



8<sup>o</sup>

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας

Υβριδική Διεξαγωγή 

**16-19**

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2021

**Θεσσαλονίκη**

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ MAKEDONIA PALACE



**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 υποτροπιών, 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.<sup>1</sup>

RRMS=υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση.

1/ημέρα

**AUBAGIO®**  
(teriflunomide) 14mg 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](http://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](http://www.sanofi.gr)

## 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 καλωσορίζει στο **8<sup>ο</sup> 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:	<b>Ιωάννης Ηλιόπουλος</b>
Αντιπρόεδροι:	<b>Lesley Probert</b>
Γραμματέα-Ταμίας:	<b>Νικόλαος Γρηγοριάδης</b>
Μέλη:	<b>Κωνσταντίνος Βουμβουράκης Δόμνα Καραγωγέως Γεώργιος Κόλλιας Παναγιώτης Παπαθανασόπουλος Συγκλητή-Ερριέττα Πελίδου Πασχάλης Σιδεράς Κωνσταντίνος Σταματόπουλος Γεώργιος Χατζηγεωργίου</b>

## Επιστημονική Επιτροπή

### Δ.Σ. ΕΛΛ.Α.ΝΑ. και οι κ. κ.:

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

## Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας



[www.helani.gr](http://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 φινγκολιμόδη

**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 aqr4-igg αντισώματα: παρουσίαση περιστατικού

**Π. Δεβράνης**, Α' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Πέμπτη 16 Δεκεμβρίου 2021



**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**

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

**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 Πανελληνίας Ομοσπονδίας Ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκα

**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: **N. Γρηγοριάδης, I. Ηλιόπουλος**

Innovation in multiple sclerosis: the MS digital twin

**T. Ziemssen**

e-Health and multiple sclerosis

**K. Schmierer**

Ο ψηφιακός μετασχηματισμός στον τομέα της πολλαπλής σκλήρυνσης: δίκτυα στην Ελλάδα

**E. Θηραΐος**

**Παρασκευή 17 Δεκεμβρίου 2021**

**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 ΝΜΟ. 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 rituximab

**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

**Μ.Α. 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. Μποστantzοπούλου**

Ανοσογήρανση και πολλαπλή σκλήρυνση  
**Ν. Φάκας**

Alzheimer's disease: a neuro-immunologic viewpoint  
**T. Ben Hur**

Ανοσολογία v. Parkinson  
**Γ. Ξηρομερήσιου**

**13:30-14:30 ΣΥΜΠΟΣΙΟ 6 / SYMPOSIUM 6**

**ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

Προεδρείο: **Ε. Κουτσοράκη, 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*

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.<sup>\*1</sup>, Sgodzai M.<sup>\*1</sup>, Motte J.<sup>1</sup>, Blusch A.<sup>1</sup>, Grüter T.<sup>1</sup>,  
Pedreiturria X.<sup>1</sup>, Fischer D.<sup>2</sup>, Schneider-Gold C.<sup>1</sup>, Reinacher-Schick A.<sup>3</sup>,  
Tannapfel A.<sup>4</sup>, Yoom M.<sup>5</sup>, Gold R.<sup>1</sup>, **Pitarokoili K.**<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, <sup>2</sup>Department of Cell Physiology, Faculty of Biology and Biotechnology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, <sup>3</sup>Department of Oncology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, <sup>4</sup>Institute of Pathology, Ruhr University, Bochum, Germany, <sup>5</sup>Department of Neurology, Evangelisches 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.<sup>1</sup>, Blush A.<sup>1</sup>, Sgodzai M.<sup>1</sup>, Pedreiturria X.<sup>1</sup>, Gisevius B.<sup>1</sup>,  
Haghikia A.<sup>1,2</sup>, Motte J.<sup>1</sup>, Gold R.<sup>1</sup>, **Pitarokoili K.**<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, <sup>2</sup>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.**<sup>1</sup>, 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**

**Χατζηγαγαίου Μ.**<sup>1</sup>, Κρασιάς Γ.<sup>2</sup>, Χριστοδούλου Χ.<sup>2</sup>, Παντζαρής Μ.<sup>1</sup>, Λαμπριανίδη Α.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Νευροανοσολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος, <sup>2</sup>Τμήμα Μοριακής Ιολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

**P10** **Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ TRL2 ΚΙΝΑΣΗΣ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΡΥΘΜΙΖΕΙ ΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ CLAUDIN-5 ΠΡΟΑΓΟΝΤΑΣ ΤΗ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ**

**Νάνου Α.**<sup>1</sup>, Μπουρμπούλη Μ.<sup>1</sup>, Vetrano S.<sup>2</sup>, Schaeper U.<sup>3</sup>, Ley S.<sup>4</sup>, Κόλλιας Γ.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγκ», Αθήνα, Ελλάδα, <sup>2</sup>Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy, <sup>3</sup>Silence Therapeutics GmbH, Berlin, Germany, <sup>4</sup>The Francis Crick Institute, London, UK, <sup>5</sup>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.**<sup>1</sup>, Ρουφαγάλας Η.<sup>1</sup>, Πολιτοπούλου Κ.<sup>1</sup>, Tesi R.<sup>2</sup>, Barnum C.<sup>2</sup>, Κυραργύρη Β.<sup>1</sup>, Probert L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα, <sup>2</sup>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.**<sup>1</sup>, **Γκοτζαμάνης Β.**<sup>1</sup>, Οικονομίδου Χ.<sup>2</sup>, Καρδιάκου Α.<sup>1</sup>, Ακάλεστος Α.<sup>3</sup>, Χαριτάκη Ι.<sup>4</sup>, Πετρίδου Ι.<sup>2</sup>, Σκαγιακού Ν.<sup>2</sup>, Σφήκας Ε.<sup>1</sup>, Τζαβέλλα Δ.<sup>1</sup>, Τσιμπονάκης Α.<sup>1</sup>, Τέρπος Ε.<sup>4</sup>, Φάκας Ν.<sup>1</sup>

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

**P24 THE ROLE OF NICOTINAMIDE IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM RE/ MYELINATION****Kaplanis I.**<sup>1,2</sup>, Ktena N.<sup>1,2</sup>, Savvaki M.<sup>1,2</sup>, Karagozeos D.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>FORTH/IMBB, Heraklion, Greece, <sup>2</sup>School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece**P25 ΑΝΟΣΟΠΡΟΦΙΛ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ****Γουζούασης Β.**<sup>1,4</sup>, Ευαγγελοπούλου Ε.<sup>2</sup>, Καμπάς Κ.<sup>1</sup>,Δημητρακοπούλου Λ.<sup>3</sup>, Καραθανάσης Δ.<sup>2</sup>, Δαγκωνάκη Α.<sup>1</sup>,Τσουκαλά Ε.<sup>1</sup>, Γιαννακάκης Α.<sup>4</sup>, Ηλιόπουλος Ι.<sup>5</sup>, Γρηγοριάδης Ν.<sup>6</sup>,Κυλιντηρέας Κ.<sup>2</sup>, Κόλλιας Γ.<sup>7</sup>, Πρόμπερτ Λ.<sup>1</sup><sup>1</sup>Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, <sup>2</sup>Τμήμα Νευρολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, <sup>3</sup>Τμήμα Ανοσολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Λαϊκό, <sup>4</sup>Τμήμα Μοριακής Βιολογίας & Γενετικής ΔΠΘ, <sup>5</sup>Τμήμα Νευρολογίας ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, <sup>6</sup>Μονάδα Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, <sup>7</sup>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?

**Ο. Einstein**

The role of oligodendrocyte gap junctions in neuroinflammation

**Κ. Kleopa**



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

**Σάββατο 18 Δεκεμβρίου 2021**

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 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ 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	<b>ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM</b>
14:00-15:00	<p>(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 25)</p> <p><b>Ελαφρύ γεύμα</b></p> <p style="text-align: right;"><b>ΑΙΘΟΥΣΑ ΕΡΑΤΩ</b></p>
14:00-15:00	<b>MEET THE EXPERT</b>
14:30-15:30	<p>(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 26)</p> <p><b>ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ</b>          Προεδρείο: <b>Β. Γιαντζή, Α. Τερζούδη</b></p> <p><b>P28 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΣΥΜΜΕΤΡΗΣ ΑΙΣΘΗΤΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΟΞΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΕΩΣ</b>  <b>Μακρή Ε.<sup>1</sup></b>, Κιαμελίδης Σ.<sup>1</sup>, Τερζούδη Α.<sup>1</sup>, Βαδικόλιας Κ.<sup>1</sup>, Τσίπτσιος Δ.<sup>1</sup>, Μαυράκη Ε.<sup>1</sup>, Φωτιάδου Α.<sup>1</sup>, Τσαλκίδης Δ.<sup>1</sup>, Μεταξάς Ν.<sup>1</sup>, Οσμάντσα Α.<sup>1</sup>, Μητρούλης Ι.<sup>2</sup>, Σκένδρος Π.<sup>2</sup>, Παπαγόρας Χ.<sup>2</sup>, Ηλιόπουλος Ι.<sup>1</sup>  <sup>1</sup>Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, <sup>2</sup>Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης</p> <p><b>P30 ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΥΡΩΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΑΞΟΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΟ ΕΝΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ</b>  <b>Βακράκου Α.<sup>1</sup></b>, Τζάρτος Ι.<sup>2</sup>, Στρατάκη Ε.<sup>1</sup>, Μπουφίδου Φ.<sup>1</sup>, Δήμου Ε.<sup>3</sup>, Πυργελής Ε.<sup>1</sup>, Κωνσταντινίδης Β.<sup>1</sup>, Παρασκευάς Γ.<sup>2</sup>, Καπάκη Ε.<sup>1</sup>  <sup>1</sup>Α' Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Αιγινήτειο, <sup>2</sup>Β' Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Αττικό, <sup>3</sup>Νευροδιαγνωστική Τζάρτος, Αθήνα</p> <p><b>P31 ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ ΤΟΥ ΚΝΣ ΑΠΟ ΤΑ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΑ ΜΕ ΜΑΝΝΑΝΗ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΩΝ Ly6Chi ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ</b>  <b>Δαγκωνάκη Α.<sup>1</sup></b>, Αυλωνίτη Μ.<sup>1</sup>, Τσέλιος Θ.<sup>2</sup>, Ανδρούτσου Μ.<sup>3</sup>, Πρόμπερτ Λ.<sup>1</sup>  <sup>1</sup>Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, <sup>2</sup>Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, <sup>3</sup>Βιανέξ ΑΕ</p> <p><b>P32 ΓΛΩΣΣΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΕΚΤΙΚΗ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΗ ΜΝΗΜΗ (ΛΒΜ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΣ)</b>  <b>Γρηγοριάδης Π.<sup>1</sup></b>, Μπακιρτζής Χ.<sup>2</sup>, Ντελή Έ.<sup>2</sup>, Σταυρακάκη Σ.<sup>3</sup>  <sup>1</sup>Τμήμα Γερμανικής Γλώσσας και Φιλολογίας, Φιλοσοφική Σχολή ΑΠΘ, <sup>2</sup>Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, <sup>3</sup>Τμήμα Ιταλικής Γλώσσας και Φιλολογίας, Φιλοσοφική Σχολή ΑΠΘ</p>

- P34** **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ SARS-COV-2 ΛΟΙΜΩΞΗ: ΣΕΙΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΓΝΘ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ**  
**Σαμαρά Ε.**, Λιάππση Ε., Καραλής Φ., Δερετζή Γ.  
*Νευρολογική 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., Τιμπικτσιόγλου 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.<sup>1,2</sup>, Δανδουλάκη Μ.<sup>1</sup>, Mantegazza R.<sup>3</sup>, Andreetta F.<sup>3</sup>, Furlan R.<sup>4</sup>, Lindstrom J.<sup>5</sup>, Ζησιμοπούλου Π.<sup>6</sup>, Χρόνη Ε.<sup>7</sup>, Κοκότης Π.<sup>8</sup>, Αναγνώστου Ε.<sup>8</sup>, Τζανετάκος Δ.<sup>8</sup>, Μπρέζα Μ.<sup>8</sup>, Κατσαρού Ζ.<sup>9</sup>, Αμοιρίδης Γ.<sup>10</sup>, Μαστοροδήμος Β.<sup>10</sup>, Μπρεγιάννη Μ.<sup>11</sup>, Μπονάκης Α.<sup>11</sup>, Γιαννόπουλος Σ.<sup>11</sup>, Τσιβγούλης Γ.<sup>11</sup>, Βουμβουράκης Κ.<sup>11</sup>, Τζάρτος Σ.<sup>1,6</sup>, **Τζάρτος Ι.**<sup>11</sup>  
*<sup>1</sup>Τζάρτος ΝευροΔιαγνωστική, Αθήνα, <sup>2</sup>Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, <sup>3</sup>Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Μιλάνο, Ιταλία, <sup>4</sup>Department of Biomedical Sciences Humanitas University, Μιλάνο, Ιταλία, <sup>5</sup>Department of Neuroscience, Medical School, University of Pennsylvania, Philadelphia, ΗΠΑ, <sup>6</sup>Τμήμα Νευροβιολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα, <sup>7</sup>Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα, <sup>8</sup>Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, Αθήνα, Ελλάδα, <sup>9</sup>Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Ελλάδα, <sup>10</sup>Νευρολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ, Ελλάδα, <sup>11</sup>Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αττικόν, Ελλάδα*

<p><b>P50</b></p>	<p><b>ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΚΝ1.3 ΣΤΑ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΔΙΑΧΩΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ/ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΜΟΡΦΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΩΣ ΠΡΟΪΟΥΣΑ</b>  <b>Γαλάνη Μ.<sup>1</sup></b>, Χαριτάκης Ι.<sup>1</sup>, Ρεπούση Ε.<sup>1,2</sup>, Μαρκάκης Ι.<sup>1,2</sup>, Πουλοπούλου Κ.<sup>1</sup>  <sup>1</sup>Εργαστήριο Πειραματικής Νευροφυσιολογίας, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, <sup>2</sup>Νευρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιώς Άγιος Παντελεήμων</p>
<p><b>15:30-16:00</b></p>	<p><b>ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ / SATELLITE LECTURE</b></p>
	<p>(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 26)</p>
<p><b>16:00-17:00</b></p>	<p><b>ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM</b></p>
	<p>(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 27)</p>
<p>17:00-17:30</p>	<p><b>Διάλειμμα καφέ</b></p>
<p><b>17:30-18:00</b></p>	<p><b>ΔΙΑΛΕΞΗ / LECTURE</b></p>
	<p>Προεδρείο: <b>Δ. Καραγωγέως, Π. Σιδεράς</b>           Attacking glioma stem cells to treat high grade glioma in a murine model  <b>S. Tsirka</b></p>
<p><b>18:00-19:00</b></p>	<p><b>ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM</b></p>
	<p>(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 27)</p>
<p><b>19:00-20:00</b></p>	<p><b>ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM</b></p>
	<p>(αναλυτικό πρόγραμμα σελ. 28)</p>
<p><b>20:00-20:30</b></p>	<p><b>ΔΙΑΛΕΞΗ / LECTURE</b></p>
	<p>Προεδρείο: <b>Α. Παπαδημητρίου, Π. Παπαθανασόπουλος</b>           Biomarkers, digital and imaging - reshaping clinical MS research and daily care  <b>L. Kappos</b></p>

**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**



**ΔΟΥΦΟΡΙΚΑ ΣΥΜΠΟΣΙΑ /  
ΔΟΥΦΟΡΙΚΕΣ 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

**N. 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

**N. 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

### ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM

**ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΤΙΣ ΕΚΒΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΗΝ  
ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

Προεδρείο: **N. Γρηγοριάδης**

Θεραπευτικές αποφάσεις στην πολλαπλή σκλήρυνση

**M. 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: **N. Γρηγοριάδης**

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

**R. Gold**

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

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

**I. 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 

### 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



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



**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. Μπακιριτζής**

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 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM**

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος**

Εισαγωγή  
**Ι. Ηλιόπουλος**

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

**L. Karpos**

Θεραπεύοντας με ασφάλεια την πολλαπλής σκλήρυνση στην εποχή της πανδημίας

**N. Γρηγοριάδης**

Με την ευγενική χορηγία της 



**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 Neuroimmunology, 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**

Neuropsychologist, 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, Blizzard 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

## A

### **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

## B

### **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 Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

**Γρηγοριάδης Νικόλαος**  
Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ,  
Διευθυντής Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ,  
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

**Θηραϊός Ελευθέριος**  
Γενικός Ιατρός, Διευθυντής ΕΣΥ, ΚΥ Βάρης,  
Πρόεδρος Επιτροπής ΥΓ 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. Καθηγητής 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

**Κυλινθηρέας 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

**N**

---

**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, NNA

**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**

Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

**P**

---

**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  
Απομεινωτικών 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 Αττικών

### **Τσιμούρτου Βαία**

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](http://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 προσμετρώνται 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 συνέδροι 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 €
Νοσηλεύτες / 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



**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.**<sup>1</sup>, 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 3<sup>rd</sup> 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 4<sup>th</sup> 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.<sup>\*1</sup>, Sgodzai M.<sup>\*1</sup>, Motte J.<sup>1</sup>, Blusch A.<sup>1</sup>, Grüter T.<sup>1</sup>, Pedreiturria X.<sup>1</sup>, Fischer D.<sup>2</sup>, Schneider-Gold C.<sup>1</sup>, Reinacher-Schick A.<sup>3</sup>, Tannapfel A.<sup>4</sup>, Yoom M.<sup>5</sup>, Gold R.<sup>1</sup>, **Pitarokoili K.**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, <sup>2</sup>Department of Cell Physiology, Faculty of Biology and Biotechnology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, <sup>3</sup>Department of Oncology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany, <sup>4</sup>Institute of Pathology, Ruhr University, Bochum, Germany, <sup>5</sup>Department of Neurology, Evangelisches 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<sub>53-78</sub> 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 *Nfkb-ia*) was upregulated. Histological analyses of bone marrow tissue revealed a compensatory increase of CD138<sup>+</sup> 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 NFκB. 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.<sup>1</sup>, Blush A.<sup>1</sup>, Sgodzai M.<sup>1</sup>, Pedreiturria X.<sup>1</sup>, Gisevius B.<sup>1</sup>, Haghikia A.<sup>1,2</sup>, Motte J.<sup>1</sup>, Gold R.<sup>1</sup>, **Pitarokoili K.**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, <sup>2</sup>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<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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. β-hydroxybutyrate were used as a second FFAR3 ligand.

