



5^o

**ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ**

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

2018

5-8
Δεκεμβρίου

Makedonia Palace Hotel
Θεσσαλονίκη



5 Δεκεμβρίου **Σεμινάριο**

**Ολιστική Προσέγγιση και ο Ρόλος της Νοσηλευτικής
στην Πολλαπλή Σκλήρυνση**

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

GranaGard



Punicic Acid

Πλούσιο σε **Ωμέγα 5**

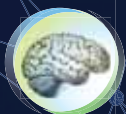
Έλαιο από τους σπόρους
του ροδιού



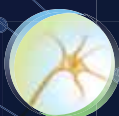
**Για να διατηρούμαστε ακμαίοι
καθώς η ηλικία μας αυξάνεται,
πρέπει να κρατήσουμε
τα εγκεφαλικά μας κύτταρα ζωντανά.**



Το **GranaGard** περιέχει το έλαιο των σπόρων του ροδιού που έχει υψηλές συγκεντρώσεις σε ένα από τα πλέον ισχυρά φυσικά αντιοξειδωτικά (Πουνισικό Οξύ / Punicic Acid - PA).



Καινοτομία **GranaGard** που εξασφαλίζει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα ώστε τα υδατοδιαλυτά νανογαλακτώματα PSO να περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό*.



Προστατεύει τα λιπίδια της μεμβράνης των εγκεφαλικών κυττάρων από τις επιθέσεις των ελευθέρων ριζών διατηρώντας τη λειτουργικότητά τους.

* Treatment of a multiple sclerosis animal model by a novel nanodrop formulation of a natural antioxidant International. Journal of Nanomedicine 2015;10 7165-7174

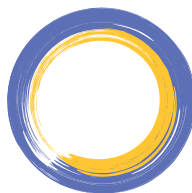
www.granalix.com / www.granagard.gr

Περιεχόμενα / Table of Contents

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ / WELCOME MESSAGE	5
ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ / COMMITTEES	6
ΘΕΜΑΤΟΛΟΓΙΑ / TOPICS	7
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ / SCIENTIFIC PROGRAM	9
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΩΝ ΟΜΙΛΙΩΝ & MEET THE EXPERT / SATELLITE LECTURES & MEET THE EXPERT	25
ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ / INDEX OF INVITED CHAIRMEN & SPEAKERS	31
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ / ORAL PRESENTATIONS	41
ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ / POSTER PRESENTATIONS	61
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ / GENERAL INFORMATION	75
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ / SPONSORS	78
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ / INDEX OF E-POSTERS	79

Η 1^η & μοναδική εγκεκριμένη θεραπεία σε RMS & PPMS^{1,2,3}

▼ **OCREVUS[®]**
ocrelizumab



▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. 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. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει επίσης να αναφέρονται στη Roche (Hellas) A.E. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) A.E., είτε αποστέλλοντας e-mail(hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 210 6166100).

Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Οι σημαντικότερες και πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και οι λοιμώξεις¹. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αίτησης. Λ.Τ.: € 6.068,22 Ν.Τ.: € 5.046,15. Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από ιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.

Βιβλιογραφία: 1. OCREVUS Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. 2. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234. 3. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην ΠΧΠ του OCREVUS[®] που εμφανίζεται σε επόμενες σελίδες του εντύπου.

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

ROCHE (Hellas) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική
Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159

email: hellas.medinfo@roche.com

Ελλάδα 800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
Κύπρος 800 92 668 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Χαιρετισμός

Αγαπητοί συνάδελφοι, επιστήμονες και φίλοι,

Εκ μέρους της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας υποδέχομαι θερμά όλους τους συμμετέχοντες του 5^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας.

Η Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογία ιδρύθηκε το 2012 με σκοπό να διευκολύνει την επικοινωνία και τη συνεργασία μεταξύ των επιστημόνων της κλινικής ιατρικής, της βιολογίας και της υγείας γενικά. Συμμετέχει ενεργά στην προώθηση και στην ενίσχυση της έρευνας, της εκπαίδευση καθώς και στη βελτίωση της αντιμετώπισης των ανοσολογικής αρχής νοσημάτων του αντικειμένου της Νευρολογίας.

Στα πλαίσια αυτών των στόχων είναι και η οργάνωση του 5^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου της.

Η οργανωτική επιτροπή κάλεσε διακεκριμένους εμπειρογνώμονες να συμμετάσχουν και να μοιραστούν τις ιδέες και την εμπειρία τους μαζί μας. Όλα τα θέματα της συνάντησης έχουν επιλεγεί με σκοπό την ενημέρωση των συμμετεχόντων σχετικά με τις πρόσφατες εξελίξεις στην κλινική και πειραματική νευροανοσολογία και τις επιπτώσεις τους στην καθημερινή πρακτική και φροντίδα των ασθενών.

Προσβλέπουμε στην ενεργό συμμετοχή σας και σας ευχόμαστε να απολαύσετε τη διαμονή σας στη Θεσσαλονίκη.

Ευχαριστούμε για τη συμμετοχή σας.

