιασμός» παρακάτω). *Εμβολιασμός* Συνιστάται πλήρης κύκλος εμβολιασμού με εμβόλιο κατά της ανεμευλογιάς για τους αρνητικούς στο αντίσωμα ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη, μετά τον οποίο η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερεί για 1 μήνα προκειμένου να επιτραπεί η επίτευξη της πλήρους επίδρασης του εμβολιασμού (βλ. παράγραφο 4.8). Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν σιπονιμόδη και για 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί εάν χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη. Συνιστάται η διακοπή της θεραπείας 1 εβδομάδα πριν από τον προγραμματισμένο εμβολιασμό και έως 4 εβδομάδες μετά. Όταν διακόπτεται η σιπονιμόδη για να γίνει εμβολιασμός, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα επανεμφάνισης της ενεργότητας της νόσου (βλ. παρακάτω παράγραφο «Διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη»). *Συγχορηγούμενη θεραπεία με αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες* Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών) θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή λόγω του κινδύνου πρόσθετων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια μίας τέτοιας θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Οίδημα της ωχράς κηλίδας Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς συμπτώματα όρασης αναφέρθηκε συχνότερα με την σιπονιμόδη (1,8%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (0,2%) στην κλινική μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των περιστατικών σημειώθηκαν εντός των πρώτων 3-4 μηνών της θεραπείας. Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική αξιολόγηση 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Καθώς περιστατικά οιδήματος της ωχράς κηλίδας έχουν επίσης σημειωθεί κατά τη διάρκεια πιο μακρόχρονης θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν διαταραχές της όρασης ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη και συνιστάται η αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας. Η θεραπεία με σιπονιμόδη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας εως ότου αυτό αποδράμει. Η σιπονιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ραγοειδίτιδας ή υποκείμενης/συνυπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι συγκεκριμένοι ασθενείς να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη προκειμένου να εντοπιστεί το οίδημα της ωχράς κηλίδας. Η συνέχιση της θεραπείας με σιπονιμόδη σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται η διακοπή της σιπονιμόδης, αν ο ασθενής εμφανίσει οίδημα της ωχράς κηλίδας. Η απόφαση για επανέναρξη ή μη της θεραπείας με σιπονιμόδη μετά την αποδρομή θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους για τον κάθε ασθενή. Βραδυαρρυθμία *Μείωση του καρδιακού ρυθμού* Η έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη έχει ως αποτέλεσμα την παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1), και επομένως κατά την έναρξη της θεραπείας εφαρμόζεται σχήμα τιτλοποίησης έως την επίτευξη της δόσης συντήρησης την ημέρα 6 (βλ. παράγραφο 4.2). Μετά την πρώτη δόση τιτλοποίησης και σε διάστημα μίας ώρας αρχίζει να εμφανίζεται η μείωση του καρδιακού ρυθμού, η οποία μεγιστοποιείται την ημέρα 1 μέσα σε περίπου 3 έως 4 ώρες. Με τη συνέχιση της προς τα πάνω τιτλοποίησης, τις επόμενες ημέρες παρατηρούνται περαιτέρω μειώσεις στον καρδιακό ρυθμό, με τη μέγιστη μείωση από την ημέρα 1 (αρχική εκτίμηση) να παρατηρείται την ημέρα 5 έως 6. Η υψηλότερη ημερήσια μετα-δοσολογική μείωση της απόλυτης ωριαίας μέσης τιμής του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται την ημέρα 1, με τον σφυγμό να μειώνεται κατά μέσο όρο 5 έως 6 παλμούς ανά λεπτό (bpm). Οι μετα-δοσολογικές μειώσεις κατά τις επόμενες ημέρες είναι μικρότερες. Με συνέχιση της χορήγησης, ο καρδιακός ρυθμός αρχίζει να αυξάνεται μετά την ημέρα 6 και φτάνει στα επίπεδα του εικονικού φαρμάκου εντός 10 ημερών από την έναρξη της θεραπείας. Καρδιακοί ρυθμοί κάτω των 40 bpm παρατηρήθηκαν σπάνια. Οι ασθενείς που εμφάνισαν βραδυκαρδία ήταν γενικά ασυμπτωματικοί. Λίγοι ασθενείς παρουσίασαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα που περιελάμβαναν ζάλη και μη-καρδιακό θωρακικό άλγος, τα οποία υποχώρησαν εντός 24 ωρών χωρίς παρέμβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν είναι απαραίτητο, η μείωση του καρδιακού ρυθμού που προκαλείται από τη σιπονιμόδη μπορεί να αναστραφεί με παρεντερική χορήγηση ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. *Κολποκοιλιακή αγωγιμότητα* Η έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη έχει σχετιστεί με παροδική επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας που ακολουθεί παρόμοιο χρονικό μοτίβο με την παρατηρηθείσα μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της δόσης. Η επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας εκδηλώθηκε στις περισσότερες περιπτώσεις ως κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός πρώτου βαθμού (παράταση του διαστήματος PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα). Στις κλινικές μελέτες, κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου βαθμού, συνήθως Mobitz τύπου I (Wenckebach), έχει παρατηρηθεί σε λιγότερο από το 1,7% των ασθενών κατά τη στιγμή της έναρξης της θεραπείας. Οι διαταραχές της αγωγιμότητας ήταν τυπικά παροδικές, ασυμπτωματικές, απέδραμαν εντός 24 ωρών και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας. *Σύσταση έναρξης της θεραπείας σε ασθενείς με ορισμένες προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις* Ως προφυλακτικό μέτρο, οι ασθενείς με τις ακόλουθες καρδιακές παθήσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών μετά την πρώτη δόση της σιπονιμόδης για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας (βλ. επίσης παράγραφο 4.3): - φλεβοκομβική βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός <55 bpm), - ιστορικό ΚΚ αποκλεισμού πρώτου- ή δεύτερου-βαθμού [Mobitz τύπου I], - ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή - ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (ασθενείς με τάξη NYHA I και III. Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πριν από τη χορήγηση της δόσης και στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Σε περίπτωση εμφάνισης μετα-δοσολογικής βραδυαρρυθμίας ή σχετιζόμενων με την αγωγιμότητα συμπτωμάτων ή εάν το μετα-δοσολογικό ΗΚΓ στις 6 ώρες εμφανίζει νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή QTc ≥500 msec, θα πρέπει να αρχίζει η κατάλληλη αγωγή και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα/ευρήματα. Αν απαιτείται φαρμακολογική θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νύχτας και η 6ωρη παρακολούθηση πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά τη δεύτερη δόση. Εξαιτίας του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του καρδιακού ρυθμού ή σημαντικής βραδυκαρδίας, η σιπονιμόδη **δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται** σε ασθενείς με: - ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή υποτροπιαζόντων συγκοπτικών επεισοδίων, - μη ελεγχόμενη υπέρταση, ή - σοβαρή μη θεραπευόμενη υπνική άπνοια. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερσκελίζουν τους πιθανούς κινδύνους και θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να προσδιοριστεί η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης. Μια ενδελεχής μελέτη του διαστήματος QT έδειξε μη σημαντική άμεση επίδραση στην παράταση του διαστήματος QT και η σιπονιμόδη δεν συσχετίζεται με δυνατότητα αρρυθμιογένεσης σχετιζόμενη με την παράταση του διαστήματος QT. Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο καρδιακό ρυθμό και έμμεση παράταση του διαστήματος QT κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης. Η σιπονιμόδη δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc >500 msec) ή σε ασθενείς υπό αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT. Εάν η θεραπεία με σιπονιμόδη εξετάζεται ως ενδεχόμενο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική παράταση του διαστήματος QT ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT με γνωστές αρρυθμιογόνες ιδιότητες, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να καθοριστεί η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας. Η σιπονιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξης Ia και τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades des pointes) σε ασθενείς με βραδυκαρδία. Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας οδηγεί σε μειωμένο καρδιακό ρυθμό, η σιπονιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) ή άλλες ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. ιβαμπραδίνη ή διγοξίνη) καθώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν μελετήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν σιπονιμόδη σε κλινικές μελέτες. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των ουσιών κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας μπορεί να σχετίζεται με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό. Εξαιτίας της πιθανής πρόσθετης επίδρασης στον καρδιακό ρυθμό, η θεραπεία με σιπονιμόδη δεν θα πρέπει γενικά να αρχίζει σε ασθενείς που ακολουθούν ταυτόχρονα θεραπεία με αυτές τις ουσίες (βλ. παράγραφο 4.5). Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία με σιπονιμόδη πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο ταυτόχρονης θεραπείας με μία από τις παραπάνω ουσίες κατά την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου αναφορικά με την αλλαγή της θεραπείας σε ένα φαρμακευτικό προϊόν που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό ή για την κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι βραδυαρρυθμικές επιδράσεις είναι εντονότερες όταν η σιπονιμόδη προστίθεται σε θεραπεία με βήτα-αποκλειστή. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση βήτα αποκλειστή, ο καρδιακός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας θα πρέπει να εξετάζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν ο καρδιακός ρυθμός σε ηρεμία είναι >50 bpm υπό χρόνια θεραπεία με βήτα- αποκλειστή, η χορήγηση της σιπονιμόδης μπορεί να αρχίσει. Εάν ο καρδιακός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας είναι ≤50 bpm, τότε η θεραπεία με βήτα-αποκλειστή θα πρέπει να διακοπεί μέχρι ο αρχικός καρδιακός ρυθμός να γίνει >50 bpm. Στη συνέχεια, μπορεί να αρχίσει η θεραπεία με σιπονιμόδη και η θεραπεία με τον βήτα αποκλειστή μπορεί να ξαναξεκινήσει αφού η σιπονιμόδη έχει τιτλοποιηθεί προς τα πάνω μέχρι τη δόση-στόχο συντήρησης (βλέπε παράγραφο 4.5). Ηπατική λειτουργία Τα πρόσφατα επίπεδα των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης (δηλ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) θα πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη. Στην κλινική μελέτη φάσης III, παρατηρήθηκαν επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) τριπλάσια του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) στο 5,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με σιπονιμόδη 2 mg συγκριτικά με το 1,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες η θεραπεία διακοπτόταν εάν η αύξηση ξεπερνούσε τον τριπλασιασμό και ο ασθενής εμφάνιζε συμπτώματα σχετιζόμενα με την ηπατική λειτουργία ή εάν η αύξηση ξεπερνούσε τον πενταπλασιασμό. Στην μελέτη φάσης III, 1% όλων των διακοπών πληρούσε ένα από αυτά τα κριτήρια. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα δηλωτικά ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο των ηπατικών ενζύμων και η σιπονιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική βλάβη. Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν έχει προσδιοριστεί ή όχι άλλο αίτιο ηπατικής βλάβης και από τα οφέλη της επανέναρξης της θεραπείας για τον ασθενή έναντι των κινδύνων επανεμφάνισης ηπατικής δυσλειτουργίας. Παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων τιμών στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν σιπονιμόδη, η χορήγηση της σιπονιμόδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου. Δερματικά νεοπλάσματα Στη μελέτη A2304, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ήταν το συχνότερο νεόπλασμα και αναφερόταν με παρόμοια επίπτωση στις ομάδες της σιπονιμόδης 2 mg (1,01%, 12 ασθενείς) και του εικονικού φαρμάκου (1,23%, 7 ασθενείς). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί επιπλέον περιπτώσεις σε ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη με πιο μακρόχρονη έκθεση (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί και άλλες δερματικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος, σε ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη και σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με άλλο τροποποιητή του S1P. Συνιστάται δερματολογική εξέταση για όλους τους ασθενείς κατά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ανά 6 έως 12 μήνες λαμβάνοντας υπόψη την κλινική αξιολόγηση. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να αναφέρουν άμεσα στον ιατρό τους οποιεσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία χωρίς προστασία. Οι ασθενείς αυτοί δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV-B ή φωτοχημειοθεραπεία-PUVA. Μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα/σημεία Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με έναν άλλο τροποποιητή του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P). Τέτοια συμβάντα δεν έχουν αναφερθεί με την σιπονιμόδη στο πρόγραμμα ανάπτυξης. Ωστόσο, σε περίπτωση που ένας ασθενής υπό θεραπεία με σιπονιμόδη αναπτύξει οποιαδήποτε μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα/σημεία (π.χ. γνωσιακές διαταραχές, συμπεριφορικές αλλαγές, φλοιώδεις διαταραχές της όρασης ή οποιαδήποτε άλλα νευρολογικά φλοιώδη συμπτώματα/σημεία ή οποιοδήποτε σύμπτωμα/σημείο δηλωτικό αύξησης της ενδοκρανιακής πίεσης) ή επιταχυνόμενη νευρολογική επιδείνωση, θα πρέπει να προγραμματιστεί άμεσα πλήρης κλινική και νευρολογική εξέταση και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες Όταν γίνεται αλλαγή από άλλες νοσοτροποποιητικές θεραπείες, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ώστε να αποφεύγεται η αθροιστική ανοσολογική δράση και συγχρόνως να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται ο έλεγχος του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων (CBC) πριν από την έναρξη της σιπονιμόδης προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (π.χ. κυτταροπενία) έχουν αποδράμει. Λόγω των χαρακτηριστικών και της διάρκειας των ανοσοκατασταλτικών δράσεων της αλεμτουζουμάμπης που περιγράφονται στις πληροφορίες του προϊόντος, δεν συνίσταται η έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη μετά την αλεμτουζουμάμπη. Η σιπονιμόδη μπορεί γενικά να αρχίσει αμέσως μετά τη διακοπή της βήτα-ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης. Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή υπέρταση αποκλείονταν από τις κλινικές μελέτες και συνιστάται ειδική προσοχή εάν ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη. Η υπέρταση αναφερόταν συχνότερα στους ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη (12,6%) σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγείτο εικονικό φάρμακο (9,0%) στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ. Η θεραπεία με σιπονιμόδη οδήγησε σε αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης η οποία εμφανίστηκε νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας, έφτασε την μέγιστη επίδραση μετά από θεραπεία περίπου 6 μηνών (συστολική 3 mmHg, διαστολική 1,2 mmHg) και παρέμεινε σταθερή στη συνέχεια. Η επίδραση ενέμεινε για όσο διάστημα συνεχιζόταν η θεραπεία. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη. CYP2C9 γονότυπος Πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη, οι ασθενείς θα πρέπει να υπόκεινται σε γονοτύπηση για το CYP2C9 προκειμένου να προσδιοριστεί η κατάσταση μεταβολισμού του CYP2C9 (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς που είναι ομόζυγοι για CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 γονότυπος: περίπου 0,3 έως 0,4% του πληθυσμού) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη. Η χρήση της σιπονιμόδης σε αυτούς τους ασθενείς οδηγεί σε σημαντικά αυξημένα επίπεδα σιπονιμόδης στο πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 mg την ημέρα σε ασθενείς με CYP2C9*2*3 γονότυπο (1,4-1,7% του πληθυσμού) και σε ασθενείς με *1*3 γονότυπο (9-12% του πληθυσμού) προκειμένου να αποφευχθεί η αυξημένη έκθεση στη σιπονιμόδη (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία Εξαιτίας το κινδύνου για το έμβρυο, η σιπονιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική

Για την πλήρη ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟς πατήστε ΕΔΩ

MAYZENT®
siponimod

Η ΠΡΩΤΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΔΠΠΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΗ ΝΟΣΟ.[1,2,3]

1. Mayzent Summary of Product Characteristics. Last updated: 07-Jan-2021. Accessed: 1-Jul-2021
2. Kappos L. et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018;391(10127):1263-1273
3. Boyko A., et al., Mult Scler Relat Disord. 2021 May;50:102778

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Π.Χ.Π.

Ν.Τ.: MAYZENT F.C.TAB 0.25MG/TAB 120 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1116,46€, MAYZENT F.C.TAB 0.25MG/TAB Συσκευασία τιτλοποίησης: 12 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 117,31€, MAYZENT F.C.TAB 2MG/TAB 28 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1419,18€

Λ.Τ.: MAYZENT F.C.TAB 0.25MG/TAB 120 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1382,05€, MAYZENT F.C.TAB 0.25MG/TAB Συσκευασία τιτλοποίησης: 12 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 165,79€, MAYZENT F.C.TAB 2MG/TAB 28 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1735,87€

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

MAY_ADV001_Jul_2021 GR2107285295

NOVARTIS

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

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
12ο χλμ. Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης-Ν. Μουδανιών
57 001 Θέρμη, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 28 28 812

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

MERCK

ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΑΣ* ΜΕ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΠΣ

MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

- **Έλεγχος της νόσου† πέραν της περιόδου χορήγησης θεραπείας**[1-3]
- **Ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος‡ μετά την περίοδο χορήγησης θεραπείας**[1,2]
- **Χαμηλότερη απαίτηση παρακολούθησης§ συγκριτικά με όλα τα μέχρι σήμερα εγκεκριμένα DMD υψηλής αποτελεσματικότητας, σε ένα ορίζοντα 4 ετών**[3-9]

MAVENCLAD®
cladribine tablets

Strong. Sustained. Simple.¶

* Το MAVENCLAD ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υψηλά ενεργή υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά[3]

† Ο έλεγχος της νόσου παραπέμπει στο 75.6% των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών, χωρίς χορήγηση επιπλέον θεραπείας τα έτη 3 και 4[2]
Αναμένεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν σε φυσιολογικά επίπεδα λεμφοκυττάρων ή λεμφοπενία Βαθμού 1, μέσα σε διάστημα 9 μηνών[3]

§ Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία- επιβεβαιωμένα την ημερομηνία δημιουργίας του παρόντος -Ιούνιος 2021.
Μέγιστη χορήγηση 20 ημερών, από του στόματος θεραπεία, τα δύο πρώτα έτη, χωρίς επιπλέον χορήγηση θεραπείας τα επόμενα 2 έτη.

Βιβλιογραφία: 1. Comi G et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:168-174. **2.** Giovannoni G et al. Mult Scler. 2018;24(12):1594-1604. **3.** MAVENCLAD SmPC. **4.** Lemtrada® SmPC. **5.** Tecfidera® SmPC. **6.** Gilenya® SmPC **7.** Tysabri® SmPC. **8.** Ocrevus® SmPC. **9.** Aubagio® SmPC.

Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.
Ενδεικτική Λιανική Τιμή: MAVENCLAD 10mg/tab BTx1 TAB 2042,56€, MAVENCLAD 10mg/tab BTx4 TAB 8071,68€, MAVENCLAD 10mg/tab BTx6 TAB 12709,43€

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος στη σελίδα 128.
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Merck.

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

GC-MAV-00067 | Ιούλιος 2021