**Principal observation:** Treatment with both FFAR3 ligands, propionate and β-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 therapeutic implications for patients with CIDP.

P04

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ C ΙΝΩΝ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΜΕ ΤΗ ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ****Σούφλα Α.**<sup>1</sup>, Schmelz M.<sup>2</sup>, Κοκκότης Π.<sup>1</sup><sup>1</sup>ΕΚΠΑ, Αθήνα, Ελλάδα, <sup>2</sup>Medical Faculty Mannheim, Heidelberg, Germany

**Σκοπός:** Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι η αξιολόγηση της λειτουργικότητας των μηχανοαίσθητων και μηχανοευαίσθητων αλγούποδοχέων 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 τασεοαίσθητων 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 αύξηση 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.

Όσον 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.**<sup>1</sup>, 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 Δημόσιας 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  $38.5 \pm 10.7$  έτη, διάρκεια νόσου  $8.52 \pm 7.15$  έτη, διάμεση EDSS 2.0, εύρος 0-8) εκ των οποίων 68 (87.1%) ελάμβαναν κατά τον εμβολιασμό νοσοτροποποιητική αγωγή. Έγινε καταγραφή του τύπου του εμβολίου καθώς και των επιπέδων των IgG αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης ακίδας II του ιού που διενεργήθηκαν  $87,6 \pm 43.1$  ημέρες από την ολοκλήρωση του εμβολιασμού.

**Αποτελέσματα:** Όλοι οι ασθενείς άνευ νοσοτροποποιητικής αγωγής (n:10), υπό οξική γλατιραμέρη (n : 13), ιντερφερόνη Βήτα -1<sup>α</sup> (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  $91.4 \pm 11.3$  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 T 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, εστίασαμε σε μελέτες, όπου διερευνήθηκαν μεταβολίτες δείγματος ENY 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, N-ακετυλοσεροτονίνης 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 δεοξουριδίνης σε ασθενείς SPMS σε σύγκριση με ασθενείς RRMS και υγιή άτομα. Μεταξύ ασθενών SPMS και RRMS βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα θυμίνης, κινουρενίνης 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 ΑΝΤΙ-HU ΚΑΙ ΑΝΤΙ-ZIC4 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Κουρτέσης Ι., Αγγέλογλου Σ., Jure T., Φιλίππη 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 προσβάλλουν όλα τα τμήματα του νευρικού συστήματος. Περιγράψουμε 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 μετασταστικού 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 εμφανίζει επιπλέον δύο εξαιρετικά ασυνήθιστα στοιχεία· το πρώτο ήταν η κρανιακή πολλαπλή μονονευρίτιδα ως εκδήλωση παρανεοπλασματικού συνδρόμου, κάτι ιδιαίτερος 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

**Χατζηγαπίου Μ.<sup>1</sup>**, Κρασιάς Γ.<sup>2</sup>, Χριστοδούλου Χ.<sup>2</sup>, Παντζαρής Μ.<sup>1</sup>, Λαμπριανίδη Α.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Νευροανοσολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος, <sup>2</sup>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. (n=15). Δείγματα υγιών δοτών (n=15) χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Ανίχνευση και ποσοτικοποίηση προ-φλεγμονωδών μορίων (GM-CSF, ICAM-1, IFNα, IFNγ, IL-1a, IL-8, IL-12p70, CXCL10, CCL3, CCL4, TNFα, 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. (n=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 νέων 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.<sup>1</sup>**, Ντασόπουλος Κ.<sup>1</sup>, Σμουστόπουλος Γ.<sup>2</sup>, Καμπανάρου Σ.<sup>2</sup>, Ηλιόπουλος Ι.<sup>3</sup>  
*<sup>1</sup>Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Κοργιαλένειο-Μπενάκειο, Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός, <sup>2</sup>Οφθαλμολογική Κλινική, ΓΝΑ Κοργιαλένειο-Μπενάκειο, Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός <sup>3</sup>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 προσβάλλει 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-

σιμποιείται 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 TRL2 ΚΙΝΑΣΗΣ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΡΥΘΜΙΖΕΙ ΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ CLAUDIN-5 ΠΡΟΑΓΟΝΤΑΣ ΤΗ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ**

**Νάνου Α.**<sup>1</sup>, Μπουρμπούλη Μ.<sup>1</sup>, Vetrano S.<sup>2</sup>, Schaeper U.<sup>3</sup>, Ley S.<sup>4</sup>, Κόλλιας Γ.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμιγγ», Αθήνα, Ελλάδα, <sup>2</sup>Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy, <sup>3</sup>Silence Therapeutics GmbH, Berlin, Germany, <sup>4</sup>The Francis Crick Institute, London, UK, <sup>5</sup>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 του 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 Trl2, 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 Trl2 και η αποσαφήνιση του αντιφλεγμονώδους μηχανισμού της στο ΚΝΣ. Χρησιμοποιώντας ιστοειδική γενετική αποσιώπηση της Trl2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα ΠΑΕ ποντίκια παρουσίασαν μειωμένη φλεγμονή στο ΚΝΣ και σημαντικά καλύτερη κλινική εικόνα. In vivo και ex vivo πειράματα δείχναν πως η αποσιώπηση της Trl2 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 Trl2 σε ενδοθηλιακά κύτταρα οδήγησε σε σημαντική μείωση του αριθμού όγκων στον πνεύμονα υπογραμμίζοντας ότι ο ρόλος της Trl2 στη ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας δεν περιορίζεται στο ΚΝΣ. Τέλος, η αναστολή της Trl2 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 Trl2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αναδεικνύουν το θεραπευτικό δυναμικό της ιστοειδικής αναστολής της Trl2 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.<sup>1</sup>, **Καρακάση Μ.**<sup>2</sup>, Μπακιρτζής Χ.<sup>1</sup>, Αφράντου Θ.<sup>1</sup>, Συντήλα Σ.<sup>1</sup>, Μποζίκη Μ.<sup>1</sup>, Γρηγοριάδης Ν.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, <sup>2</sup>Γ' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

**Σκοπός:** Σκοπός αυτής της παρουσίασης είναι ένα περιστατικό πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) με συνυπάρχουσα επιληψία, περικριστική 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 περικριστική 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.**<sup>1</sup>, Αρτεμιάδης Α.<sup>1</sup>, Χιρμπάκη Ρ.<sup>2</sup>, Μπαργιώτας Π.<sup>1</sup>, Στυλιανού Ε.<sup>3</sup>, Χατζηγεωργίου Γ.<sup>1</sup>, Χατζηβασιλείου Μ.<sup>4</sup>, Ζής Π.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος, <sup>2</sup>Νευρολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Λευκωσία, Κύπρος, <sup>3</sup>Διαγνωστικό κέντρο "Άλφα εύρεσις", Όμιλος Βιοιατρικής, Λευκωσία, Κύπρος, <sup>4</sup>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 κοιλιόκακη, 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 κοιλιόκακη 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 τρόπο σε ασθενείς όλων των ηλικιών, ακόμη και σε απουσία γαστρεντερικών συμπτωμάτων.

P13

## RNA EDITING MODIFICATIONS DEFINE DISEASE MANIFESTATIONS IN MULTIPLE SCLEROSIS

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

<sup>1</sup>Department of Genetics, Development, and Molecular Biology, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, <sup>2</sup>Neurodegenerative Diseases Research Group, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, <sup>3</sup>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-treatments 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 ΤΝF ΠΡΟΑΓΕΙ ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΜΥΕΛΙΝΩΣΗ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΦΛΟΙΟ

**Μπούτου Α.**<sup>1</sup>, Ρουφαγάλας Η.<sup>1</sup>, Πολιτοπούλου Κ.<sup>1</sup>, Tesi R.<sup>2</sup>, Barnum C.<sup>2</sup>, Κυραργύρη Β.<sup>1</sup>, Probert L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα, <sup>2</sup>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 επίτευξη του εφαρμόστηκε σε C57BL/6 ποντίκια το μοντέλο απομυελίνωσης cuprizone, το οποίο προσομοιάζει βασικά χαρακτηριστικά της ΣΚΠ όπως απομυελίνωση, μικρογλοΐωση 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 πρόωμη αύξηση του πληθυσμού της μικρογλοΐας και των αστροκυττάρων, υποδεικνύοντας πιθανή συσχέτιση της ενεργοποίησής τους ως απόκριση στην απομυελίνωση. Επιπλέον, τρισδιάστατη ανάλυση υπέδειξε αυξημένη φαγοκυττάρωση της μυελίνης από τη μικρογλοΐα, 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 φλοϊκή 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 Καρδιαγγειακής 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 τρόπο 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 (δόννηση) ή φορητοί 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.**<sup>1</sup>, Τσίπτσιος Δ.<sup>1</sup>, Γιοφτσίδου Β.<sup>2</sup>, Καραδάτκου Ρ.<sup>2</sup>, Τσιαούση Κ.<sup>2</sup>, Βαδικόλιας Κ.<sup>1</sup>, Ηλιόπουλος Ι.<sup>1</sup>

*Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, <sup>2</sup>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-pharmacological 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 1<sup>ο</sup> 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 δεκαήμερου 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 ENY διαπιστώθηκε λευκωματοκυτταρικός διχασμός (λεύκωμα 74mg/dl, 0 κύτταρα), ενώ ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ανέδειξε πρωτοπαθώς απομυελινωτική αισθητικοκινητική πολυριζονευροπάθεια.

Ετέθη η διάγνωση GBS και χορηγήθηκε 5ήμερο 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 που 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'. Στο 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 περραιτέρω 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**<sup>1,2</sup>, Kaplanis S<sup>1,2</sup>, Nikolettou V<sup>3</sup>, Karagogeos D<sup>1,2</sup>, Savvaki M<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Foundation for Research and Technology, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Heraklion, Greece, <sup>2</sup>School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece, <sup>3</sup>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; atg5<sup>fl/fl</sup>*). 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-CD20s, 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 πρωτεΐνης 1 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1) (nivolumab, pembrolizumab) ή τον συνδέτη της πρωτεΐνης 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 3<sup>η</sup> 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 πεπτιδίο) 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 επιβαρυνόμενη 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.<sup>1</sup>, Γκοτζαμάνης Β.<sup>1</sup>**, Οικονομίδου Χ.<sup>2</sup>, Καρδιάκου Α.<sup>1</sup>, Ακάλεστος Α.<sup>3</sup>, Χαριτάκη Ι.<sup>4</sup>, Πετρίδου Ι.<sup>2</sup>, Σκαγιάκου Ν.<sup>2</sup>, Σφήκας Ε.<sup>1</sup>, Τζαβέλλα Δ.<sup>1</sup>, Τσιμπονάκης Α.<sup>1</sup>, Τέρπος Ε.<sup>4</sup>, Φάκας Ν.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, <sup>2</sup>Affidea Διαγνωστικά Κέντρα, Καλλιθέα, Αθήνα, <sup>3</sup>Roche Diagnostics (Hellas) SA, <sup>4</sup>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 Acetate 17, 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<sup>+</sup> ( $p = 0.002$ ). 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<sup>+</sup> και η παρουσία λεμφοπενίας κατά τον εμβολιασμό, φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία όσον αφορά την ανοσιακή από-



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.**<sup>1,2</sup>, Ktena N.<sup>1,2</sup>, Savvaki M.<sup>1,2</sup>, Karagogeos D.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>FORTH/IMBB, Heraklion, Greece, <sup>2</sup>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.**<sup>1,4</sup>, Ευαγγελοπούλου Ε.<sup>2</sup>, Καμπάς Κ.<sup>1</sup>, Δημητρακοπούλου Λ.<sup>3</sup>, Καραθανάσης Δ.<sup>2</sup>, Δαγκωνάκη Α.<sup>1</sup>, Τσουκαλά Ε.<sup>1</sup>, Γιαννακάκης Α.<sup>4</sup>, Ηλιόπουλος Ι.<sup>5</sup>, Γρηγοριάδης Ν.<sup>6</sup>, Κυλιντηρέας Κ.<sup>2</sup>, Κόλλιας Γ.<sup>7</sup>, Πρόμπερτ Λ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, <sup>2</sup>Τμήμα Νευρολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, <sup>3</sup>Τμήμα Ανοσολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Λαϊκό, <sup>4</sup>Τμήμα Μοριακής Βιολογίας & Γενετικής ΔΠΘ, <sup>5</sup>Τμήμα Νευρολογίας ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, <sup>6</sup>Μονάδα Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, <sup>7</sup>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+ (T) 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+ T 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 επικυρωποίηση 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**

## **ΑΝΤΙ-CD20 ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΟΥ ΒΑΛΟ**

Τζανετάκος Δ.<sup>1</sup>, Βακράκου Α.<sup>1</sup>, Ευαγγελοπούλου Μ.<sup>1</sup>, Βελονάκης Γ.<sup>2</sup>, Αναγνωστούλη Μ.<sup>1</sup>, Στεφανής Λ.<sup>1</sup>, Κυλιντηρέας Κ.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο <sup>2</sup>Μονάδα Έρευνας Ακτινολογίας και Ιατρικής Απεικόνισης, Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας ΕΚΠΑ, <sup>3</sup>Β΄ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα

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

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

**Αποτελέσματα:** Ασθενής Α, γυναίκα 28 ετών με αιμωδία δεξιού ημιπροσώπου και σύστοιχων άκρων, η MRI ανέδειξε βλάβη τύπου Βαλό (συγκεντρικοί δακτύλιοι σε T2WI) με σκιαγραφική ενίσχυση (Gd+) στην αριστερή έσω κάψα (μέγιστη διάμετρος 1,8 cm) και απουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY. Ελαβε IVMP και ετέθη σε σχήματα rituximab iv, χωρίς ενεργότητα νόσου στο follow-up και με σημαντική μείωση διάστασεων της Βαλό βλάβης (1cm) στο 15μηνο.

Ασθενής Β, γυναίκα 18 ετών με αδυναμία δεξιού κάτω άκρου, με 2 ογκόμορφες (TDL) βλάβες δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου, μία μορφολογίας Βαλό (μέγιστη διάμετρος 4,5cm) Gd+ και η 2<sup>η</sup> TDL (3,2cm) Gd+, με πολλαπλές εστίες (N>10, 4Gd+) στα εγκεφαλικά ημισφαίρια και γέφυρα. Στο ENY 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 Βαλό βλάβη, 1,2cm η 2<sup>η</sup> αρχικά TDL).