Ο Πρόεδρος

Ιωάννης Ηλιόπουλος

Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Ι. Ηλιόπουλος

Μέλη: Ν. Γρηγοριάδης
Δ. Καραγωγέως
Γ. Κόλλιας
Κ. Κυλιντηρέας
Β. Πανουσακοπούλου
Π. Παπαθανασόπουλος
Σ.-Ε. Πελίδου
Λ. Πρόμπερτ
Γ. Χατζηγεωργίου

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ (και αξιολόγησης των εργασιών):

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

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΡΑΒΕΥΣΗΣ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

Η επιστημονική επιτροπή της ΕΛΛ.Α.ΝΑ: HELCTRIMS (Ελληνική Επιτροπή για τη Θεραπεία και την Έρευνα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση)

- **ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**
- **ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΥΩΝ**
- **ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ**
- **ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΝΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ**
- **ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ**

TECFIDERA

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΤΗΣ ΑΞΙΖΕΙ



 **Tecfidera**[®]
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

**ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΥΡΙΟ
ΣΗΜΕΡΑ**

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

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 92-95 του εντύπου. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

 **Biogen**

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

 **GENESIS**
pharma



5⁰

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ
ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

SCIENTIFIC PROGRAM

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Τετάρτη 5 Δεκεμβρίου 2018

14:00-17:00 ΕΓΓΡΑΦΕΣ / REGISTRATIONS

17:00-20:30 ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΙΔΙΚΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

17:00-17:30 Χαιρετισμός από τους προέδρους των:
ΕΛΛ.Α.ΝΑ., Ένωσης Νοσηλευτών Ελλάδος και ΠΟΑμΣΚΠ

17:30-18:00 Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος, Κ. Σταυροπούλου**
Η αναγκαιότητα ύπαρξης ειδικού Νοσηλευτή στην
Πολυπλή Σκλήρυνση από την πλευρά του Νευρολόγου
Ι. Νικολαΐδης

18:00-18:30 Ο ρόλος του Ειδικού Νοσηλευτή στην Πολυπλή Σκλήρυνση
Θ. Τάτση

18:30-19:00 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ / COFFEE BREAK**

19:00-19:40 Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης, Χ. Δημόνη**
MSPRO; the Foundation Of Expert MS Nursing Care
V. Matthews

19:40-20:10 Παρουσίαση του προγράμματος του Επιστημονικού
Τομέα Νευρολογικής Νοσηλευτικής της Ένωσης
Νοσηλευτών Ελλάδος
Χ. Χρυσοβιτσάνου

20:10-20:30 Προεδρείο: **Β. Μαράκα, Ε. Μποιϊδίδου**
Η σχέση ασθενούς - νοσηλευτή
Α. Βρυενίου

Κλείσιμο από εκπρόσωπο της ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Πέμπτη 6 Δεκεμβρίου 2018

09:00-10:00 **ΕΓΓΡΑΦΕΣ / REGISTRATIONS**

10:00-11:20 **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ
- ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟ**

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος**

Συντονιστές: **Θ. Μαρής, Ε. Κούτλας**

Περιστατικό 1

Έξαρση Πολλαπλής Σκλήρυνσης τύπου IRIS μετά από θεραπεία με Alemtuzumab: έλλειψη ανταπόκρισης ή αντίδραση δευτερογενούς αυτοανοσίας του ΚΝΣ;

Θ. Μαυρίδης

Περιστατικό 2

Πρωτοεμφανιζόμενη πολλαπλή σκλήρυνση με επιληπτικές κρίσεις

Γ. Βαβουγιός

Περιστατικό 3

Ασθενής με επιθετική Πολλαπλή Σκλήρυνση ανθιστάμενη στις θεραπείες

Δ. Τζανετάκος

Περιστατικό 4

Προϊούσα απομυελινωτική νόσος με παρουσία θετικών IgG anti-MOG αντισωμάτων: περιγραφή περιπτώσεως και ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Κ. Νώτας

Περιστατικό 5

Οξεία αλιθιασική χολοκυστίτιδα ως επιπλοκή από λήψη Alemtuzumab

Σ. Αλεξανδρίδη

11:20-11:40 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ / COFFEE BREAK**

Πέμπτη 6 Δεκεμβρίου 2018

11:40-13:00 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟ

Προεδρείο: **Θ. Καραπαναγιωτίδης**

Συντονιστές: **Χ. Μπαϊρακτάρης, Β. Μαστοροδήμος**

Περιστατικό 1

Εμφάνιση νόσου του CROHN σε ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση

Μ. Βρίζας

Περιστατικό 2

Πολλαπλή Σκλήρυνση ή σύνδρομο Susac

Σ.-Ε. Πελίδου

Περιστατικό 3

MGUS αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια με θετικά anti-MAG και anti-SGPG αντισώματα

Α. Κηρυττόπουλος

Περιστατικό 4

Οξεία τύφλωση και πολλαπλή σκλήρυνση. Πόσο συμβατή παραμένει η διάγνωση;

Σ.-Ε. Πελίδου

Περιστατικό 5

Πιθανή αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα με θετικά anti-MOG αντισώματα

Σ.-Α. Συντήλα

Περιστατικό 6

Συννοσηρότητα ΠΣ και μυϊκή δυστροφία

Μ. Καρατζίκου

13:00-14:00 **ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ / LUNCH BREAK**

Πέμπτη 6 Δεκεμβρίου 2018

14:00-15:30 **ΣΥΜΠΟΣΙΟ 1**

Ανοσολογικοί μηχανισμοί στη Νευροανοσολογία
Προεδρείο: **Κ. Κυλιντηρέας, Μ.-Ε. Ευαγγελοπούλου**

Μοριακή αρχιτεκτονική κόμβων Ranvier και απομυελίνωση
Δ. Καραγωγέως

Ο ρόλος του TNF- πειραματικά μοντέλα
L. Probert

Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός: Δυναμική δομή στην ομοιοστασία του εγκεφάλου
Κ. Βουμβουράκης

Μικροβιακοί παράγοντες και αντιγονοπαρουσίαση
Μ. Μποζίκη

15:30-16:30 **ΣΥΜΠΟΣΙΟ 2**

Αυτοάνοσα σύνδρομα ΚΝΣ

Προεδρείο: **Σ. Μποστταντζοπούλου, Κ. Βουμβουράκης**

Μεταιχμιακή αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα: διάγνωση και θεραπεία
Π. Ιωαννίδης

Παρεγκεφαλιδική αυτοάνοση αταξία: διάγνωση και θεραπεία
Ι. Τζάρτος

ADEM
Γ. Δερετζή

16:30-17:00 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ / COFFEE BREAK**