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

P28

**ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΣΥΜΜΕΤΡΗΣ ΑΙΣΘΗΤΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΟΞΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΕΩΣ**

**Μακρή Ε.**<sup>1</sup>, Κιαμελίδης Σ.<sup>1</sup>, Τερζούδη Α.<sup>1</sup>, Βαδικόλιας Κ.<sup>1</sup>, Τσίπτσιος Δ.<sup>1</sup>, Μαυράκη Ε.<sup>1</sup>, Φωτιάδου Α.<sup>1</sup>, Τσαλκίδης Δ.<sup>1</sup>, Μεταξάς Ν.<sup>1</sup>, Οσμάντσα Α.<sup>1</sup>, Μητρούλης Ι.<sup>2</sup>, Σκένδρος Π.<sup>2</sup>, Παπαγόρας Χ.<sup>2</sup>, Ηλιόπουλος Ι.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, <sup>2</sup>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: μυϊκή 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 αντανάκλαστικά 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 παλινδρόμηση. Έγινε εισαγωγή για διερεύνηση ως πιθανό σύνδρομο Guillain 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 ΗΡCT θώρακος ανέδειξε συρρέουσες βρογχιεκτασίες σε αμφοτέρους τους πνεύμονες και μικροζίδια. ΕCHO 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 γειρείται 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 ΑΛΕΜΤΟΥΖΑΜΑΒ**

**Βακράκου Α.<sup>1</sup>**, Τζανετάκος Δ.<sup>1</sup>, Ευαγγελοπούλου Μ.<sup>1</sup>, Φραγκούλης Γ.<sup>2</sup>, Καζάκου Π.<sup>3</sup>, Τζάρτος Ι.<sup>4</sup>, Ανδρεάδου Ε.<sup>1</sup>, Κούτσης Γ.<sup>1</sup>, Γιαλάφος Η.<sup>1</sup>, Δημητρακόπουλος Α.<sup>1</sup>, Τσίποτα Χ.<sup>1</sup>, Ζαπάντη Ε.<sup>5</sup>, Σταθόπουλος Π.<sup>1</sup>, Αναγνωστούλη Μ.<sup>1</sup>, Λεωνίδας Σ.<sup>1</sup>, Κυλιντηρέας Κ.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Α' Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Πολλαπλής Σκλήρυνσης και Απομυελινωτικών Νοσημάτων, ΓΝΑ Αιγινήτειο, <sup>2</sup>Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, <sup>3</sup>Θεραπευτική Κλινική, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, <sup>4</sup>Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αττικόν, <sup>5</sup>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 μονοκύτταρων 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 16<sup>ο</sup>-μήνα και τον 23<sup>ο</sup>-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.**<sup>1</sup>, Τζάρτος Ι.<sup>2</sup>, Στρατάκη Ε.<sup>1</sup>, Μπουφίδου Φ.<sup>1</sup>, Δήμου Ε.<sup>3</sup>, Πυργελής Ε.<sup>1</sup>, Κωνσταντινίδης Β.<sup>1</sup>, Παρασκευάς Γ.<sup>2</sup>, Καπάκη Ε.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, <sup>2</sup>Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αττικών, <sup>3</sup>Νευροδιαγνωστική Τζάρτος, Αθήνα

**Σκοπός:** Να διερευνηθεί η συσχέτιση των βιοδεικτών νευρωνικής βλάβης [νευροινίδια (NFL) χαμηλού μοριακού βάρους και ολικής πρωτεΐνης ταυ (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 μέθοδοι:** Η μελέτη περιλαμβάνει 21 ασθενείς με εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων (n=11) και εξωκυττάρων (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 ενδοκυττάρων 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 $Ly6C^{hi}$ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ

**Δαγκωνάκη Α.<sup>1</sup>**, Αυλωνίτη Μ.<sup>1</sup>, Τσέλιος Θ.<sup>2</sup>, Ανδρούτσου Μ.<sup>3</sup>, Πρόμπερτ Λ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, <sup>2</sup>Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, <sup>3</sup>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 ανέργειας 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 γεμισαβίνη 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 γεμισαβίνη, 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 ΟΜ-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.<sup>1</sup>**, Μπακιρτζής Χ.<sup>2</sup>, Ντελή Έ.<sup>2</sup>, Σταυρακάκη Σ.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Γερμανικής Γλώσσας και Φιλολογίας, Φιλοσοφική Σχολή ΑΠΘ, <sup>2</sup>Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, <sup>3</sup>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 εξετασθείσες ασθενείς κατέδειξαν συχνές ελλειμματικές επιδόσεις αλλά και εμφανέστερες



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 αντανάκλαστικά, 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 αιτιολογίας

ας απέβη αρνητικός. Δύο μήνες αργότερα η ασθενής προσήλθε εκ νέου με επιδείνωση της βάδισης, διαλείπουσα διπλωπία, δυσκαταποσία και λαρρυγόσπασμος. Υπεβλήθη σε σειρά πλάσμαφαιρέσεων 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.,** Λιάπση 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 14<sup>η</sup> 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 3<sup>η</sup> ημέρα της νοσηλείας της εγκατέστησε παραισθησίες κάτω άκρων με ανιούσα πορεία και προοδευτική επιδείνωση της μυϊκής 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 πениχρά αποτελέσματα.

**Περιστατικό 3:** Γυναίκα 17 ετών εμφάνισε την 5<sup>η</sup> 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 σημαντικό 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 μεταξύ 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 ΠΡΟΞΕΡΧΟΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΤΟΝ ΜΕΣΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΤΡΟΜΟ

Κωσταδήμα Β., **Καραμήτσου Β.**

*ΠΓΝ Ιωαννίνων*

**Εισαγωγή:** Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), είναι μια χρόνια απομυελυνωτική 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., Μπουρα Ι.

*Γενικό Νοσοκομείο Χανίων*

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

**Αποτελέσματα:** Γυναίκα 68 ετών, με ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συστηματικού ερυθματώδους 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 εμπύρνηνα (λεμφοκυτταρικός τύπος), αυξημένη πρωτεΐνη, εντοπίστηκαν ολιγοκλωνικές ζώνες σε ENY 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 ENY, καθώς και βιοψία διογκωμένου μασχαλαίου 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.**<sup>1</sup>, Κούτσης Γ.<sup>1</sup>, Αργυράκος Θ.<sup>2</sup>, Ευαγγελοπούλου Μ.<sup>1</sup>, Αναγνωστούλη Μ.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, <sup>2</sup>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 υποπαλαισθησία στα κάτω άκρα, ήπια πυραμιδική συνδρομή δεξιά. Σε μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου που πραγματοποιήθηκε απεικονίζεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία στο αριστερό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο που πιέζει την 4<sup>η</sup> 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 κοροναϊό 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 φλουοροσκεϊνή 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 διαγνώθηκε μετά τριήμερο ως έρπης ζωστήρας του 1<sup>ου</sup> 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 αμφοτέρους 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 ΟCBs (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 IFNβ-1Α ΣΕ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ, ΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

**Βαβουγιός Γ.<sup>1</sup>**, Μαυρίδης Θ.<sup>2</sup>, Μπρέζα Μ.<sup>2</sup>, Καλαμποκίνη Σ.<sup>1</sup>, Μπαργιώτας Π.<sup>1</sup>,  
Αρτεμιάδης Α.<sup>1</sup>, Ζής Π.<sup>1</sup>, Χατζηγεωργίου Γ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πανεπιστήμιο Κύπρου, <sup>2</sup>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 I 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 προηγούμενης χρήσης της IFNβ-1α και στις τρεις κατηγορίες νοσημάτων, η μελέτη μας θέτει τις βάσεις για περαιτέρω έρευνα της χρησιμότητας της IFNβ-1α 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

**Βαβουγιός Γ.<sup>1</sup>**, Μαυρίδης Θ.<sup>3</sup>, Μπρέζα Μ.<sup>3</sup>, Ντόσκας Τ.<sup>2</sup>, Καλαμποκίνη Σ.<sup>1</sup>, Μπαργιώτας Π.<sup>1</sup>, Αρτεμιάδης Α.<sup>1</sup>, Ζής Π.<sup>1</sup>, Χατζηγεωργίου Γ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πανεπιστήμιο Κύπρου, <sup>2</sup>Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, <sup>3</sup>Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Σκοπός:** Μία σειρά αναλύσεων από την ομάδα 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.<sup>1</sup>**, Μαυραγάνη Κ.<sup>2</sup>, Αναγνωστούλη Μ.<sup>1</sup>, Ευαγγελοπούλου Μ.<sup>1</sup><sup>1</sup>Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, <sup>2</sup>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 υφέθησαν 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 υποσκληνιδιακή χώρα) και στο νωτιαίο μυελό, κάποιες εκ των οποίων με πρόσληψη σκιαγραφικού. Κατόπιν άρνησης του ασθενούς, δεν πραγματοποιήθηκε οσφυονωτιαία 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 Ρ πρωτεΐνης και ετέθη η διάγνωση του Συστηματικού Ερυθματώδους 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.**<sup>1</sup>, Ασλανίδου Κ.<sup>1</sup>, Καψάλη Ι.<sup>1</sup>, Στασινού Σ.<sup>1</sup>, Μανωλά Μ.<sup>1</sup>, Νακκάς Γ.<sup>1</sup>, Πελίδου Σ.<sup>2</sup>, Ντόσκας Τ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, <sup>2</sup>Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**Εισαγωγή:** Οι παραπρωτεϊναιμικές πολυνευροπάθειες αποτελούν μια από τις συχνότερες αιτίες πολυνευροπάθειας στους ενήλικες. Αν και η παρουσία της παραπρωτεϊνης συνήθως έχει καλοήγη 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 αντανάκλαστικά είναι ζυγιά αμφοτερόπλευρα, με απουσία των αχιλλείων αντανάκλαστικών 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 παραπρωτεϊνης 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.<sup>1</sup>**, Γκρίνιας Β.<sup>1</sup>, Πελίδου Σ.<sup>2</sup>, Ντόσκας Τ.<sup>1</sup><sup>1</sup>Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, <sup>2</sup>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-1α και στη συνέχεια με φουμαρικό διμεθυλεστερά. 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 εγρήγορης 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., Ντόσκακας Τ.

*Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών*

**Εισαγωγή:** Η εμφάνιση του συνδρόμου Guillain -Barre μπορεί να αποτελεί μεταλοιμώδεις 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 αντανάκλασεων 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. γλυκόζη 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 αναδείχθηκε 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.<sup>1,2</sup>, Δανδουλάκη Μ.<sup>1</sup>, Mantegazza R.<sup>3</sup>, Andreetta F.<sup>3</sup>, Furlan R.<sup>4</sup>, Lindstrom J.<sup>5</sup>, Ζησιμοπούλου Π.<sup>6</sup>, Χρόνη Ε.<sup>7</sup>, Κοκότης Π.<sup>8</sup>, Αναγνώστου Ε.<sup>8</sup>, Τζανετάκος Δ.<sup>8</sup>, Μπρέζα Μ.<sup>8</sup>, Κατσαρού Ζ.<sup>9</sup>, Αμοιρίδης Γ.<sup>10</sup>, Μαστοροδήμος Β.<sup>10</sup>, Μπρεγιάννη Μ.<sup>11</sup>, Μπονάκης Α.<sup>11</sup>, Γιαννόπουλος Σ.<sup>11</sup>, Τσιβγούλης Γ.<sup>11</sup>, Βουμβουράκης Κ.<sup>11</sup>, Τζάρτος Σ.<sup>1,6</sup>, **Τζάρτος Ι.**<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Τζάρτος Νευροδιαγνωστική, Αθήνα, <sup>2</sup>Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, <sup>3</sup>Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Μιλάνο, Ιταλία, <sup>4</sup>Department of Biomedical Sciences Humanitas University, Μιλάνο, Ιταλία, <sup>5</sup>Department of Neuroscience, Medical School, University of Pennsylvania, Philadelphia, ΗΠΑ, <sup>6</sup>Τμήμα Νευροβιολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα, <sup>7</sup>Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα, <sup>8</sup>Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, Αθήνα, Ελλάδα, <sup>9</sup>Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Ελλάδα, <sup>10</sup>Νευρολογική Κλινική, ΠαΓΓΝΗ, Ελλάδα, <sup>11</sup>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, κατηγορημένα 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 ενδεδειγμένος 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 πλεγματοπάθειας 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.**<sup>1</sup>, Χαριτάκης Ι.<sup>1</sup>, Ρεπούση Ε.<sup>1,2</sup>, Μαρκάκης Ι.<sup>1,2</sup>, Πουλοπούλου Κ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Πειραματικής Νευροφυσιολογίας, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο <sup>2</sup>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 Δυσλιπιδαιμίας εμφανίσε 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 Ishihara 1/10 ΔΑΟ. Η Φλουοραγγειογραφία αποκάλυψε αγγειίτιδα μικρών αγγείων ΑΡΟ.

Στη διαφορική διάγνωση τέθηκαν: η πρόσθια ισχαιμική οπτικοπάθεια αρτηριοιδικής (χαμηλή ΤΚΕ (16), CRP (0.5), ανώδυνη συμπτωματολογία) 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 ανεδείξε 12 κύτταρα/κκχ, πρωτεΐνη 118 mg/dL, >60% γλυκόζη ΕΝΥ/ορού, IgG-Index 1.24, ενώ ο ανοσοφαινότυπος και η κυτταρολογική ΕΝΥ ήταν αρνητικά για λέμφωμα ή καρκινωμάτωδη διήθηση. Ο εκτενής παρακλινικός έλεγχος για 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. Λόγω ανεπιτυχούς προσπάθειας FNA, υποβλήθηκε σε χειρουργική αφαίρεση της βλάβης, ΧΜΘ και ΑΚΘ. Η ιστολογική επιβεβαίωσε μικροκυτταρικόκαρκίνωμα. Με την ολοκλήρωση της θεραπείας, αναμένεται η νευρολογική επανεκτίμηση και ο επανέλεγχος του CV2/CRMP-5 αντισώματος.

**Συμπεράσματα:** Η ΠΟΝ με CV2/CRMP-5(+) μπορεί να εμφανιστεί με ανώδυνη απώλεια 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. ANE: τετραπάρεση (MRC 2/5), κατηρημένα 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°C), 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 ENY, 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 ENY. Η επιτυχής χορήγηση Eculizumab σε συνδυασμό με IVIG, χρήζει περαιτέρω μελέτης.

## **ΟΞΕΙΑ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΑΤΑΞΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ANTI-GD2 ΚΑΙ ANTI-GM2 ANΤΙΣΩΜΑΤΑ 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 John 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 πενθήμερο 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 3<sup>ης</sup> 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 ολιγοκλωνικές 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.**, Κουτσοράκη 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 στελεχειαίο σύνδρομο και συχνότερη κλινική έκφραση 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 2<sup>η</sup> 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 ANΤΙΣΩΜΑΤΑ

**Σταρδέλη Θ.**, Σμυρνή Ν., Γιαντζή Β., Ιωαννίδης Π., Γρηγοριάδης Ν.

*Β' Νευρολογική Κλινική ΑΓΘ, 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 I. 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

Νατοής 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 αυξημένη 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 ένα κλινικό περιστατικό της κλινικής μας με μια ασθενή με εγκάρσια μυελίτιδα στην 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 A4-A5 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 A4-A5, A5-A6, A6-A7 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 ολιγοκλωνικές 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:** Είναι μεγάλης κλινικής σημασίας να εντάσσεται στην διαφοροδιαγνωστική σκέψη μιας εγκάρσιας μυελίτιδας, ιδίως εκτεταμένης, η MOGAD καθώς είναι μια νόσος με καλοθέςτερη 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 in κορτιζονοθεραπείας με διάγνωση πάρεσης Bell σε Παθολογική κλινική Γενικού Νοσοκομείου, με βελτίωση των συμπτωμάτων. Προσλήθε στη Νευρολογική Κλινική για επανεξέταση ενάμιση μήνα μετά, όπου διαπιστώθηκε υπολειμματική υπαισθησία ΑΡ ημιπροσώπου, νευροαισθητήριος βαρηκοΐα 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.<sup>1</sup>**, Αβδελίδου Ε.<sup>1</sup>, Χρίστου Ν.<sup>1</sup>, Παγκοπούλου Ε.<sup>2</sup>, Κούγκας Ν.<sup>2</sup>, Δημητρούλας Θ.<sup>2</sup>, Καραχριστιανού Σ.<sup>1</sup>, Λιασίδης Χ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ πποκράτειο, <sup>2</sup>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 κακήθων 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 περικολιακή-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 συγχορήγησης 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, ημιπαισθησία 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 ENY, 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.**<sup>1</sup>, Krüger-Κρασαγάκη S.<sup>2</sup>, Κούγκας Ν.<sup>3</sup>, Παπαδάκη Ε.<sup>4,5</sup>, Μαστοροδήμος Β.<sup>1</sup>

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

**Εισαγωγή:** Η Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣκΠ) είναι μία αυτοάνοση νόσος του ΚΝΣ. Η συννοσηρότητα 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-TNFα) 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 ανοσοτροποποιητικών 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 5<sup>η</sup> ημέρα, με καταγραφή εγκεφαλοπαθητικού ΗΕΓ. Η αφύπνιση του ασθενούς πραγματοποιήθηκε με δεξμετομιδίνη 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 ΝΜΟ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ SATRALIZUMAB ΣΕ ΤΡΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

### **Προβατάς Α.**

*Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας*

Η θεραπευτική φαρέτρα για την Οπτική Νευρομυελίτιδα (ΝΜΟ) 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 τρεις ασθενείς μέσω του προγράμματος πρώιμης πρόσβασης. Πρόκειται για τρεις 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 ΝΜΟ με θετικά αντισώματα έναντι της AQP4.



**ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑΣ LGI1 ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΡΙΤΥΧΙΜΑΒ: 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 εγκεφαλίτιδων. 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 νεοπλασματος. 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 ενδεδειγμένου 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 αμφοτέρων 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 ανοσοτροποποιητικούς 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**

Andretta 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	<b>Γ</b>	
Theotokis P.	P13	Γαλάνη Μ.	P50
Touloumi O.	P13	Γαλάφος Η.	P29
Triantis C.	P18	Γιαννακάκης Α.	P25
		Γιαννόπουλος Σ.	P47
		Γιαννοπούλου Ε.	P51
		Γιοφτσίδου Β.	P16
		Γκαντζιός Α.	P07
		Γκοτζαμάνης Β.	P21, P23
		Γκρίνιας Β.	P46, P45
		Γκυραί Χ.	P39
		Γουζούασης Β.	P25
		Γουργιώτης Ι.	P19
		Γρηγοριάδης Π.	P32
		Γρηγοριάδης Ν.	P05, P11, P25
		Γρηγοριάδου Ε.	P05
		<b>Δ</b>	
		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
		<b>Ε</b>	
		Ελευθεριάδου Κ.	P19
		Ευαγγελοπούλου Ε.	P25
		Ευαγγελοπούλου Μ.	P26, P29, P38, P43
		Ευσταθίου Γ.	P09
		<b>Ζ</b>	
		Ζαπάντη Ε.	P29
		Ζης Π.	P41, P42, P47
		Ζησιμοπούλου Π.	P47
		<b>Η</b>	
		Ηλιόπουλος Ι.	P09, P16, P17, P25, P28
		<b>Θ</b>	
		Θωμάς Δ.	P19
<b>V</b>			
Vetrano S.	P10		
Vlotinou P.	P16		
<b>W</b>			
Wodetzki T.	P01		
<b>X</b>			
Xanthopoulos K.	P13		
<b>Y</b>			
Yoom M.	P02		
<b>A</b>			
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		
<b>B</b>			
Βαβουγιός Γ.	P41, P42		
Βαδικόλιας Κ.	P16, P17, P28		
Βακράκου Α.	P26, P29, P30		
Βελονάκης Γ.	P26		
Βογιατζή Χ.	P19		
Βουμβουράκης Κ.	P47		

<b>I</b>			
Ιωακειμίδης Μ.	P46, P48		
<b>K</b>			
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		
Κουτσοδόνη Δ.	P35		
Κρασιάς Γ.	P08		
Κυλινηρέας Κ.	P25, P26, P29		
Κυραργύρη Β.	P14		
Κωνσταντινίδης Β.	P30		
Κωνσταντινίδου Ν.	P05		
Κωσταδήμα Β.	P36, P39, P40		
<b>Λ</b>			
Λαμπριανίδη Α.	P08		
Λεωνίδας Σ.	P29		
Λιάπτη Ε.	P34		
Λιόλιου Φ.		P19	
<b>M</b>			
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		
Μπακιριτζής 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		
<b>N</b>			
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 Ε.	P32		
Ντόσκας Τ.	P35, P42, P44, P45, P46, P48		
<b>O</b>			
Οικονομίδου Χ.	P23		
Οσμάντσα Α.	P17, P28		

**Π**

Παντζαρή 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**

Τάση 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)<sup>1</sup>
- ◆ Σε διάστημα 3 ετών, το COPAXONE® 40 mg/ml επέδειξε σταθερή σε βάθος χρόνου μείωση του ARR<sup>2</sup>

## 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<sup>3,4</sup>
- ◆ Χωρίς περίοδο πηλοποίησης ή συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων<sup>3,4</sup>

## 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 κύσεις και >2.000 προοπτικές περιπτώσεις κύσεων<sup>5</sup>
- ◆ Δεν απαιτείται η αντισύλληψη<sup>3,4</sup>
- ◆ Δεν αντενδείκνυται η χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>2,3</sup>

\*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 επίδημιολογικά δεδομένα.<sup>3,4</sup>

**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 «KITΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**

Συν-πρώθηση: Specifar A.B.E.E.,  
Έδρα/Εργοστάσιο: 28<sup>η</sup> 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

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

[www.teva.gr](http://www.teva.gr)

**teva**



**COPAXONE®**  
(glatiramer acetate)

Δική τους η ζωή,  
δικός τους και ο χρόνος

Οι συνταγογραφικές  
πληροφορίες ακολουθούν  
στις επόμενες σελίδες





## Αλλαγή σε Gilenya

# Ασφάλεια και Αποτελεσματικότητα 14 ετών<sup>1</sup>



**Ενδεικτική Α.Τ.:** GILENYA CAPS 0.5MG/CAP Β1x28 σε BLIST 2x14 (PVC/PVDC/άλυ) (PVC/PVDC/άλυ): 1549,74€  
**Ενδεικτική Ν.Τ.:** GILENYA CAPS 0.5MG/CAP Β1x28 σε BLIST 2x14 (PVC/PVDC/άλυ) (PVC/PVDC/άλυ): 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

 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
12<sup>ο</sup> Όμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαγίας  
144 51 Μεταμόρφωση  
Τηλ.: 210 281 1712

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΓΡΑΦΗΣΗ: 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 Πολυαπλή Σκλήρυνση και το  
Gilenya επισκεφτείτε τον ιστότοπο [www.medicalportal.novartis.gr](http://www.medicalportal.novartis.gr)  
ή σκανάρτε 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 **8<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου** της.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7 mg τεριφλουνομίδης. **Εκόδο μονοδριάζ:** Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοδριάζ). AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης. **Εκόδο μονοδριάζ:** Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοδριάζ). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόσεων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκίο). **AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο των 7,5 mm χρώματος πολύ ανοιχτού πρασινωπού-γαλάζιου γκρι έως ανοιχτού πράσινου-μπλε, σχήματος εξαγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («7») και χαρραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά. **AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο των 7,5 mm, χρώματος ανοιχτού μπλε έως γαλάζιου, σχήματος πενταγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («14») και χαρραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΗΦΟΡΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενηλίκων ασθενών και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 10 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) (παρκαλιόβηδ να ανατρέξει 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 ξεκινάει να είναι και να επιβλέπεται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. **Δοσολογία:** Ενήλικες: Στους ενήλικες, η συνιστώμενη δόση τεριφλουνομίδης είναι 14 mg από 2 έως 3 φορές 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 από 2 έως 3 φορές ημερησίως. - Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 40 kg: 7 mg από 2 έως 3 φορές ημερησίως. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερό σωματικό βάρος άνω των 40 kg θα πρέπει να μεταβούν σε 14 mg από 2 έως 3 φορές ημερησίως. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να ληφθούν ως ή χωρίς τροφή. **Ειδικοί πληθυσμοί:** Ηλικιωμένοι 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 τεριφλουνομίδα 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 τεριφλουνομίδα 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 το στόμα χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία 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 αξιόπιστους μεθόδους αντισύλληξης στη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδα και μετά την ολοκλήρωσή της, εφόσον τα επίπεδα της στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 0,02 mg/L (βλ. παράγραφο 4.6). Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλείεται 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 υποτροπιάζουσα, π.χ. νεφρικό σύνδρομο. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Παροκλιόβηδ:** Πριν την αγωγή: Πριν την έναρξη της αγωγής με την τεριφλουνομίδα πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: - Η αρτηριακή πίεση. - Η αιμοτροποφερόση της αλανινικής/γλουταμινικής-πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης 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 τεριφλουνομίδα πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: - Η αρτηριακή πίεση. - Ελέγξτε περιοδικά. - Η αιμοτροποφερόση της αλανινικής/γλουταμινικής-πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης 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 ενδοχέμοιο συμπληρωματικό έλεγχο όταν το AUBAGIO χορηγείται σε ασθενείς με προ-υπαρχούσα ηπατική παθολογία, χορηγούμενο με άλλα πιθανά ηπατοτοξικά φάρμακα, όπως ενδεδειγμένα από τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκουροχρόνο ούρα. Τα ηπατικά ενζύμα θα πρέπει να ελέγχονται κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και τα υπόλοιπα κάθε 8 εβδομάδες: στη συνέχεια για τουλάχιστον 2 χρόνια: από την έναρξη της θεραπείας. - Σε ασθενείς της ALT (SGPT) μεταξύ 2- και 3-φορών του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαίως. - 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. **Διαδισκία ταχέως απομάκρυνσης:** Η τεριφλουνομίδα απομακρύνεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία ταχέως απομάκρυνσης, απαιτούνται κατά μέσο όρο 8 μήνες έως δύο (2) μηνών από το σπένδαγμα 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. Η νέα διαδικασία ταχέως 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 τεριφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν κυρίως εντός του πρώτου μμήνου της αγωγής. Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI) κατά τη διάρκεια θεραπείας με τεριφλουνομίδα, μερικές φορές απειλητική για τη ζωή. Οι περισσότερες περιπτώσεις της DILI εμφανίστηκαν ετεροχρονισμένα αρκετές εβδομάδες ή αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδα, όμως η DILI μπορεί να εμφανιστεί και με παρατεταμένη χρήση της. Ασθενείς με προ-υπαρχούσα ηπατική πάθηση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αύξησης των ηπατικών ενζύμων και εμφάνισης φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI) με τεριφλουνομίδα, 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 τεριφλουνομίδα πρέπει να διακοπεί άμεσα με σταδιακή μείωση εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης. Εάν επιβεβαιωθούν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τιμές υψηλότερες από 3 φορές το ULN) ήπαρτεται με τεριφλουνομίδα θα πρέπει να διακοπεί. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται ηπατικός έλεγχος έως ότου τα ηπατικά ενζύμα να φθάσουν σε φυσιολογικά επίπεδα. **Υποτροπιάζουσα:** Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδα δεμευείται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες και καθώς η δέμευση εξαρτάται από τις συγκεκριμένες της λευκωματίνης, οι μη δεμευμένες συγκεκριμένες τεριφλουνομίδες στο πλάσμα αναμένεται να είναι αυξημένες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα, π.χ. σε περιπτώσεις νεφρικού συνδρόμου. Η τεριφλουνομίδα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καταστάσεις σοβαρής υποτροπιάζουσας, **Αρτηριακή πίεση:** Κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδα ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με τεριφλουνομίδα και στη συνέχεια ανά τακτά διαστήματα. Τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδα, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. **Λοιμώξεις:** Η έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδα πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι την υποχώρησή της. Σε ελεγχόμενες με μικροβιακό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεδομένης της ανοσοτροποποιητικής δράσης της τεριφλουνομίδης, εάν ένας ασθενής εμφανιστεί σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και να

αξιολογηθεί εκ νέου τα οφέλη έναντι των κινδύνων πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης ημιαίας ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση οξυτετρακυκλίνης ή άνθρακα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO πρέπει να καθοδηγούνται 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 συστηματικό προσηματωτικό έλεγχο για φυματίωση. Οι ασθενείς που είναι θετικοί στον προσηματωτικό 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 τεριφλουνομίδα από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ο κίνδυνος μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς με ιστορικό ILD. Η ILD μπορεί να εμφανιστεί οξεία 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 επώδυνη βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν αιτία διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης. Είναι ενδεχόμενο. Εάν η διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστεί η έναρξη ή η συνέχιση επιταχυνόμενης διαδικασίας απομάκρυνσης. **Αιματολογικές επιδράσεις:** Έχει παρατηρηθεί μία μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.8). Σε μέτρο προφύλαξης, πριν από την έναρξη της αγωγής πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφορη γενική εξέταση αίματος, στην οποία να περιλαμβάνεται λευκοκυτταρικός τύπος και αριθμός αιμοπεταλίων και να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδεδειγμένα 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 ταχέως 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 μυελοκαταστατικών αγωγών και να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχέως απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης. **Δερματικές αντιδράσεις:** Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις από την χορήγηση του AUBAGIO, κάποιες φορές θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) καθώς και η φαρμακευτικές αντιδράσεις με ημισυνάση και συμπτώματα συστηματικού συνδρόμου (DRESS). Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και του βλεννογόνου (εξάνθημα σταματίδα), οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell ή αντίδραση στο φάρμακο με ημισυνάση και συστηματικά συμπτώματα), η τεριφλουνομίδα και οποιαδήποτε άλλη πιθανόν σχετιζόμενη αγωγή πρέπει να διακοπεί και να αρχιστεί άμεσα μία διαδικασία ταχέως απομάκρυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να επανεκτεθούν στην τεριφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά τη διάρκεια της χρήσης τεριφλουνομίδης έχουν αναφερθεί περιστατικά εμφάνισης ψωριασικής (περιλαμβανομένης της ψυκτανισμένης ψωριασικής) και επιδείνωσης προϋπάρχουσας ψωριασικής. Ανάλογα με τη νόσο και το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας και έναρξης της νέας διαδικασίας ταχέως απομάκρυνσης. **Περιφερική νευροπάθεια:** Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του AUBAGIO. Ωστόσο, υπάρχει μία ευρεία ποικιλία όσον αφορά στο τελικό αποτέλεσμα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιος 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 ταχέως απομάκρυνσης. **Εμβολιασμοί:** Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένα νεοαντιγόνα (πρώτος εμβολιασμός) ή με ανιμαντιόνη αντίγονο (επανάβεση) ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εμβολιασμών εμβολίων ενέχει κίνδυνο λοιμώξεων και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται. **Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες:** Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδα αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης δε συνιστάται η συγχρόνηση τεριφλουνομίδης με λεηλομυομίνη. Η συγχρόνηση με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της ΠΣ δεν έχει αξιολογηθεί. Κατά τη διάρκεια μελέτων ασφαλείας, στις οποίες η τεριφλουνομίδα χορηγήθηκε ταυτόχρονα με 인터φερόν-βή ή οξική γλαταμερίνη για διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφαλείας, 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. **Αλλαγές της θεραπείας από ή σε AUBAGIO:** Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης με 인터φερόν-βή ή με οξική γλαταμερίνη, δεν απαιτείται περίοδος αναμονής κατά την έναρξη της τεριφλουνομίδης μετά από χορήγηση 인터φερόν-βή ή οξικής γλαταμερίνης ή κατά την έναρξη της υπερνέφρωσης ή οξικής γλαταμερίνης, μετά από τεριφλουνομίδα. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιαίας ζωής της ναταλιζουμάτης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονης ανοσολογικής επίδρασης έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάτης, εφόσον το AUBAGIO άρχισε αμέσως μετά. Επομένως, απαιτείται προσηματωτικό αλλαγής από ναταλιζουμάτη σε AUBAGIO. Βάσει της ημιαίας ζωής της φινγκολιμίδης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδο 1 έως 2 μηνών προκειμένου τα λεμφοκύτταρα να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φινγκολιμίδης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμίδα. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδέχεται προσηματωτικό. Σε ασθενείς με ΠΣ, η απόφαση τιμής  $t_{1/2}$  πριν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημερών (λίγους 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, ενδέχεται προσηματωτικό. **Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου:** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεριφλουνομίδα και/ή τεριφλουνομίδα (του δραστικού μεταβολίτη της τεριφλουνομίδης) 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 απιονισμένου). Ως εκ τούτου, εκφορτώστε αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με τεριφλουνομίδα ή τεριφλουνομίδα. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκωματίνη. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** **Παγκρετίτιδα:** Στην παιδιατρική κλινική μελέτη, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις παγκρετίτιδας, ορισμένες εκ των οποίων οξείας, σε ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.8). Τα κλινικά συμπτώματα περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, ναυτία και ήμετο. Τα επίπεδα της αμυλάσης και της λιπάσης ορού ήταν αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς. Ο χρόνος έως την εμφάνιση κλινικής από μερικούς μήνες έως τρία έτη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της παγκρετίτιδας. Σε περίπτωση που πιθανολογείται παγκρετίτιδα, θα πρέπει να μετρηθούν τα παγκρεατικά ενζύμα και οι σχετιζόμενες εργαστηριακές παράμετροι. Εάν επιβεβαιωθεί παγκρετίτιδα, η τεριφλουνομίδα θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει διαδισκία ταχέως απομάκρυνσης (βλ. παράγραφο 5.2). **Λακτόζη:** Δεδομένου ότι τα δισκία AUBAGIO περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα διασάεσης στη γαλακτοποίηση, ολική έλλειψη λακτάσης ή καθή απορρόφηση γλυκόζη-γαλακτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Νάτριο:** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζεται «ελεύθερο νάτριο». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων ουσιών με την τεριφλουνομίδα:** Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδός την οξείδωση, **Ιατρούς επαγγελματίες του κυκλοφορικού P450 (CYP) και των μεταφορών:** Η συγχρόνηση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg από 2 έως 3 φορές ημερησίως) με 23 ημερών φαρμακικής (επαγωγής) των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορών εκκρήκ (P-γλυκοπρωτεΐνη [P-gp] και πρωτεΐνη αντίστασης στον καρβίνο του μαστού [BCRP]), σε συνδυασμό με τεριφλουνομίδα (70 mg εφάπαξ δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομίδα κατά 40% περίπου. Η φαρμακική και άλλη γνωστή ιατρούς επαγωγής του κυκλοφορικού CYP και επαγωγής μεταφορών, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φανοβαρβίτηλ, η φανουοτίνη και το υπερικό (βόλασο St. John), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τερι-