Πέμπτη 6 Δεκεμβρίου 2018

17:00-17:30 LECTURE

Chair: **V. Kimiskidis**

Levels of immune intervention to reinduce self tolerance in MS and other neuroimmune diseases

D. Karussis

17:30-18:00 ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Θ. Ζαμπέλης**

Βαρεία Μυασθένεια

E. Χρόνη

18:00-19:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM

(χορηγούμενο από Φαρμ. Εταιρία σελ. 26)

Challenging the Treatment Paradigm and our Understanding of MS

Chair: **C. Kilidireas**

18:00-18:20 Current Insights on Disease Progression: Hitting a Hardly Visible Target Early

N. Grigoriadis

18:20-19:00 Growing Evidence of Ocrelizumab Clinical Experience in RMS

S. Schippling

19:00-19:15 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ / COFFEE BREAK

19:15-20:00 ΣΥΜΠΟΣΙΟ 3

Ιατρική ακριβείας (Precision Medicine)

Προεδρείο: **N. Γρηγοριάδης, A. Χατζηδημητρίου**

Οι Νέες Βιοτεχνολογίες και η Ιατρική Ακριβείας

Γ. Κόλλιας

Ιατρική Ακριβείας στην Κλινική Πράξη: δυνατότητες και προκλήσεις

Κ. Σταματόπουλος

Πέμπτη 6 Δεκεμβρίου 2018

20:00-20:30 **ΤΕΛΕΤΗ ΕΝΑΡΞΗΣ / OPENING CEREMONY**
ΠΡΟΣΦΩΝΗΣΕΙΣ - ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ

20:30-21:00 **ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΟΜΙΛΙΑ**

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

Η εξέλιξη της νευροανοσολογίας: από τα anti-MAG αντισώματα έως σήμερα

Κ. Κυλιντηρέας

21:00 **ΔΕΞΙΩΣΗ ΥΠΟΔΟΧΗΣ / WELCOME RECEPTION**

Παρασκευή 7 Δεκεμβρίου 2018

08:00-09:00 ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ECTRIMS 2018, ΜΕΡΟΣ 1
Μ.-Ε. Ευαγγελοπούλου

09:00-11:00 ΣΥΝΕΛΕΥΣΗ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

09:00-11:15 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟ

Προεδρείο: **Ε. Δαρδιώτης**

Συντονιστές: **Β. Τσιμούρτου, Ν. Φάκας**

Περιστατικό 1

Cognitive Relapses: Νοητική υποτροπή σε ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση

Γ. Βαβουγιός

Περιστατικό 2

Χορήγηση αλεμπουζουμάμπης σε σειρά ασθενών με υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση υπό φινγκολιμόδη

Κ. Νώτας

Περιστατικό 3

Διαχείριση ασθενών με ΣΚΠ και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα

Π.-Μ. Κούντρα

Περιστατικό 4

Οξεία βαριά τετραπληγία στη λοχεία μετά από βραχείας διάρκειας εμπύρετο. Λοίμωξη ΚΝΣ ή Παραλοιμώδης νόσημα;

Σ.-Ε. Πελίδου

Περιστατικό 5

ADEM or MS? Αναθεωρητική προσέγγιση μετά από 15ετία

Σ.-Ε. Πελίδου

Περιστατικό 6

Αναθεώρηση διάγνωσης MS σε ασθενή με anti-MOG αντισώματα

Σ. Καλλίβουλος

Περιστατικό 7

Σπάνια εκδήλωση AMSAN

Θ. Σταρδέλη

Περιστατικό 8

Αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP) σε ασθενή με RRMS που έλαβε Αλεμτουζουμάμπη: Διαχείριση και έκβαση

Δ. Παπαδημητρίου

Περιστατικό 9

Υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση με κυρίαρχες ψυχικές διαταραχές: παρουσίαση περιστατικού και συζήτηση της βιβλιογραφίας

Γ. Νάσιος

11:15-11:45 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ / COFFEE BREAK

11:45-12:15 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ / SATELLITE LECTURE

(χορηγούμενη από Φαρμ. Εταιρία σελ. 26)

Chair: **G. Hadjigeorgiou**

Evolving MS Treatment With Immune Reconstitution Therapy

M.A. Sahraian

12-15-13-15 ΣΥΜΠΟΣΙΟ 4

Διάγνωση, παρακολούθηση και θεραπεία αυτοάνοσων νευρολογικών νοσημάτων

Προεδρείο: **Ε. Κουτσοράκη, Σ.-Ε. Πελίδου**

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

Δ. Κίτσος

Βιολογικοί δείκτες στη Πολλαπλή Σκλήρυνση

Π. Πέτρου

Τυπικές και άτυπες μορφές Μυασθένειας

Β. Ζούβελου

Παρασκευή 7 Δεκεμβρίου 2018

13:15-14:45 **ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ / LUNCH BREAK**

MEET THE EXPERT (κατόπιν προσκλήσεως)

13:15-14:15 **MEET THE EXPERT** (Διευκρινίσεις σελ. 26)

RWE: Beyond Skepticism

G. Tsivgoulis, F. Pellegrini

13:30-14:15 **MEET THE EXPERT** (Διευκρινίσεις σελ. 27)

Managing the patient under treatment with Cladribine Tablets

M. Ali Sahraian

13:30-14:30 **MEET THE EXPERT** (Διευκρινίσεις σελ. 27)

Treatment strategies for active MS

N. Fakas

14:45-16:00 **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ**

Προεδρείο: **Σ.-Ε. Πελίδου, Δ. Καραγωγέως**

16:00-17:00 **ΣΥΜΠΟΣΙΟ 5**

Μονοκλωνικά αντισώματα ως θεραπευτικοί παράγοντες στα διάφορα νευρολογικά νοσήματα