φλουνομυδία, **Χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας**: Συνιστάται: οι ασθενείς που λαμβάνουν περιφλουνομυδία 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 εντερικής παραγωγής ανακωλύσης ή/και στη γαστρεντερική διαπίδυση της περιφλουνομυδίας. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της περιφλουνομυδίας με άλλες ουσίες**: **Επίδραση της περιφλουνομυδίας στο υπόστρωμα του CYP2C8: ρεταγλιονίνη**. Σημειώθηκε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της ρεταγλιονίνης (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομυδίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η περιφλουνομυδία είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεταγλιονίνη, η πακλιταξέλη, η πιολιγλαξόν ή η ροσιλιταξόν, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουνομυδία. **Επίδραση της περιφλουνομυδίας στα από του στόματος αντισυλληπτικά: 0,03 mg διϋνιλοεσθραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλη**: Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC<sub>0-24</sub> της διϋνιλοεσθραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) καθώς και της  $C_{max}$  και της AUC<sub>0-24</sub> της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομυδίας. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση της περιφλουνομυδίας δεν αναμένεται να επηρεάσει δυνάμην την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλεγεί ή προσαρμοστεί η θεραπεία των από του στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την περιφλουνομυδία. **Επίδραση της περιφλουνομυδίας στο υπόστρωμα του CYP1A2: καφεΐνη**. Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομυδίας 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 περιφλουνομυδία ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλτοξεΐνη, η αλοστερόνη, η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουνομυδία, αφού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. **Επίδραση της περιφλουνομυδίας στη βαρφαρίνη**: Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομυδίας δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της 5-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η περιφλουνομυδία δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) όταν η περιφλουνομυδία συγχρηγήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχρηγήεται με περιφλουνομυδία, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR. **Επίδραση της περιφλουνομυδίας στα υποσπράγματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3)**: Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της κεφαλορίνης (κατά 1,43 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομυδίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η περιφλουνομυδία είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η περιφλουνομυδία συγχρηγήεται με υποσπράγματα του OAT3, όπως η κεφαλορίνη, η βενζιλοπενικιλίνη, η αιπροφολαστίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η ομετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ιδοβοδίνη. **Επίδραση της περιφλουνομυδίας στα υποσπράγματα της BCRP ή/και των πολυπεπτιδίων μεταφορέα 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 περιφλουνομυδίας. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε εκδήληση επίδραση αυτής της αύξησης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα στη δόση της αναγωγής HMG-CoA. Για τη ροσουβαστατίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχρηγήσεως με περιφλουνομυδία. Για άλλα υποσπράγματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκίνη, σουφασαλαζίνη, δαυνορομομυκίνη, δοξορουμυκίνη) και οι οικογένειες των OATP ειδικά των αναστολέων της αναγωγής HMG-Co (π.χ. ομυστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, νατελιονίνη, ρεταγλιονίνη, ριφαμπικίνη), η ταυτόχρονη χρήση περιφλουνομυδίας 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 οφειλόμενος στον άνδρα λόγω της αγωγής με περιφλουνομυδία θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3). **Κύηση**: Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της περιφλουνομυδίας στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η περιφλουνομυδία ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η περιφλουνομυδία αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληξης κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, εφόσον τα επίπεδα συγκέντρωσης της περιφλουνομυδίας 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 αντισύλληξης που χρησιμοποιούν. Τα θηλυκά παιδιά ή/και οι γονείς/φροντιστές των θηλυκών παιδιών θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη επικοινωνίας με τον θεράποντα ιατρό μόλις στο θήλυ παιδί υπό τη θεραπεία του AUBAGIO έλθει εμμηνόρροια. Θα πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική στους νέους ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με την αντισύλληξη 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 εμμηνόρροιας ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας που εγείρει υποψίες εγκυμωσύνης, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με AUBAGIO και να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμωσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και η ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την κύηση. Η ταχεία μείωση των επιπέδων περιφλουνομυδίας στο αίμα μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμμηνόρροιας, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με περιφλουνομυδία, 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 περιφλουνομυδίας 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 περιφλουνομυδίας στο πλάσμα πρέπει να μετρούνται πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμωσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση περιφλουνομυδίας 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 Κότσο της Αδείας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπο του (βλ. παράγραφο 7). **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης**: Μετά τη διακοπή της αγωγής με περιφλουνομυδία· 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 εύκολα ανεκτή,· εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμης κόνης 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 αναμνηστικής ενδίαση μίνιμα από την πρώτη μέτρηση συγκέντρωσης της ουσίας κάτω των 0,02 mg/L έως τη γονιμοποίηση. Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και η κόνη ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση ιστρονύχου και προγεστανόνου, με αποτέλεσμα να μην εμφοφαλίζεται η αξιοπιστία των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόνη ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληξης. **Θηλασμός**: Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της περιφλουνομυδίας στο γάλα. Η περιφλουνομυδία 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). Av 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 ή ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λεφλουνομυδία, τη μητρική ουσία της περιφλουνομυδίας, 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: Περιλήψεις του προφίλ ασφαλείας**: Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν περιφλουνομυδία (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 άλγεια (9,8%, 13,5%). Γενικά, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η ναυτία και η άλγεια ήταν ήπιες έως μέτριες διάρκειας, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής. Η περιφλουνομυδία είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομυδίας. Το προφίλ ασφαλείας της λεφλουνομυδίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα

ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται περιφλουνομυδία σε ασθενείς με ΠΣ. **Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα**: Η περιφλουνομυδία εξετάστηκε σε ένα σύνολο 2.267 ασθενών που εκτέθηκαν στην περιφλουνομυδία (1.155 σε περιφλουνομυδία 7 mg και 1.112 σε περιφλουνομυδία 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τεσσέρες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1.045 και 1.002 ασθενείς στις ομάδες περιφλουνομυδίας 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία ενεργή μελέτη σύγκρισης (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με περιφλουνομυδία) που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΜΠΣ). Αναφέρονται παρακάτω οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBAGIO σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, ως προς την περιφλουνομυδία 7 mg ή 14 mg από κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς. Οι συχνότερες οριχτήκαν σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )· συχνές ( $\geq 1/1000$  <  $1/10$ )· όχι συχνές ( $\geq 1/10000$  έως <  $1/1000$ )· σπάνιες ( $\geq 1/100000$  <  $1/10000$ )· μη συχνές (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	<b>Συχνές</b> : Γρίπη, Λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοιμώξη του ουροποιητικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Παραρρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτιδα, Στρωματικός έρπης, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των πιπίων <b>Όχι συχνές</b> : Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<b>Συχνές</b> : Ουδετεροπενία <sup>†</sup> , Αναιμία <b>Όχι συχνές</b> : Ηπιας μορφής θρομβοπενία (αιμοπεταλία <100 G/L)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<b>Συχνές</b> : Ηπιας αλλεργικής αντίδρασης <b>Μη γνωστές</b> : Αντιδράσεις υπερευαίσθησης (έμμεσες ή άψυκες) συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοίδηματος
Ψυχιατρικές διαταραχές	<b>Συχνές</b> : Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<b>Πολύ συχνές</b> : Κεφαλαλγία <b>Συχνές</b> : Παραισθησία, Ισχιαλγία, Σύδρομο καρπιαίου σωλήνα <b>Όχι συχνές</b> : Υπεραισθησία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια
Καρδιακές διαταραχές	<b>Συχνές</b> : Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	<b>Συχνές</b> : Υπέρταση <sup>‡</sup>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	<b>Όχι συχνές</b> : Διάμεση πνευμονοπάθεια <b>Μη γνωστές</b> : Πνευμονική υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<b>Πολύ συχνές</b> : Διάρροια, Ναυτία <b>Συχνές</b> : Παγκρετίτιδα <sup>§</sup> , Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδοντοπίαση <b>Όχι συχνές</b> : Στρωματίτιδα, Κολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και του χοληφόρου	<b>Πολύ συχνές</b> : Αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) <sup>‡</sup> <b>Συχνές</b> : Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT) <sup>‡</sup> , Αύξηση αλταρτικής αμινοτρανσφεράσης <sup>‡</sup> <b>Σπάνιες</b> : Οξεία ηπατίτιδα <b>Μη γνωστές</b> : Φαρμακευτικά ζωόμενη ηπατική βλάβη (DILI)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<b>Όχι συχνές</b> : Δυσλιπιδαιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<b>Πολύ συχνές</b> : Άλγεια <b>Συχνές</b> : Εξάνθημα, Ακμή <b>Όχι συχνές</b> : Διαταραχές ονύχων, Ψωρίαση (περιλαμβανομένης της φυκτανωδούς ψωρίασης) <sup>§,¶</sup> , Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις <sup>¶</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<b>Συχνές</b> : Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<b>Συχνές</b> : Πολυουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	<b>Συχνές</b> : Μηνόρραγια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<b>Συχνές</b> : Άλγος, Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	<b>Συχνές</b> : Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδεροφίλων <sup>¶</sup> , Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων <sup>¶</sup> , Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης ελαίας
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	<b>Όχι συχνές</b> : Μετατραυματικός πόνος

α ανατρέξει στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω (βλ. παράγραφο 4.4) ή η συχνότητα είναι στην κατηγορία «συχνές» στα παιδιά με βάση μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η συχνότητα είναι στην κατηγορία «όχι συχνές» στους ενήλικες. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων**: **Άλγεια**: Η άλγεια 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 περιφλουνομυδία 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφθηκαν ως διάχυτες ή γενικευμένες σε ολόκληρο το τριχότυπο 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 περιφλουνομυδία 14 mg. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω άλγειας ήταν 1,3% στην ομάδα περιφλουνομυδίας 14 mg, έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. **Επίδραση στο ήπαρ**: Από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς προέκυψε τα εξής:

Αύξηση της ALT (βάσει εργαστηριακών δεδομένων) σύμφωνα με την κατάσταση κατά την εισαγωγή - Πληθυσμός ασφαλείας σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες	εικονικό φάρμακο (N=997)	Περιφλουνομυδία 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%)

Ηπιας αύξησης της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν περιφλουνομυδία απ' ό,τι 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 κυμάθηκε από μίνες 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 τερβιναφέν 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 τερβιναφέν 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 τερβιναφέν 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 λοιμωδών με την τερβιναφέν 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας. Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανόμενες της σηψαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. **Αιματολογικές επιδράσεις:** Μία μέση μείωση του επιπέδου τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα της την έναρξη, κυρίως μείωση των υποπεριφώνων 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 εκδήλη. **Περιφερική νευροπάθεια:** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανόμενη της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. ονδύριο καρπιαίο οίδημα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τερβιναφέν 14 mg σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγωγμίστρας νεύρου, ήταν 1,9% (17 από τους 898 ασθενείς) στην ομάδα τερβιναφέν 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 τερβιναφέν 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από τους 5 ασθενείς. **Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη ή μη προσδιορισμένα (περιλαμβανόμενα αυτοίς και πολυποσάδες):** Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τερβιναφέν από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοεπιθηλιακών 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 τερβιναφέν 14 mg στην 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 τερβιναφέν 7 mg και στην ομάδα τερβιναφέν 14 mg, αντίστοιχα. **Ψυχραιμία:** Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι συχνότητες για την ψυχραιμία ήταν 0,3%, 0,3% και 0,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, της τερβιναφέν 7 mg και της τερβιναφέν 14 mg, αντίστοιχα. **Διαταραχές του γαστρεντερικού:** Μετεγχειρητικά, παρακείμενα έδρα αναφέρθηκαν από την τερβιναφέν σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής παρακείμενης και ψευδοκύστεων του παγκρέατος. Συμβαίνει από το πάγκρατος μπορεί να εμφανιστούν οποιoδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τερβιναφέν, τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε νοσηλεία και/ή να χρίξουν διορθωτικής αγωγής. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Το παρατηρούμενο προφίλ ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 10 έως 17 ετών) που μερσιόσια χορηγούμενη τερβιναφέν ήταν συνολικά παρόμοιο με το προφίλ που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, στην παιδιατρική μελέτη (166 ασθενείς: 109 στην ομάδα της τερβιναφέν 14 mg και 57 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), περιπτώσεις παρακεταμόλης αναφέρθηκαν στο 1,8% (2/109) των ασθενών που έλαβαν τερβιναφέν 14 mg σε σύγκριση με κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, στη δόση τυφλής φάση. Ένα από αυτά τα συμβάντα οδήγησε σε νοσηλεία και έρχηξε διορθωτικής αγωγής. Στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τερβιναφέν στην ανοικτή φάση της μελέτης, αναφέρθηκαν 2 επιπλέον περιπτώσεις παρακεταμόλης (η μία αναφέρθηκε ως σοβαρό συμβάν), η άλλη ως μία σοβαρό συμβάν ήμιας έντασης) και μία περίπτωση οξείας παρακεταμόλης (με ψευδο-βήχωση). Στους δύο από αυτούς τους 3 ασθενείς, η παρακεταμόλη οδήγησε σε νοσηλεία. Τα κλινικά συμπτώματα περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, ναυτία και ήμετο, ενώ τα επίπεδα της αμολοξίλης και της λιπάζης ορού ήταν αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς ανακείμεναν μετά τη διακοπή της αγωγής, την έναρξη διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παράγραφο 4.4) και τη χορήγηση διορθωτικής θεραπείας. Τα ακόλουθα ανεπιθύματα συμβάντα αναφέρθηκαν πιο συχνά στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων: • Αλκυμια αναφέρθηκε στο 22,0% των ασθενών που έλαβαν τερβιναφέν 14 mg, έναντι 12,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. • Λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 66,1% των ασθενών που έλαβαν τερβιναφέν 14 mg, έναντι 45,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μεταξύ αυτών, ρινοφαρυγγίτιδα και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αναφέρθηκαν πιο συχνά με τερβιναφέν 14 mg. • Αύξηση της CRP αναφέρθηκε στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν τερβιναφέν 14 mg, έναντι 0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων συσχετίστηκε με τεκμηριωμένη ωματική άσκηση. • Παραοίθησια αναφέρθηκε στο 11,0% των ασθενών που έλαβαν τερβιναφέν 14 mg, έναντι 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. • Κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε στο 11,0% των ασθενών που έλαβαν τερβιναφέν 14 mg, έναντι 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύτων 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 32040380/377, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> - **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ +357 22608669, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύτων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου. **4.9 Ψευδοδοσολογία Συμπτώματα:** Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τερβιναφέν σε ανθρώπους. Τερβιναφέν 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμφωμούνσαν με το προφίλ ασφαλείας της τερβιναφέν 14 mg σε ασθενείς με ΠΣ. **Αντιμετώπιση:** Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας ή τοξικότητας, συνιστάται η χορήγηση χολεσταταμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα για την επίταξη της αποβολής. Η ουσιαστική διαδικασία απομάκρυνσης είναι η χορήγηση χολεσταταμίνης 8,3 γραμμ. φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι καλώς ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση χολεσταταμίνης 4g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, όταν η χολεσταταμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Επιπλέον, η χολεσταταμίνη ή ο ενεργοποιημένος άνθρακας δεν χρειάζεται απαραίτητα να χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες, εάν απαιτείται κάτι τέτοιο για λόγους αναρχής (βλ. παράγραφο 5.2). **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλικά, Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA31. **Μηχανισμός δράσης:** Η τερβιναφέν είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μεταγονιδιοκό ένζυμο διυδροορμόνη αφυδρογονάση (DHO-DH), το οποίο λειτουργικά συνδέεται με την αναπνευστική αλυσίδα. Ως συνέπεια της αναστολής, η τερβιναφέν οδηγεί μειώνει τον πολλαπλασιασμό των ταχέως διαιρούμενων κυττάρων που εξαρτώνται από την γενική σύνθεση της πυριμίνης για να επεκταθούν. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η τερβιναφέν 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 τερβιναφέν 14 mg μία φορά την ημέρα οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του 0,3 x 10<sup>9</sup>/l, η οποία συνδυάστηκε κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής και τα επίπεδα αυτά διατηρήθηκαν μέχρι το τέλος της αγωγής. **Δυνατότητα παράστασης του διαστήματος QT:** Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ενδεχόμενη μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η τερβιναφέν 14 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μέση διαφορά μεταξύ τερβιναφέν 14 mg 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 σωληνίων:** Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μία κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τερβιναφέν έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση

του φασφορού ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα τερβιναφέν 14 mg συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με την αύξηση της νεφρικής γλυκαιναιμικής απέκκρισης και δεν σχετίζονται με μεταβολές στη λειτουργία της οπιασματικής διήθησης. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:** Η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO καταδείχθηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEMSO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άπαξ ημερησίως δόσεις τερβιναφέν 7 mg και 14 mg σε ενήλικες ασθενείς με ΥΠΣ. Συνολικά 1.088 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαίοποήθηκαν στη μελέτη TEMSO να λάβουν 7 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) τερβιναφέν 14 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο (n=363) για διάστημα 108 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσίασαν υποτροπή/άσκηση κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διαεγαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά το δύο έτη πριν τη διαεγαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδο τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5 στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπνοής (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπή/άσκηση-διάλειπωση πολλαπλή σκλήρυνση (91,5%), αλλά μία υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (4,7%) ή εξελισσόμενη υποτροπή/άσκηση 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 προλαμβάνουν 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 διάρκεια θεραπείας περίπου 5 έτη, μάλιστα διάρκεια θεραπείας περίπου 8,5 έτη) δεν παρουσιάζουν κάποια νέα ή μη αναμενόμενη ευρήματα ασφαλείας. Συνολικά 1.169 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαίοποήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) τερβιναφέν 14 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο (n=389) για μεταβλητό διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την τυχαίοποηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], παρουσίασαν υποτροπή/άσκηση κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διαεγαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διαεγαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδο τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5 στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπνοής (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπή/άσκηση-διάλειπωση πολλαπλή σκλήρυνση (97,5%), αλλά μία υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (0,8%) ή εξελισσόμενη υποτροπή/άσκηση πολλαπλή σκλήρυνση (1,7%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4. Βλάβες που προλαμβάνουν 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	
	Τερβιναφέν 14 mg	Εικονικό φάρμακο	Τερβιναφέν 14 mg	Εικονικό φάρμακο
N	358	354	370	388
<b>Κλινικές Εκβάσεις</b>				
Επιπρόσθετο ποσοστό υποτροπών	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Διαφορά κινδύνου (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)***	
Ελεύθερο υποτροπών εβδομάδα 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>Λόγος κινδύνου (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπνοής εβδομάδα 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Λόγος κινδύνου (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,70 (0,51, 0,97)**		0,68 (0,47, 1,00)*	
6μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπνοής εβδομάδα 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Λόγος κινδύνου (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
<b>Τελικά σημεία MRI</b>				
Μεταβολή στο BOD εβδομάδα 108 <sup>1)</sup>	0,72	2,21		
<i>Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο</i>	67%***			
Μέσος Αριθμός βλαβών που προλαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	1,18		
<i>Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)***		Δεν μετρήθηκε	
Αριθμός μοναδικών ενεργών βλαβών/απέκλιση	0,37	2,46		
<i>Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI<sub>95%</sub>)</i>	69%, (59%, 77%)***			

\*\*\* p<0,0001 \*\* p<0,001 \* p<0,01 \*\* p<0,05 υποκινημένο με το εικονικό φάρμακο (1) BOD: φορτίο νόσου: συνολικός όγκος βλαβών (υποκείμενες στις T2 και T1) σε ml. Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου: Παρατηρήθηκε μία σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές και το χρόνο έως την 3μηνη διατηρούμενη εξέλιξη της αναπνοής σε μια υποομάδα ασθενών στην TEMSO (n=127) με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, υψηλή δραστηριότητα της νόσου οριζήθηκε ως 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες βλάβες που προλαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εγκεκριμένα. Δεν πραγματοποιήθηκε παρόμοια ανάλυση υποομάδας στην TOWER αφού δεν ελφθιστούν δεδομένα MRI. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε ένα ή/και περισσότερα εγχειρήματα (κανονικά τουλάχιστον ένα έτος αγωγής) υπερτροφής β-έχοντας τουλάχιστον μία υποτροπή το προηγούμενο έτος ενώ ήταν σε θεραπεία και τουλάχιστον 9 υποκείμενοι βλάβες στις T2 σε MRI κρανίου ή τουλάχιστον 1 βλάβη που προλαμβάνει γαδολίνιο ή ασθενείς που έχουν ένα ή/και μεταβλητή ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών το προηγούμενο έτος όπως συγκρίνονται με τα προηγούμενα 2 έτη. Η μελέτη TOSIT ήταν μία διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολογούσε τις άπαξ ημερησίως δόσεις τερβιναφέν 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 τυχαίοποήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=212) τερβιναφέν 14 mg ημερησίως 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 τερβιναφέν 14 mg (πλήκλιο κινδύνου: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης TOSIT επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της τερβιναφέν στην υποτροπή/άσκηση-διάλειπωση πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) περιλαμβανομένης και της αρχόμενης RRMS με πρώτο κλινικό απομυελίνωτικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο). Η αποτελεσματικότητα της τερβιναφέν 14 mg συγκριτικά με αυτή της υποδοσίας υπερτροφής β-1α (στη συνιστώμενη δόση των 44 mg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 τυχαίοποημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENNER) με ελάχιστη διάρκεια αγωγής 48 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια 114 εβδομάδες). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, όπως από αυτό που προηγήσει χρονικά) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τερβιναφέν 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 εγκατάλειψη της θεραπείας (0,9%). Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα υπερτροφής 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 περιφλουονιδή 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την υπερφρουονιδή β-1α ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών να αποτύχουν αγωγή στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (περιφλουονιδή 14 mg έναντι υπερφρουονιδή β-1α,  $p=0,595$ ). **Παιδιατρικός πληθυσμός: Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 έως 17 ετών):** Η EFC 11759/TERIKIDS ήταν μία διεισδυτική, δίπλη τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ, στην οποία αξιολογήθηκαν άστα ήμερησιας χορηγούμενες δόσεις περιφλουονιδής (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 στην ολοκλήρωση, καθώς και σε μη προγραμματισμένες επισκέψεις σε περιπτώσεις 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 ταυτοποίηση. Ο χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή ή την υψηλή ενεργότητα στην MRI, αναλύθηκε ως το τι συνέβη πρώτο, είτε προκαθορίστηκε ως ανάλυση εισαίσθησης, επειδή περιλαμβάνει τόσο τις κλινικές, προϋποθέσεις όσο και τις προϋποθέσεις στην MRI για τη μεταπήδηση στην ανοικτή περίοδο. Συνολικά 166 ασθενείς ταυτοποιήθηκαν να αναλύονται: 21 σε λήψη περιφλουονιδής ( $n=109$ ) ή εικονικού φαρμάκου ( $n=57$ ). Κατά την εισαγωγή, οι ασθενείς της μελέτης είχαν βαθμολογία EDSS  $\leq 5,5$ , 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 περιφλουονιδή. Μεταπήδηση από τη δίπλη τυφλή στην ανοικτή 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 περιφλουονιδής (26% για το εικονικό φάρμακο, 13% για την περιφλουονιδή). Η περιφλουονιδή μείωσε τον κίνδυνο κλινικής υποτροπής κατά 34% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας ( $p = 0,29$ ) (Πίνακας 2). Την προκαταρκτική ανάλυση εισαίσθησης, η περιφλουονιδή 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 περιφλουονιδή 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 EFC 11759/TERIKIDS**

Πληθυσμός ITT της EFC 11759	Περιφλουονιδή (N=109)	Εικονικό φάρμακο (N=57)
<b>Κλινικά καταληκτικά σημεία</b>		
Χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή, Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής την Εβδομάδα 96	0,39 (0,29, 0,48) 0,30 (0,21, 0,39)	0,53 (0,36, 0,68) 0,39 (0,30, 0,52)
Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής την Εβδομάδα 48		
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,66 (0,39, 1,11) <sup>^</sup>	
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	0,51 (0,41, 0,60) 0,38 (0,29, 0,47)	0,72 (0,58, 0,82) 0,56 (0,42, 0,68)
Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής ή υψηλής ενεργότητας στην MRI την Εβδομάδα 48		
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,57 (0,37, 0,87) <sup>*</sup>	
<b>Κύρια καταληκτικά σημεία στην MRI</b>		
Προσαρμοσμένος αριθμός νέων ή αυξανόμενων σε μέγεθος T2 βλαβών, Εκτίμηση (95% CI)	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)	0,45 (0,29, 0,71) <sup>**</sup>	
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) post-hoc ανάλυση προσαρμοσμένη επίσης ως προς τις αρχικές T2 μετρήσεις	0,67 (0,45, 0,99) <sup>**</sup>	
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) <sup>***</sup>	
<sup>^</sup> $p > 0,05$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, <sup>*</sup> $p < 0,05$ , <sup>**</sup> $p < 0,001$ , <sup>***</sup> $p < 0,0001$ . Η πιθανότητα βελτιστή 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 μείζοντος συγκυρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από το στόματος χορήγηση περιφλουονιδής με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%). Η τροφή δεν έχει κλινικές σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της περιφλουονιδής. Σύμφωνα με τις μέσες προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που υπολογίζονται από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελόντες και ασθενείς με ΠΣ, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης προσαρμόζεται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκυρώσεων σταθερής κατάστασης] και ο εκτιμώμενος λόγος άδρασης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον. **Κατανάλωση:** Η περιφλουονιδή δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότητα στη λευκωματίνη και καταναίεται κυρίως στο ήπαρ. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l μετρά από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Ωστόσο, αυτό αποτελεί πιθανότητα υποεκτίμησης, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανομή στα όργανα αρουραίου. **Βιοεπιταξιμότητα:** Η περιφλουονιδή μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανηγείται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιοεπιταξιμότητας της περιφλουονιδής είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. Ο δευτερεύουσας οδοί είναι η οξείδωση, η N-ακυλολυση και η οξείδωση με θειικά. **Αποβολή:** Η περιφλουονιδή απεκκρίνεται στη γαστρεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμεταβλήτη δραστική ουσία και πιθανότητα με άμεση έκκριση. Η περιφλουονιδή είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκκρήξης 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 στα ούρα (22,6%). Με τη διαδικασία ταχέως απομάκρυνσης με χολεστραμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένων προβλέψεων των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της περιφλουονιδής σε υγιείς εθελόντες και σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή  $t_{1/2}$  ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Μετά από εράπια ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική κθάρα της περιφλουονιδής είναι 30,5 ml/h. **Διαδικασία ταχέως απομάκρυνσης: χολεστραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας:** Η αποβολή της περιφλουονιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότητα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκυρώσεις περιφλουονιδής που μετρήθηκαν στο πλάσμα μία διαδικασία 11 ημερών με σκοπό την επίτευξη της απομάκρυνσης της περιφλουονιδής

με 8 g χολεστραμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολεστραμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με περιφλουονιδή κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επίτευξη της απομάκρυνσης της περιφλουονιδής, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκυρώσεων περιφλουονιδής στο πλάσμα και με τη χολεστραμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της περιφλουονιδής και τη χορήγηση χολεστραμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκέντρωση περιφλουονιδής 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% στην ολοκλήρωση της ημέρας 11. Η επίλυση μεταξύ των 3 διαδοχικών αποβολών εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολεστραμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολεστραμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζετα απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται) η ταχεία μείωση των συγκυρώσεων περιφλουονιδής στο πλάσμα). **Γραμμο: κόπηση ή γραμμωτικότητα:** Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά και τη δόση μετά την από το στόματος χορήγηση περιφλουονιδής 7 έως 14 mg. **Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών: Φύλο και ηλικιακή:** Ορισμένες ηγες ενδογενούς μεταβλητότητας, αναγνωρίστηκαν σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΠΣ. Βάσει της ανάλυσης PopPK, ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, φάρμακα και επίπεδα λευκωματίνης και γλοβουλίνης. Εντούτοις, η επίδραση αυτών των παραγόντων φαίνεται περιορισμένη ( $\leq 31\%$ ). **Ηπατική δυσλειτουργία:** Η ήπια και μέτρια ήπια δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της περιφλουονιδής. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ήπια δυσλειτουργία. Ωστόσο, η περιφλουονιδή αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ήπια δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3). **Νεφρική δυσλειτουργία:** Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της περιφλουονιδής. 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 άστα 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 άστα ημερησίως [βάσει προεπιλεγμένων κλινικών δεδομένων και προσαρμοσμένων] οδήγησε σε εκθέσεις σταθερής κατάστασης στο εύρος που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με 14 mg άστα ημερησίως. Οι παρατηρούμενες κατώτερες συγκυρώσεις σε σταθερή κατάσταση ποικίλαν 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 το στόματος χορήγηση περιφλουονιδής σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους για διάστημα 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα, έδειξε ότι η τοξικότητα εντοπίστηκε κυρίως στο μυελό των οστών, στα λεμφοειδή όργανα, στη στοματική κοιλότητα/γαστρεντερική οδό, στα αναπνευστικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης, στα ερυθροκύτταρα. Ανάμια, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων και επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκωμίνης, λεμφοπενία και δευτερογενής λιμφοπενία, 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 διαίρεσεων κυττάρων). Τα ζώα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον άνθρωπο στη φαρμακολογία, επομένως και στην τοξικότητα της περιφλουονιδής. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχη ή χαμηλότερη από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο. **Ενδογενή ανοσοτοξικότητα και καρκινογόνος δράση:** Η περιφλουονιδή δεν ήταν μεταλλαζόντιος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* βεβαιώθηκε έμμεση επίδραση ορελίωσης στην ανομοιογένεια της δεξαμενής νουκλεοτίδων που προκύπτει από τη φαρμακολογική αναστολή της DNA-DH. Ο ελάσσων μεταβολίτης TFMA (4-τροφομεθυλιανίνη) προκάλεσε μεταλλαζιόγηση 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 περιφλουονιδής στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Δεν υπήρξαν εξωτερικές δυσκολίες στους απογόνους αρσενικών αρουραίων στους οποίους είχε χορηγηθεί περιφλουονιδή πριν από το ζευγάρισμα με θηλυκούς αρουραίους που δεν είχαν λάβει την ουσία. Η περιφλουονιδή ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις που εμπόδιζαν στο θεραπευτικό εύρος τιμών για τον άνθρωπο. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους παρατηρήθηκαν επίσης όταν η περιφλουονιδή χορηγήθηκε σε έγκυους αρουραίους κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενος στον άνδρα λόγω της θεραπείας με περιφλουονιδή θεωρείται χαμηλός. Η εκτιμώμενη έκθεση του πλάσματος των θηλέων 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 περιφλουονιδής από το στόματος. **Τοξικότητα σε νεαρά ζώα:** Αρουραίοι νεαρής ηλικίας που έλαβαν περιφλουονιδή από στόματος για 7 εβδομάδες από τον απογαλακτισμό έως τη σεξουαλική ωριμότητα 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 περιλάμβαναν ανάμια, μείωση της λεμφοειδούς ανταπόκρισης, δοσοεξαρτημένη μείωση της εξαρτημένης από τα T κύτταρα ανοσοαπωτική απόκριση 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 B κυττάρων που παρατηρήθηκε σε νεαρούς αρουραίους δεν παρατηρήθηκε σε ενήλικες αρουραίους. Η σημασία αυτής της διαφοράς είναι άγνωστη, ωστόσο καταδείχθηκε πλήρης αντιστοιχία όπως και για τα περισσότερα από τα άλλα ευρήματα. Λόγω της υψηλής ευαισθησίας των ζώων στην περιφλουονιδή, 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 διακίου:** λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο καρβοξυμεθυλκυανίου νατρίου (τύπου Α), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μαγνήσιο στεατικό. **Επιπλέον φάρμακο:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου 7 mg: υπρομελόξη, διοξείδιο (E171), τάλκη, πολυαιθυλονολικό 8000, λάκα αργιολιχίου ινδοκαρμίου (E132), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172). **Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου 14 mg:** υπρομελόξη, τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκη, πολυαιθυλονολικό 8000, λάκα αργιολιχίου ινδοκαρμίου (E132) **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Διαιτητικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχτή:** AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου: Κυψέλες από πολυαμινο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλα (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου) και συσκευασμένες σε κουτί που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου. AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου: Κυψέλες από πολυαμινο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου) και συσκευασμένες σε κουτί που περιέχει 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου. Διαιτητικές κυψέλες, μονόδων δόσης από πολυαμινο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο, σε κουτί που περιέχει 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Διαιτητικές προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί 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 διακίου: EU/1/13/838/006 28 οια: AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίου: EU/1/13/838/001 14 διακίου | EU/1/13/838/002 28 διακίου | EU/1/13/838/004 84 διακίου | EU/1/13/838/004 98 διακίου | EU/1/13/838/005 10x1 διακίου **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013 | Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Μαΐου 2018 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 23/07/2021. Λεπτομέρειες πληροφοριών 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. Συμψηφίζοντας την «KTRINH KAPTA»**



# Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η Τ Ω Ν Χ Α Ρ Α Κ Τ Η Ρ Ι Σ Τ Ι Κ Ω Ν Τ Ο Υ Π Ρ Ο Ϊ Ο Ν Τ Ο Σ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Copaxone 20 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμιμαμένη σύριγγα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Μία προγεμιμαμένη 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 πολυπεπίδια, συμπεριλαμβανομένης της αλληλουχίας των αμινοξέων, παρόλο που η τελική σύνθεση της γλατιραμέρης οξικής δεν είναι εντελώς τυχαία. Για την πλήρη κατάλογη των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα. Διαλυτές διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Το ενέσιμο διάλυμα έχει pH 5,5 – 7,0 και ωσμωριακό περίπου 265 mOsm/L. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Copaxone ενδείκνυται για τη θεραπεία των υποτροπιάζουσών 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 προέγερση 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 προγεμιμαμένη 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, η Βεράπιν αντιβίωση θα πρέπει να απορριφθεί σε εξαιρησιακή βάση. Νευρική δυσλειτουργία: Το Copaxone δεν μελετήθηκε ειδικά σε ασθενείς με νευρική 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. Πατόσο, από περιλαμβανόμενα στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί φαίνεται ότι το προφίλ ασφαλείας 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 οποιοδήποτε 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 αυτό. Για κάθε ένεση πρέπει να επιλεγεί ένα διαφορετικό σημείο, επειδή με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί η πιθανότητα ερεθισμού ή άλγους στο σημείο της ένεσης. Τα σημεία της «αυτοένεσης» περιλαμβάνουν τον κοιλιακό χώρο, 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 εκχυτής για χρήση με τις προγεμιμαμένες σύριγγες Copaxone και δεν έχει δοκιμαστεί με άλλες προγεμιμαμένες 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: Υπερευαίσθησία 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 Βεράπιν ιατρός πρέπει να ενημερωθεί τον ασθενή ότι εντός λεπτών μετά την έναρξη χορήγησης του Copaxone μπορεί να εμφανισθεί μία 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 αυτόματως χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακομεί 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 οπασμοί ή/και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Σπανίως μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (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 ημερησίας αγωγής με Copaxone. Τα μέγιστα επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από θεραπευτική διάρκεια 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 νευρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθείται η νευρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Copaxone. Μολονότι δεν υπάρχει κάποια ένδειξη πειραματικής έναρξης ανοσοσυμπλόκων σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλειστεί 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 αλληλεπιδράσεις:** 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 οποιοδήποτε σημαντικό 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 φαινωτίνη 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 Τονιμότητα, κύπση και γαλουχία:** **Κύπση:** Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα ισχύοντα δεδομένα σε έγκυες γυναίκες καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσπλαστικής ή έμβρυο γενετικής τοξικότητας από τη χρήση Copaxone. Εως σήμερα, δεν είναι διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμώτερο 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 συχτήσεων 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 να 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 ερυθρίση, άλγος, μάζα, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή, υπερευαίσθησία και σπάνιες εμφανίσεις λιποστροφίας 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 δυνατή να εμφανισθεί εντός λεπτών από τη στιγμή της ένεσης Copaxone. Κατ' ελάττωσον αναφέρθηκε τουλάχιστον μια 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 αντιμετωπίστηκαν 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 ή 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 παραιοίτισεις	Λοίμωξη, γρίπη	Βρογχίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπης, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, οδοντικό απόστημα, κολπική καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δοθιάνη, έρπητας ζωστήρας, πνευμονοριτίδα
Νεοπλασμάτα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβανόμενα κύστες και πολύποδες)		Καλοήθες 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 οισπνεύματος, 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, υπέρτονια, ημικρανία, διαταραχή λόγου, συγκοπή, τρόμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοτική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλεξία, δυστονία, κινητική δυσλειτουργία, μυόκλονος, νευρίτιδα, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση, παράλυση περνιαίου 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*		Κίρσοι
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Βήχας, ρινίτιδα εποχική	Άπνοια, επίταση, υπεραρισμός, λαρυγγόσπασμος, διαταραχή πνεύμονα, αίσθημα πνιγμονής

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθορωκτική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, τερηδόνα των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κολίτιδα, πολύποδας του παχέος εντέρου, εντεροκολίτιδα, ερυσίς, έλκος του οισοφάγου, περιοδοντίτιδα, αιμορραγία του ορθού, διόγκωση σιελογόνου αδένων
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*	Αυκεναλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγόνιο άλγος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, συχνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματοουρία, 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, πριασμός, διαταραχή προστάτη, επίκρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, διαταραχή όρχεων, κολπική αιμορραγία, αδικοκολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, θωρακικό άλγος*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης <sup>§</sup> , 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 εμβολασμό

\* Συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε το Coraxone 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 συμβλήματα 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 επιπλέον ασφάλειας του Coraxone. Οι ακόλουθες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών συλλέχθηκαν από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με Coraxone σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Coraxone: αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της σπάνιας εμφάνισης αναφυλαξίας, >1/10000, <1/1000). Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής πνευματικής βλάβης εξοφάνισκαν με τη διακοπή της θεραπείας. Τα πνευματικά συμβάματα προέκυψαν σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με Coraxone. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής πνευματικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Coraxone. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες: **Ελλάδα**, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ. + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>, **Κύπρος**, Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ. +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

**4.9 Υπερδοσολογία:** Συμπτώματα: Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Coraxone (μέχρι 300 mg γλατραμερή οξική). Οι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφονται 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: Αντινεοπλασματική και ανοσορρυθμιστική παράγοντας, άλλα ανοσοδιεγερτικά. Κωδικός ATC: L03AX13. **Μηχανισμός δράσης:** Ο μηχανισμός με τον οποίο η γλατραμερή 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 γλατραμερή 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 Coraxone σε 3 ελεγχόμενες δοκιμές. Η πρώτη μελέτη ήταν διετούς διάρκειας και συμμετείχαν σ' αυτή 50 ασθενείς (Coraxone 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 δυσλειτούργειας (εξάρσεις) κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δύο ετών. Στη δεύτερη μελέτη, διάρκειας μέχρι και 35 μηνών, όπου εφαρμόζονταν τα ίδια κριτήρια συμμετείχαν 251 ασθενείς (Coraxone n=125, εικονικό φάρμακο n=126). Στην τρίτη μελέτη η οποία ήταν 9μηνιαίας διάρκειας συμπεριλήφθηκαν 239 ασθενείς (Coraxone n=119, εικονικό φάρμακο n=120), όπου τα κριτήρια συμμετοχής ήταν ίδια με εκείνα της πρώτης και της δεύτερης μελέτης. Έκοντας ως συμπληρωματικό κριτήριο ότι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία βλάβη που προσαρμόζονταν γαδολίνιο στη μαγνητική τομογραφία. Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έλαβαν Coraxone, 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 γλατραμερή οξική. Υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ως προς την έκθεση μέχρι και για 12 χρόνια από 103 ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με το Coraxone. Το Coraxone εμφάνισε επίσης ευεργετικές δράσεις έναντι του εικονικού φαρμάκου στις παραμέτρους της μαγνητικής τομογραφίας (MR) ως προς την υποτροπιάζουσα - διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Coraxone 20 mg/mL: Στην ελεγχόμενη μελέτη 9001/9001E, όπου συμμετείχαν 251 ασθενείς, οι οποίοι παρακολούθησαν έως 35 μήνες [συμπεριλαμβανομένης μίας τυφλής φάσης επίσκεψης 9001E 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 Coraxone (p = 0,199). Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η αγωγή με Coraxone επιδρά στη διάρκεια ή τη θάρυτητα της υποτροπής. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Coraxone σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή προϊούσα νόσο. Μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης. Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 481 ασθενείς (Coraxone n=243, εικονικό φάρμακο n=238) διεξήχθη σε ασθενείς με σαφώς ορισμένη, μεμονωμένη, νευρολογική μονοεστιακή εκδήλωση και ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία, ενδεικτικά πολλαπλής σκλήρυνσης (τουλάχιστον δύο εγκεφαλικές βλάβες στην ακολουθία T<sub>2</sub> της μαγνητικής τομογραφίας, διαμέτρου μεγαλύτερης των 6 mm). Οποιαδήποτε άλλα 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 συμπτωματοί επί τρία έτη, όπου συνέβαλε πρώτα, έλαβαν θεραπεία με το δραστικό φάρμακο, σε μία 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 ταυτοποιήθηκαν αρχικώς στο Coraxone, οι 198 συνέχισαν τη θεραπεία με Coraxone στη φάση ανοιχτής επισήμανσης. Εκ των 238 ασθενών που ταυτοποιήθηκαν αρχικώς στο εικονικό φάρμακο, οι 211 μετατάχθηκαν σε θεραπεία με Coraxone στη φάση ανοιχτής

επισήμανσης. Κατά το χρονικό διάστημα των 3 χρόνων, όπου διεξήχθη η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, το Coraxone καθυστέρησε την εξέλιξη από το πρώτο κλινικό σύμβωμα έως την κλινικά επιβεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση (CDMS) σύμβαση με τα κριτήρια Poser, με στατιστικά σημαντικά και κλινικά επικοδομητικό 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 Coraxone. Η ευνοϊκή επίδραση της αγωγής με το Coraxone έναντι του εικονικού φαρμάκου καταδείχθηκε επίσης σε δύο δευτερογενή καταληκτικά σημεία βάσει της μαγνητικής τομογραφίας, ήτοι ο αριθμός των νέων βλαβών στην ακολουθία T<sub>2</sub> και ο όγκος των βλαβών στην ακολουθία T<sub>2</sub>. Έγιναν post-hoc αναλύσεις σε υποομάδες ασθενών με ποικίλα αρχικά χαρακτηριστικά, με σκοπό να αναγνωριστούν πληθυσμούς υψηλού κινδύνου ανάπτυξης δευτέρων υποτροπών. Για άτομα με κατ' ελάχιστον μία βλάβη που προσαρμόζονταν γαδολίνιο στην ακολουθία T<sub>1</sub> στην αρχή, και 9 ή και περισσότερες βλάβες στην ακολουθία T<sub>2</sub>, 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 Coraxone για 2,4 έτη. Για άτομα, στα οποία αρχικά υπήρχαν 9 ή και περισσότερες βλάβες στην ακολουθία T<sub>2</sub>, η εξέλιξη σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής στο 45% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο έναντι ποσοστού 26% των ατόμων που ήταν υπό Coraxone για 2,4 έτη. Ωστόσο, η επίδραση στη πρόληψη της βλάβης με Coraxone όσον αφορά στη μακροπρόθεσμα 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 εμφανίσθηκε 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 πρώτη θεραπεία με Coraxone, συγκριτικά με την όψιμη θεραπεία, παρουσιάζοντας μια μείωση κινδύνου κατά 41% για την πρώτη 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 πρώτης έναντι της όψιμης θεραπείας, αναφορικά με τον επισημοποιημένο αριθμό βλαβών, καθώς τη διάρκεια της μελέτης, για τις νέες βλάβες που προσαρμόζονταν γαδολίνιο στην ακολουθία T<sub>1</sub> (μείωση κατά 54%, τιμή p<0,0001), τις νέες βλάβες στην ακολουθία T<sub>2</sub> (μείωση κατά 42%, τιμή p<0,0001) και τις νέες T<sub>2</sub> υπόκρυπτες βλάβες (μείωση κατά 52%, τιμή p<0,0001). Η επίδραση που παρατηρήθηκε στις μειώσεις, συνηγορούσε επίσης υπέρ της πρώτης έναντι της όψιμης θεραπείας, για τον ολικό αριθμό νέων βλαβών που προσαρμόζονταν γαδολίνιο στην ακολουθία T<sub>1</sub> (μείωση κατά 46%, τιμή p=0,001), τον όγκο των βλαβών που προσαρμόζονταν γαδολίνιο στην ακολουθία T<sub>1</sub> (μείωση διαφορά -0,06 ml, τιμή p<0,001), καθώς και τον ολικό αριθμό των νέων υπόκρυπτων βλαβών στην ακολουθία T<sub>2</sub> (μείωση κατά 46%, τιμή p<0,001) όπως μετρήθηκαν καθώς και τη διάρκεια της μελέτης. Κατά τη διάρκεια των 5 ετών, δεν παρατηρήθηκαν αξιολογές διαφορές μεταξύ των κορτών Πρώιμης και Όψιμης Έναρξης τόσο για τον όγκο των υπόκρυπτων βλαβών στην ακολουθία T<sub>2</sub> 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 πρώτης 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 γλατραμερή οξικής, η δραστική ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερο κλάσμα ήδη στον υποδόριο ιστό. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περιλήψης 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 επαναλαμβανόμενων 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 πηθίκων οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε εναπόθεση ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Σε μια μελέτη με αρουραίους διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίστηκε ένδειξη εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Μετά τη χορήγηση σε ενδοθητοποιημένα ζώα (ινδικά χοιρίδια ή πονιούκια) αναφέρθηκε αναφυλαξία. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μετά την επανηλημμένη χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση έγχυσης ήταν σύνθησε εύρημα. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μια μικρή αλλά στατιστικά 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 υποδορίες δόσεις  $\geq 6$  mg/kg /ημέρα [2,83 φορές η μέγιστη συστασμένη σε ανθρώπους ημερήσια δόση για ενήλικα 60 kg με βάση τα mg/m<sup>2</sup>] 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 αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε τις προετοιμασμένες σύριγγες στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατευτούν από το φως. Φυλάσσετε σε ψυγείο [2°C - 8°C]. Μην καταψύξετε. Αν οι προετοιμασμένες 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 προετοιμασμένες σύριγγες Coraxone 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 Ψύξη και συστατικά του περιέκτη:** Μία προετοιμασμένη σύριγγα που περιέχει