Προεδρείο: **Κ. Κυλιντηρέας, Λ. Στεφανής**

Κεφαλαλγία

Μ. Βικελής

v. Alzheimer

Ε. Καπάκη

v. Parkinson

Λ. Στεφανής

Παρασκευή 7 Δεκεμβρίου 2018

17:00-17:30 ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Γ. Χατζηγεωργίου**

Ο ρόλος της στατιστικής στην ερμηνεία των κλινικών μελετών της Π.Σ.: Πολύτιμο εργαλείο ή παράγοντας σύγχυσης;

Γ. Τσιβγούλης

17:30-18:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ / SATELLITE LECTURE

(χορηγούμενη από Φαρμ. Εταιρία σελ. 27)

Chair: **I. Mylonas**

MS immunopathology update: the Teri-DYNAMIC trial

N. Grigoriadis

18:00-18:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ / COFFEE BREAK

18:30-19:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ / SATELLITE LECTURE

(χορηγούμενη από Φαρμ. Εταιρία σελ. 27)

Προεδρείο: **Κ. Κυλιντηρέας**

S1P υποδοχείς: ο κομβικός στόχος στην παθοφυσιολογία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

N. Γρηγοριάδης

19:00-20:00 INVITED SPEAKER

Chair: **N. Grigoriadis, I. Heliopoulos**

Contribution of inflammation to tissue injury and repair within the central nervous system

J. Antel

**08:30 -11:30 ΤΑΚΤΙΚΗ ΣΥΝΕΛΕΥΣΗ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΕΛΛ.Α.ΝΑ.**

**09:00-11:00 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ
- ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟ**

Προεδρείο: **Κ. Βουμβουράκης**

Συντονιστές: **Β. Κωσταδήμα, Τ. Ντόσκας**

Περιστατικό 1

Ανθεκτική στην ανοσοκαταστολή μυελίτιδα

Α. Προβατάς

Περιστατικό 2

NMOSD επιδημιολογία κλινικά και απεικονιστικά στοιχεία

Χ. Μαρογιάννη

Περιστατικό 3

Ογκόμορφη MS και γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί

Σ.-Ε. Πελίδου

Περιστατικό 4

Νευρολογικές εκδηλώσεις σε χρήστη τοξικών ουσιών.

Τοξική απομυελίνωση ή Πολλαπλή Σκλήρυνση

Σ.-Ε. Πελίδου

Περιστατικό 5

Υποτροπιάζουσα εγκάρσια μυελίτιδα και ασυμπτωματική υποφυσίτιδα ως εκδήλωση του IgG4-Συνδρόμου

Α. Βακράκου

Περιστατικό 6

Επιθετική μορφή πολλαπλής σκλήρυνσης ανταποκρινόμενη στην πλασμαφαίρεση και θεραπεία με Natalizumab

Γ. Βαβουγιός

Περιστατικό 7

Αυτοανοσία σε δυναμική πολυεπίπεδη έναρξη

Μ. Χονδρογιάννη

Σάββατο 8 Δεκεμβρίου 2018

11:00-11:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ / COFFEE BREAK

11:30-12:30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM

(χορηγούμενο από Φαρμ. Εταιρία σελ. 28)

New Emerging Data and Critical Decisions in MS

Chair: **N. Grigoriadis**

Real World Evidence: What is it and how do we interpret it?

E. J. Bartholomé

Treatment Sequencing: What we know and what we don't know

B.-A. Kallmann

12:30-13:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ / SATELLITE LECTURE

(χορηγούμενη από Φαρμ. Εταιρία σελ. 28)

Chair: **I. Heliopoulos**

Current and Emerging Approaches for Individualized MS Treatment

Bart Van Wijmeersch

13:00-13:30 INVITED SPEAKER

Chair: **I. Milonas, N. Grigoriadis**

Psychoneuroimmunology of MS

A. Boyko

13:30-14:30 ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ / LUNCH BREAK

MEET THE EXPERT (κατόπιν προσκλήσεως)

13:30-14:15 MEET THE EXPERT *(Διευκρινίσεις σελ.28)*

Treatment Sequencing in MS: How do you choose the right DMD for your patient?

N. Grigoriadis

Σάββατο 8 Δεκεμβρίου 2018

- 13:30-14:30 **MEET THE EXPERT** (Διευκρινίσεις σελ. 28)
Optimizing MS Care: Long-term Experience in the Management of Natalizumab Patients
E. J. Bartholomé
- 13:30-14:30 **MEET THE EXPERT** (Διευκρινίσεις σελ. 29)
The Danish Experience with Teriflunomide: clinical cases
Z. Illés
- 14:00-15:00 **MEET THE EXPERT** (Διευκρινίσεις σελ. 29)
Multiple Sclerosis: from pathophysiology to clinical practice
O. Aktas
- 14:30-15:30 **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ**
Προεδρείο: **Ε. Κουτσουράκη, Β. Κωσταδήμα**
- 15:30-16:30 **ΣΥΜΠΟΣΙΟ 6**
Νευρολογικές εκδηλώσεις νοσημάτων του συνδετικού ιστού
Προεδρείο: **Σ. Παπαγιαννόπουλος, Ν. Βλαϊκίδης**
Εκδηλώσεις του νευρικού συστήματος σε ασθενείς με SLE, Sjogren, σκληρόδερμα και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Φ. Καράσσα
Εκδηλώσεις του νευρικού συστήματος σε ασθενείς με σαρκοείδωση, σύνδρομο Αδαμαντιάδη - Behcet και IgG4 σύνδρομο
Α. Βακράκου
Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με αλληλοεπικαλυπτόμενα νευρολογικά και ρευματολογικά νοσήματα
Α. Δημητρακόπουλος

Σάββατο 8 Δεκεμβρίου 2018

16:30-17:00 ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Α. Παπαδημητρίου, Β.Τσιμούρτου**

Γενετική της Πολλαπλής Σκλήρυνσης
Γ. Χατζηγεωργίου

17:00-17:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ / COFFEE BREAK

17:30-18:30 ΣΥΜΠΟΣΙΟ 7

**Νευρολογικές εκδηλώσεις ανοσοθεραπειών
χορηγούμενων για μη νευρολογικά νοσήματα**

Προεδρείο: **Σ.-Ε. Πελίδου, Α. Ωρολογάς**

Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού
Χ. Μπακιρτζής

Anti-TNF αντισώματα και απομυελίνωση του ΚΝΣ και ΠΝΣ-
εισαγωγή στον τρόπο παρεμβολής στο νευρικό σύστημα

Δ. Μπογδάνος

Νευρολογικές επιπλοκές μετά από θεραπείες
νεοπλασμάτων

Α. Μπόκας

18:30-19:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ / SATELLITE LECTURE

(χορηγούμενη από Φαρμ. Εταιρία σελ. 29)

Προεδρείο: **Κ. Βουμβουράκης**

Προγνωστικοί παράγοντες και η δυναμική των υποτροπών
μετά τον τοκετό, σε γυναίκες με σκλήρυνση κατά πλάκας.

Η μοναδικότητα της Οξικής Γλατιραμέρης

Ν. Γρηγοριάδης

Σάββατο 8 Δεκεμβρίου 2018

19:00-20:00 **ΣΥΜΠΟΣΙΟ 8**

Περιφερικές νευροπάθειες

Προεδρείο: **Ι. Τσίπτσιος, Μ. Αρναούτογλου**

Ανοσοπαθογένεια CIDP

Δ. Παρίσης

Τυπικές και άτυπες κλινικές εκδηλώσεις στη CIDP

Σ. Ράλλη

Θεραπευτικές επιλογές στη CIDP

Ε. Σταμπουλής

20:00-20:30 **LATE BREAKING NEWS**

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος, Ν. Γρηγοριάδης**

Ο ρόλος των Αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στην ενεργοποίηση προφλεγμονωδών καταστάσεων στην πολλαπλή σκλήρυνση

Μ. Παντζαρής

20:30-20:45 **Βράβευση εργασιών και λήξη συνεδρίου**



5⁰

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ


**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΩΝ ΟΜΙΛΙΩΝ
& MEET THE EXPERT**

**SATELLITE LECTURES
& MEET THE EXPERT SESSIONS**

Πρόγραμμα Δορυφορικών Ομιλιών & Meet the Expert Satellite Lectures & Meet the Expert Sessions

Πέμπτη 6 Δεκεμβρίου 2018

18:00-19:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας )

Challenging the Treatment Paradigm and our Understanding of MS

Chair: **C. Kilidireas**

18:00-18:20 Current Insights on Disease Progression: Hitting a Hardly
Visible Target Early


N. Grigoriadis

18:20-19:00 Growing Evidence of Ocrelizumab Clinical Experience
in RMS

S. Schippling

Παρασκευή 7 Δεκεμβρίου 2018

11:45-12:15 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ / SATELLITE LECTURE


(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας )

Chair: **G. Hadjigeorgiou**

Evolving MS Treatment With Immune Reconstitution
Therapy

M.A. Sahraian

13:15-14:15 MEET THE EXPERT

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας )

RWE: Beyond Skepticism

G. Tsivgoulis, F. Pellegrini

Παρασκευή 7 Δεκεμβρίου 2018

13:30-14:15 **MEET THE EXPERT**

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας **MERCK**)

Managing the patient under treatment with Cladribine Tablets

M. Ali Sahraian

13:30-14:30 **MEET THE EXPERT**

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας **SANOFI GENZYME** )

Treatment strategies for active MS

N. Fakas

17:30-18:00 **ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ / SATELLITE LECTURE**

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας **SANOFI GENZYME** )

Chair: **I. Mylonas**

MS immunopathology update: the Teri-DYNAMIC trial

N. Grigoriadis

18:30-19:00 **ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ / SATELLITE LECTURE**

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας  **NOVARTIS**)


Προεδρείο: **K. Κυλιντηρέας**

S1P υποδοχείς: ο κομβικός στόχος στην παθοφυσιολογία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

N. Γρηγοριάδης

Σάββατο 8 Δεκεμβρίου 2018

11:30-12:30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ / SATELLITE SYMPOSIUM

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας )

New Emerging Data and Critical Decisions in MS

Chair: **N. Grigoriadis**

Real World Evidence: What is it and how do we interpret it?
E. J. Bartholomé

Treatment Sequencing: What we know and what we don't know
B.-A. Kallmann

12:30-13:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ / SATELLITE LECTURE


(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας )

Chair: **I. Heliopoulos**

Current and Emerging Approaches for Individualized MS Treatment

Bart Van Wijmeersch


13:30-14:15 MEET THE EXPERT

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας )

Treatment Sequencing in MS: How do you choose the right DMD for your patient?

N. Grigoriadis

13:30-14:30 MEET THE EXPERT

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας )

Optimizing MS Care: Long-term Experience in the Management of Natalizumab Patients

E. J. Bartholomé

Σάββατο 8 Δεκεμβρίου 2018

13:30-14:30 **MEET THE EXPERT**

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας **SANOFI GENZYME** )

The Danish Experience with Teriflunomide: clinical cases
Z. Illes

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

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας  **NOVARTIS**)

Multiple Sclerosis: from pathophysiology to clinical practice
O. Aktas

18:30-19:00 **ΔΟΥΛΟΦΟΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ / SATELLITE LECTURE**

(Με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας  **Specifar**)
A Teva Company

Προεδρείο: **Κ. Βουμβουράκης**

Προγνωστικοί παράγοντες και η δυναμική των υποτροπών
μετά τον τοκετό, σε γυναίκες με σκλήρυνση κατά πλάκας.
Η μοναδικότητα της Οξικής Γλατιραμέρης
N. Γρηγοριάδης



Καμία απειλή δεν είναι μεγαλύτερη από την πίστη μας στη ζωή.