ενέσιμο διάλυμα Coraxone αποτελείται από μία 1 ml άχρωμη τύπου I γυάλινη κυλινδρική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, ένα έμβολο πολυπροπυλενίου (προαιρετικά πολυστυρενίου), ένα ελαστικό πάμα εισχώρησης με έμβολο και ένα κάλυμμα βελόνας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα συσκευάζεται ξεχωριστά σε συσκευασία κυψέλης PVC. Το Coraxone 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 ακρασιοποίητο 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.S0.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:** Coraxone 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 απαντούν 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 πολυμορφικότητας της σύνθεσής της, δεν μπορούν να χαρακτηριστούν πλήρως συγκεκριμένα πολυπεπτιδικά, συμπεριλαμβανομένης της αλληλοκρίσης 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]. Διαλύσιμο διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Το ενέσιμο διάλυμα έχει pH 5,5 – 7,0 και ωσμωριακότητα περίπου 300 mOsmol/L. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Coraxone ενδείκνυται για τη θεραπεία των υποτροπιάζουσων μορφών της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλ. παράγραφο 5.1) για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον πληθυσμό για τον οποίο έχει καθοριστεί η αποτελεσματικότητα). Το Coraxone δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προΐσους πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της αγωγής με Coraxone 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 εξαιρισιακή βάση. Νευρική δυσλειτουργία: Το Coraxone δεν μελετήθηκε ειδικά σε ασθενείς με νευρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Ηλικιωμένοι: Το Coraxone δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ηλικιωμένους. Παιδιατρικά πληθυσμοί: Δεν έχει καθοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής γλατιραμέρης σε παιδιά και εφήβους. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση του Coraxone 40 mg/ml TIW (3 φορές την εβδομάδα) σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών για να γίνουν οπισθοδρομικά συστάσεις για τη χρήση του. Γ' αυτό το Coraxone 40 mg/ml TIW (3 φορές την εβδομάδα) δεν είναι να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό. **Τρόπος χορήγησης:** Το Coraxone 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 τον κοιλιακό κόρνο, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς. Η συσκευή CSYNC είναι διαθεσίμη εάν ο ασθενής θέλουν να κάνουν την ένεσή τους με συσκευή ένεσης. Η συσκευή CSYNC είναι ένας αυτόματος εγκυπτής για χρήση με τις προγεμισμένες σύριγγες Coraxone και δεν έχει δοκιμαστεί με άλλες προγεμισμένες σύριγγες. Η συσκευή CSYNC πρέπει να χρησιμοποιείται όπως συνηθίζεται στις πληροφορίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή της συσκευής. **4.3 Αντενδείξεις:** Το Coraxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερευαίσθησία 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 Coraxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Coraxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή ότι εντός λεπτών μετά την ενέσιμη χορήγηση του Coraxone μπορεί να εμφανισθεί μια αντίδραση συνοδευόμενη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή [έμφρα], 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 Coraxone και να εικοινωνήσει 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 Coraxone 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. Σπάνιως μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησης (π.χ. βρογχόσπασμος, αναφυλαξία ή κνίδωση). Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοστεί η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Coraxone. Τα ενεργά στην γλατιραμέρη οξική αντισώματα ανιχνεύθηκαν στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια χρόνιας ημερήσιας αγωγής με Coraxone. Τα γέμισια επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από μια θεραπευτική διάρκεια κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στη συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των τμών 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 Coraxone. Σε ασθενείς με νευρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθείται η νευρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Coraxone. Μολονότι δεν υπάρχει κάποια ένδειξη επεμβατικής ενάποθεσης ανοσοσυμπλόκων σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλειστεί 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 Coraxone στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική βλάβη προέκυψε σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με Coraxone. 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 Coraxone. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Επίσημα δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Coraxone και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν σε αλληλεπιδράση με ντερροφρονίνη θήτα. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων της θέσης ένεσης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν μαζί με το Coraxone και κορτικοστεροειδή. 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 φαιουσιτίνη ή την καρβαμαζεπίνη. Παρ' όλα αυτά, εφόσον το Coraxone, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανόηση των οιστίνων 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 Coraxone 20 mg/ml σε έγκυες γυναίκες καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσπλαστικής ή έμβρου νεογνικής τοξικότητας. Τα δεδομένα από τη χρήση Coraxone 40 mg/ml συνάδουν με αυτά τα ευρήματα. Έως σήμερα, δεν είναι διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότευ να αποφεύγεται η χρήση του Coraxone 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 θηλασμούς, 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 Coraxone λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανημάτων:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Τα περισσότερα δεδομένα ασφάλειας του Coraxone συγκεντρώθηκαν για το Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενο ως υποδόρια ένεση εφάπαξ ημερησίως. Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει συγκριμένα δεδομένα ασφάλειας από τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κεντρικές με το Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως, και από μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με το Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα. Άμεση σύγκριση της ασφάλειας μεταξύ Coraxone 20 mg/ml [χορηγούμενο ημερησίως] και 40 mg/ml [χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα] στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. Coraxone 20 mg/ml [χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως]: Σε όλες τις κλινικές δοκιμές με Coraxone 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 Coraxone. Σε ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε τουλάχιστον μια φορά αυτές τις αντιδράσεις, ήταν μεγαλύτερο μετά την αγωγή με Coraxone 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 Coraxone 20 mg/ml έναντι εκείνων με το εικονικό φάρμακο ήταν ερυθρίμα, άλγος, μάζα, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή και υπερευαίσθησία. Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφηκε μια αντίδραση που συνοδεύεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή [έμφρα], 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 Coraxone. Κατ' ελάχιστον αναφέρθηκαν τουλάχιστον μία φορά ένα σύμπτωμα από αυτές την άμεση μετά την ένεση αντίδραση από το 31% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone 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 Coraxone 20 mg/ml έναντι εκείνων που αντιμετωπίστηκαν 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 Coraxone 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 Coraxone 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 εμφανιστεί ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και είχαν προδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης περιελάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone 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, οδοντικά αόστημα, κοιλιακή καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δοθινας, έρπητας ζωστήρας, πνευμονοφρίτιδα

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Νεοπλασμάτα 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			Βρογχοκλήη, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους*	Δυσανεξία οινόπνεύματος, ουρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμία, νάτριο αίματος αυξημένο, φερριτίνη ορού μειωμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, συγχυτική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδαισθηση, εχθρότητα, μανία, διαταραχή της προσωπικότητας, απόπειρα αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπερτονία, ημικρανία, διαταραχή λόγου, συγκοπή, τρέμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοπτική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλεξία, δυστονία, κινητική δυσλειτουργία, μυόκλονος, νευρίτιδα, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση, παράλυση περνιαίου 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*		Κίρσοι
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Βήχας, ρινίτιδα εποχική	Άπνοια, επίσπαξη, υπερερεσμός, λαρυγγόσπασμος, διαταραχή πνεύμονα, αίσθημα πνιγμονής
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθοπρωκτική διαταραχή, δυσκαλιότητα, τερηδόνα των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κολίτιδα, πολύποδος του παχέος εντέρου, εντεροκολίτιδα, ερυγές, έλκος του οισοφάγου, περιδονίτιδα, αιμορραγία του ορθού, διόγκωση σιελόγλου 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 συνδέτικού ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία*	Αυχεναλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγόνιο άλγος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, συχνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματοουρία, 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 προσάτη, επίχρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, διαταραχή όρχεων, κολπική αιμορραγία, αιδοιοκολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, θωρακικό άλγος*, αντίδρασεις της θέσης ένεσης <sup>1</sup> , άλγος*	Ρίγη*, οίδημα προσώπου*, ατροφία της θέσης ένεσης <sup>2</sup> , τοπική αντίδραση <sup>3</sup> , περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρεξία	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση οξίας, υποθερμία, άμεση μετά την ένεση αντίδραση, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεννογόνου μύενα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμβολιασμό

- \* Συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε το Coraxone 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» (διαφορών ειδών) περιλαμβάνει όλα τα ανεπιθύμητα συμβλήματα 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 επίσημανσης. Κατά την παρακολούθηση στην περίοδο ανοιχτής επίσημανσης, διάρκειας έως και 5 ετών, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο γνωστό προφίλ ασφάλειας του Coraxone 20 mg/ml. Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) αναφορές αναφυλακτιδών αντιδράσεων συλλέχθηκαν από μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone, καθώς και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του Coraxone. Coraxone 40 mg/ml [χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα]: Η ασφάλεια του Coraxone 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 Coraxone 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 Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα ήταν εκείνες που ήταν ήδη γνωστές και επισημασμένες για το Coraxone 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 Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα από 6,1% για το Coraxone 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 Coraxone 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 Coraxone 40 mg/ml σε σύγκριση με 2% εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σημειώνονται ορισμένες ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Αναφυλακτική αντίδραση παρατηρήθηκε σπάνια ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έλαβαν θεραπεία με Coraxone 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 Coraxone 40 mg/ml [Οχι συχνές:  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ].
- Δεν αναφέρθηκε νέκρωση της θέσης ένεσης.
- Δερματικό ερύθημα και άλλος τών άκρων, που δεν επισημαίνονται για το Coraxone 20 mg/ml, αναφέρθηκαν το καθένα από το 2,1% των ασθενών που έλαβαν Coraxone 40 mg/ml [Συχνές:  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ].
- Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη και τοξική ηπατίτιδα αναφέρθηκαν το καθένα από έναν ασθενή (0,1%) που έλαβε Coraxone 40 mg/ml [Οχι συχνές:  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ].

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

**4.9 Υπερδοσολογία: Συμπτώματα:** Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Coraxone (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: Αντινεοπλασματικά και ανοσορρυθμιστικά παράγοντες, άλλα ανοσοδιεγερτικά, Κωδικός ATC: L03AX13. **Μηχανισμός δράσης:** Ο μηχανισμός με τον οποίο η γλατιραμέρη οξική σέκει 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 κυτοκινών. 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 Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενο υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα στη μείωση της συχνότητας των υποτροπών προέρχονται από μια 12-μηνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Στη κεντρική κλινική δοκιμή η Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίστηκε είτε από τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη υποτροπή του τελευταίου 12 μήνες, ή από τουλάχιστον δύο τεκμηριωμένες υποτροπές του τελευταίου 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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> και τον αθροιστικό αριθμό προσλαμβανουσών βλαβών στην ακολουθία T<sub>1</sub>, και τα δύο μετρούμενα κατά τους μήνες 6 και 12. Ένα σύνολο 1.404 ασθενών τυχαιοορίστηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε Coraxone 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 έλαβαν 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 Coraxone 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 Coraxone 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
	Coraxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Επηρεασμένοι ρυθμικοί υποτροπής (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Απόλυτη διαφορά κινδύνου* (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	-0,174 [-0,284 έως -0,0639]		
Αθροιστικός αριθμός νέων/διευρυνόμενων βλαβών στην ακολουθία T <sub>2</sub> 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 <sub>1</sub> 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 Coraxone 20 mg/ml (χορηγούμενο ημερησίως) και 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα) στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. Coraxone 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 Coraxone και στο 3,5% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα [αναλογία [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 κοήτης, συγκρινόμενος στην ομάδα πρώτης έναρξης του Coraxone 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 Coraxone σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προέουσα νόσο. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. In vitro στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγείες 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 Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τα με κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας ως προς την ασφάλεια, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, πιθανότητας καρκτινογένεσης, 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 αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε επανόρθωση αντιστοίχου στο σπείραμα του νεφρού. Σε μία μελέτη με αρουραίους διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίστηκε ένδειξη επανόρθωσης αντιστοίχου στο σπείραμα του νεφρού. Μετά τη χορήγηση σε ευαισθητοποιημένα ζώα [ινδικά χοιρίδια ή ποικίλους] αναφέρθηκε ασφαλώς. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μετά την επανηληθμένη

χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση ένεσης ήταν σύνθηες 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  $\geq 6$  mg/kg /ημέρα (2,83 φορές η μέγιστη συνιστώμενη σε ανθρώπους ημερήσια δόση για ενήλικα 60 kg με βάση τα mg/m<sup>2</sup>) 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 κομμάτι 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 Coraxone 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 Coraxone 40 mg/ml αποτελείται από μία 1 ml άχρωμο τύπου Ι γυάλινη κυλινδρική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, ένα μπλε έμβολο

πολυπροπυλενίου (προαιρετικά πολυαιστερινίου), ένα ελαστικό πάωμα εισχώρησης με έμβολο και ένα κάλυμμα βελόνας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα συσκευάζεται ξεχωριστά σε συσκευασία κυψέλης PVC. Το Coraxone 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 χρησιμοποιημένο 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.S0.PFS 40MG/1ML BTx12 P.F.SYR x1ML  
Τιμή παραγωγού: 554,30 €, Χονδρική Τιμή: 562,61 €, Λιανική Τιμή: 644,08 €



## 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 μια 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 συστηματική 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/mm<sup>3</sup> 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	
	Εβδομάδα θεραπείας 1	Εβδομάδα θεραπείας 2
kg		
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 οπουδιαιότητα 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 αφαιρεθεί 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 μωλοκατασταλτική 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 δόσοεξαρτώμενη. 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/mm<sup>3</sup>, 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 υποπαραγράφο '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 B 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/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> 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 αντιιομωδής 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 τριχυτών 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 κακοήθων 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 έμβryo 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. **Μεταγίσεις 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 προηγούμενες 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 πρόθετη 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. υποπαραγράφο 'Λοιμώξεις' παραπάνω). **Ηπατική δυσλειτουργία** Αν και η ουσιοδότη 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 υδροξυπροπολυβουταδέξη, 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 μωλοκατασταλτική θεραπεία με π.χ. μεθοτρεξάτη, κυκλοσποφαιμίδη, 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 υπερφερόνη βρίτα 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.

Αιματολογικά 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 δραστηρικές 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 συστηματική έκθεση της κλαδριβίνης. Γνωστόι 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 εξισοροπτητικών 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 διαζεπίνη, 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 συγχρόνηση 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 συγχρησιμοποιούμενων 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 επαγωγών 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 συγχρησιμοποιούνται 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 έμβryo 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, 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 έρπητ ζωστήρας. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια της περιόδου λεμφοπενίας βαθμού 3 ή 4 (<500 έως 200 κύτταρα/mm<sup>3</sup> ή <200 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) σε σύγκριση με την περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4). Κατάλογο 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 οι οποίοι έλαβαν σωρευτική δόση κλαδριβίνης 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. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε 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](http://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 ιδιαίτερως 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 προστατευτεί από την υγρασία. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Κυψέλη από προσανατολισμένο πολυαμιδίο (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 χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτείται 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€





## Η ΠΡΩΤΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΔΠΠΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΗ ΝΟΣΟ.<sup>1,2,3</sup>

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., Multi Scler Relat Disord. 2021 May;50:102778

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Π.Χ.Π.

**Ν.Τ.:** MAYZENT F.C.TAB 0.25MG/TAB 120 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1116,46€, MAYZENT F.C.TAB 0.25MG/TAB Συσκευασία πηλοποίησης: 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 πηλοποίησης: 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.

 **NOVARTIS**

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

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΗΝΣΗ: 210 28 28 812

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

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

ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΑΣ\* ΜΕ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΠΣ

# MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

- Έλεγχος της νόσου<sup>†</sup> πέραν της περιόδου χορήγησης θεραπείας<sup>1-3</sup>
- Ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>‡</sup> μετά την περίοδο χορήγησης θεραπείας<sup>1,2</sup>
- Χαμηλότερη απαίτηση παρακολούθησης<sup>§</sup> συγκριτικά με όλα τα μέχρι σήμερα εγκεκριμένα DMD υψηλής αποτελεσματικότητας, σε ένα ορίζοντα 4 ετών<sup>3,5</sup>



**MAVENCLAD<sup>®</sup>**  
cladribine tablets

**Strong. Sustained. Simple.<sup>†</sup>**

\* Το MAVENCLAD ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υψηλά ενεργή υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά<sup>3</sup>

<sup>†</sup> Ο έλεγχος της νόσου παραπέμπει στο 75.6% των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών, χωρίς χορήγηση επιπλέον θεραπειών τα έτη 3 και 4<sup>2</sup>

Αναμένεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν σε φυσιολογικά επίπεδα λεμφοκυττάρων ή λεμφοπενία Βαθμού 1, μέσα σε διάστημα 9 μηνών<sup>3</sup>

<sup>§</sup> Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία<sup>3</sup> επιβεβαιωμένα την ημερομηνία δημιουργίας του παρόντος -Ιουνίου 2021.

Μέγιστη χορήγηση 20 ημερών, από του στόματος θεραπεία, τα δύο πρώτα έτη, χωρίς επιπλέον χορήγηση θεραπειών 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<sup>®</sup> SmPC. 5. Tecfidera<sup>®</sup> SmPC. 6. Gilenya<sup>®</sup> SmPC 7. Tysabri<sup>®</sup> SmPC. 8. Ocrevus<sup>®</sup> SmPC. 9. Aubagio<sup>®</sup> 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  
Ανοφάρτετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την "ΚΕΡΒΗΝ ΚΑΡΤΑ"