Στις απειλητικές για τη ζωή νόσους, απαντάμε με στοχευμένες θεραπείες, με αποδεδειγμένο όφελος επιβίωσης, αντιμετωπίζοντας τον κάθε ασθενή σαν ιδιαίτερη περίπτωση.

Στην ευχή κάθε ανθρώπου να μην του συμβεί μια σοβαρή ασθένεια, απαντάμε με προληπτικές εξετάσεις που έχουν καταξιώσει τη Roche ως παγκόσμιο ηγέτη και στο χώρο των διαγνωστικών.

Κι όταν δεν έχουμε ακόμα απαντήσεις, συνεχίζουμε να τις αναζητάμε, πάντα με σεβασμό, στο πλευρό του ασθενή.





5⁰

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ

INDEX OF INVITED CHAIRMEN & SPEAKERS

Προσκεκλημένοι Πρόεδροι - Ομιλητές / Index of Invited Chairmen & Speakers

A

Aktas O.

Professor of Neurology, Dept. of University Heinrich- Heine, Dusseldorf, Germany

Antel J.

Professor Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Coordinator Multiple Sclerosis/ Neuroimmunology Program, The Montreal Neurological Institute, Canada, President of ACTRIMS 2016-2019

B

Bartholomé E.-J.

Head of Neurology Department, Centre Hospitalier Universitaire Tivoli, Consultant for Neuroinfectiology and Neuroimmunity, Centre Hospitalier Universitaire Saint Pierre, Belgium

Boyko A.

Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov's Russian National Research Medical University, Head of the MS Center at the Usupov Hospital Moscow, President of RUCTRIMS, Russia

I

Illes Z.

Professor University of Southern Denmark, Consultant at the Department of Neurology, Odense University Hospital, Denmark

K

Kallmann B.-A.

Consultant Neurologist, Head of MS Center, Bamberg, Germany

Karussis D.

Professor of Neurology, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Head of the Hadassah Unit of Neuroimmunology/MS, Center and cell therapies, President of the Israeli Society of Neuroimmunology, Israel

M

Matthews V.

MS specialist nurse, Representative of EMSP, UK

P

Pellegrini F.

Senior Principal Biostatistician, ReAl WorLd Evidence StrateGy and ANalytics (ALIGN) Biogen International, Switzerland

Probert L.

Διευθύντρια Ερευνών του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ, Αθήνα

S

Sahraian M.A.

Professor of Clinical Neurology, Tehran University of Medical Sciences, Iran

Schippling S.

Prof. Dr. Neurologist, Clinical Head, Department of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Research University Medical Center Zurich and University of Zurich, Switzerland & Senior Group Leader, Center for Neuroscience Zurich (ZNZ), Federal Institute of Technology (ETH), Zurich, Switzerland

V

Van Wijmeersch B.

Professor of Neurology, Hasselt University and MS-Centre Overpelt, Belgium

A

Αλεξανδρίδη Σ.

Νευρολόγος, Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Αρναούτογλου Μ.

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια. Α.Π.Θ. Α' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

B

Βαβουγιός Γ.

Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Βακράκου Α.

Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Υποψήφια Διδάκτορας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Αθήνα

Βικελής Μ.

ΜSc, PhD, Νευρολόγος, Αθήνα

Βλαϊκίδης Ν.

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Βουμβουράκης Κ.

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

Βρίζας Μ.

Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Βρυενίου Α.

Σύμβουλος Διεθνών Σχέσεων της Ομοσπονδίας Ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκα, Αθήνα

Γ

Γρηγοριάδης Ν.

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

Δ

Δαρδιώτης Ε.

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

Δερετζή Γ.

MD, PhD, Συντονίστρια Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής Γ.Ν. «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Δημητρακόπουλος Α.

Παθολόγος, ΕΔΙΠ Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Γ' Παθολογικού Τμήματος, Γ.Ν. «Ερρίκος Ντυνάν», Αθήνα

Δημόνη Χ.

Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

E

Ευαγγελοπούλου Μ.-Ε.

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας,
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο
Νοσοκομείο, Αθήνα

Z

Ζαμπέλης Θ.

Αναπληρωτής Καθηγητής
Νευρολογίας, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
Αθήνα

Ζούβελου Β.

Νευρολόγος, Α' Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο
Νοσοκομείο, Αθήνα

H

Ηλιόπουλος Ι.

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

I

Ιωαννίδης Π.

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

K

Καλλιβουλος Σ.

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

Καπάκη Ε.

Καθηγήτρια Νευρολογίας και
Νευροχημείας, Α' Νευρολογική
Κλινική, Μονάδα Νευροχημείας
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο
Νοσοκομείο, Αθήνα

Καραγωγέως Δ.

Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας-
Αναπτυξιακής Νευροβιολογίας,
Τομέας Βασικών Επιστημών, Ιατρική
Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης,
Συνεργαζόμενη Ερευνήτρια IMBB-
ITE, Ηράκλειο Κρήτης

Καραπαναγιωτίδης Θ.

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

Καράσσα Φ.

Λέκτορας Ρευματολογίας,
Ρευματολογική Κλινική, Τμήμα
Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Καρατζίκου Μ.

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

Κηρυττόπουλος Α.

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική
Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Κιμισκίδης Β.

Καθηγητής Νευρολογίας,
Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής
Νευροφυσιολογίας Α.Π.Θ.,
Θεσσαλονίκη

Κίτσος Δ.

Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός
Υπότροφος, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ Αθήνα

Κόλλιας Γ.

Καθηγητής Πειραματικής
Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών

Κούντρα Π.-Μ.

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ,
Γ.Ν. «Αχιλλοπούλειο», Βόλος

Κούτλας Ε.

MD, PhD. τ. Διευθυντής
Νευρολογίας,
Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείου
Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Κουτσουράκη Ε.

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας
Α.Π.Θ., ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Κυλιντηρέας Κ.

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

Κωσταδήμα Β.

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

M**Μαράκα Β.**

Πρόεδρος της Πανελληνίας
Ομοσπονδίας Ατόμων με
Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, Αθήνα

Μαρής Θ.

Νευρολόγος, Διευθυντής
Νευρολογικού Τμήματος, Βενιζέλειο
Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Μαρογιάννη Χ.

Ειδικευόμενη Νευρολογίας,
Γ.Ν. Θεσσαλίας, Λάρισα

Μαστοροδήμος Β.

Νευρολόγος MD PhD, Επιμελητής Α',
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ηρακλείου

Μαυρίδης Θ.

Ειδικευόμενος Νευρολογίας,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Αιγινήτειο, Συνεργάτης
Νευρολογικής Κλινικής 401 ΓΣΝΑ,
Αθήνα

Μπαϊρακτάρης Χ.

Νευρολόγος, Καστοριά

Μπακιρτζής Χ.

Νευρολόγος, MD, MSc
Επιστημονικός Συνεργάτης,
Β' Νευρολογική Κλινική
Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Μπογδάνος Δ.

Αναπληρωτής Καθηγητής
Παθολογίας και Αυτοάνοσων
νοσημάτων, Διευθυντή της Κλινικής
Ρευματολογίας και Κλινικής
Ανοσολογίας, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας, Λάρισα

Μποζίκη Μ.

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

Μποϊδίδου Ε.

Προϊσταμένη Νοσηλευτικής,
Β' Νευρολογική κλινική Π.Γ.Ν.Θ.
ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Μπόκας Α.

Παθολόγος - Ογκολόγος,
Α' Παθολογική Ογκολογική Κλινική,
Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη

Μποσταντζοπούλου Σ.

Ομότιμη Καθηγήτρια Νευρολογίας
Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Μυλωνάς Ι.

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας
Α.Π.Θ., Fellow of the European
Academy of Neurology

N

Νάσιος Γ.

Νευρολόγος, Αναπληρωτής
Καθηγητής Τμήματος Λογοθεραπείας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Νικολαΐδης Ι.

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

Ντόσκας Τ.

Νευρολόγος, Διευθυντής
Νευρολογικής Κλινικής Ναυτικού
Νοσοκομείου Αθηνών

Νώτας Κ.

Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός
Υπότροφος Α.Π.Θ., Εργαστήριο
Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ,
Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Π

Παντζαρής Μ.

Ανώτερος Νευρολόγος, Διευθυντής
της Γ' Νευρολογικής Κλινικής και της
Κλινικής Πολλαπλής Σκλήρυνσης,
Αναπληρωτής Καθηγητής της
Σχολής Μοριακής Ιατρικής στο
Ινστιτούτο Νευρολογίας και
Γενετικής Κύπρου

Παπαγιαννόπουλος Σ.

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας
Α.Π.Θ., Γ' Νευρολογική Κλινική,
Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»,
Θεσσαλονίκη

Παπαδημητρίου Α.

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Παπαδημητρίου Δ.

Νευρολόγος MD PhD, Διευθύντρια
Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο
«Ερρίκος Ντυνάν», Αθήνα

Παπαθανασόπουλος Π.

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας
Πανεπιστημίου Πατρών

Παρίσης Δ.

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

Πελίδου Σ.-Ε.

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας,
Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Πέτρου Π.

Νευρολόγος, Multiple sclerosis
center, Hadassah university
hospital, Jerusalem, Israel

Προβατάς Α.

Ειδικεύομενος Νευρολογίας,
Π.Γ.Ν. Θεσσαλίας, Λάρισα

P

Ράλλη Σ.

Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,
Νευρολογική Κλινική
Γ.Ν. Θεσσαλίας, Λάρισα

Σ

Σταματόπουλος Κ.

Διευθυντής Ινστιτούτου
Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών,
ΕΚΕΤΑ, Θεσσαλονίκη

Σταμπουλής Ε.

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας,
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σταρδέλη Θ.

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

Σταυροπούλου Κ.

Τομέαρχης Νευροεπιστημών Α.Π.Θ.
ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Στεφανής Λ.

Καθηγητής Νευρολογίας,
Νευροβιολογίας, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών

Συντήλα Σ.-Α.

Νευρολόγος, Β΄ Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ. ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

Τ**Τάτση Θ.**

Νοσηλεύτρια, Β΄ Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ. ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

Τζανετάκος Δ.

Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός
Υπότροφος Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ Τμήμα Απομυελινωτικών
Νοσημάτων, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ,
Αθήνα

Τζάρτος Ι.

Νευρολόγος, Ph.D., Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο «Αιγινήτειο», Ελληνικό
Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα

Τσιβγούλης Γ.

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

Τσιμούρτου Β.

Διευθύντρια ΕΣΥ Νευρολογίας,
Γ΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική
Κλινική, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου»,
Θεσσαλονίκη

Τσίπτσιος Ι.

Νευρολόγος-Ψυχίατρος
τ. Συντονιστής Διευθυντής
Νοσοκομείου «Παπαγεωργίου»,
Θεσσαλονίκη

Φ**Φάκας Ν.**

Νευρολόγος, Διευθυντής
Νευρολογικής Κλινικής, 401 Γενικό
Στρατιωτικό Νοσοκομείο, Αθήνα

Χ**Χατζηγεωργίου Γ.**

Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική
Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου

Χατζηδημητρίου Α.

Ερευνήτρια Β΄, Ινστιτούτο
Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών,
Εθνικό Κέντρο Έρευνας και
Τεχνολογικής Ανάπτυξης,
Θεσσαλονίκη

Χονδρογιάννη Μ.

Ειδικός Νευρολόγος, MD, PhDc
Πανεπιστημιακός Υπότροφος
Β΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική
Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ, Αθήνα

Χρόνη Ε.

Καθηγήτρια Νευρολογίας,
Π.Γ.Ν. Πατρών

Χρυσοβιτσάνου Χ.

Dr RN, PhD, MSN, Msc Προϊσταμένη
Κέντρου Ειδικών Νευρολογικών
Νοσημάτων, Α΄ Νευρολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών

Ω**Ωρολογάς Α.**

Ομότιμος Καθηγητής Α.Π.Θ.,
Υπεύθυνος του κέντρου Πολλαπλής
Σκλήρυνσης, Κλινική Άγιος Λουκάς,
Θεσσαλονίκη

TRANSFORMING PATIENTS LIVES WITH MS



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

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{IV} 12mg

Η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες.



SANOFI GENZYME 

Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα, Τηλ.: 210-9001830 /888, Fax 210-994 4062

TYSABRI[®]

(natalizumab)



ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Tysabri 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg natalizumab. Όταν αραιώνεται, το διάλυμα προς έγχυση περιέχει περίπου 2,6 mg/ml natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγκρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μυός μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Ηνωμένο Βασίλειο.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Genesis Pharma.

TYS-AD1/01/2017



Λ. Κηφισίας 274, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 8771500 Fax: 210 6891918
e-mail: info@genesishpharma.com
www.genesishpharma.com





5^ο

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

ORAL PRESENTATIONS

ΕΞΑΡΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΤΥΠΟΥ IRIS ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ALEMТУZUMAB: ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ ΤΟΥ ΚΝΣ;

Θ. Μαυρίδης

Το alemtuzumab (ALZ), είναι ένα αντι-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS). Ενώ είναι γνωστή η εμφάνιση δευτερογενών αυτοανοσιών εξαιτίας της θεραπείας με ALZ, ο ακριβής μηχανισμός παραμένει ασαφής. Το φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής ανασύστασης (IRIS) και η αντίδραση τύπου IRIS εμπίπτουν στο φάσμα των απορυθμισμένων αυτοάνοσων αντιδράσεων.

Σκοπός είναι η παρουσίαση ενός κλινικού περιστατικού με πιθανή δευτερογενή αυτοάνοση επανενεργοποίηση πολλαπλής σκλήρυνσης μετά από θεραπεία με ALZ και η ανάλυση της υποκείμενης παθολογία, σημειώνοντας τη σημασία της στενής εργαστηριακής παρακολούθησης κατά τη διάρκεια των θεραπειών που επάγουν ανοσολογική ανασύσταση (IRT), ώστε να εφαρμόζεται εξατομικευμένη ιατρική παρέμβαση.

Άρρεν ασθενής ηλικίας 29 ετών με ιστορικό υψηλής ενεργότητας RRMS από 5ετία, παρά τη λήψη αρκετών νοσοτροποποιητικές θεραπείες, συνέχιζε να παρουσιάζει υποτροπές, μερικές από τις οποίες ήταν απαραίτητη η πλασμαφαίρεση (PLEX) για την πλήρη αποκατάσταση. Από την έναρξη της αγωγής με ALZ και μέχρι 6 μήνες μετά τον 2ο κύκλο με ALZ, ο ασθενής παρέμεινε σε ύφεση, όποτε παρουσίασε μια δραματική επιδείνωση της νόσου, με ένα πρότυπο τύπου IRIS, αγγίζοντας βαθμολογία 8,5 στην κλίμακα EDSS, χωρίς ουσιαστική απάντηση σε στεροειδή και PLEX. Η ανασκόπηση του ανοσοφαινότυπου αποκάλυψε ότι ο αριθμός των κυττάρων CD19+ παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητος μετά τον 2ο κύκλο του ALZ. Έτσι, θεωρήθηκε δευτερογενής αυτοάνοση αντίδραση επαγόμενη από B-κύτταρα και ο ασθενής υποβλήθηκε σε θεραπεία με rituximab. Αυτό οδήγησε σε μια σταδιακή αλλά σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας, με πτώση της EDSS από 8,5 5.5 και απεικονιστική σταθεροποίηση.

Ενώ είναι πιθανή η επιδείνωση της κλινικής εικόνας παρά τη θεραπεία με ALZ, μία επαγόμενη από τα B-κύτταρα δευτερογενής αυτοάνοση αντίδραση θα μπορούσε επίσης να ενοχοποιηθεί. Σε προηγούμενες μελέτες, ο ομοιοστατικός πολλαπλασιασμός, η κατακρήμνιση των Treg-κυττάρων και η υπερπαραγωγή της IL-21, οδήγησε σε πολλαπλασιασμό των B-κυττάρων και την απώλεια της ανοσολογικής ανοχής. Επιπροσθέτως, του σχεδόν σταθερού αριθμού των CD19+ λεμφοκυττάρων, το γεγονός ότι η επανενεργοποιή-

ηση τύπου IRIS συνέπεσε με τον χρόνο απαναποικισμού των CD4 λεμφοκυττάρων, υποστηρίζουν την υπόθεση μίας εξαρτώμενης από CD4 T-κύτταρα αυτοανοσία. Ως εκ τούτου, ελλείψει συγκεκριμένων δεικτών, προτείνουμε ότι παράγοντες όπως η υψηλή δραστηριότητα της νόσου, η ανταπόκριση στη θεραπεία με PLEX και η παρακολούθηση των υποπληθυσμών των λεμφοκυττάρων κατά την IRT, πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό την πιθανής MS παθολογίας και λήψη θεραπευτικής απόφασης.

ΠΡΩΤΟΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΜΕ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ

Γ. Βαβουγιός, Α. Καραγιάννη, Β. Μακρής, Ε. Παπαχριστοπούλου, Ε. Συναδινάκης, Γ. Νακκάς, Β. Γκρίνιας, Τ. Ντόσκας
Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική, Νευροανοσολογικό Εργαστήριο

Εισαγωγή: Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν αναδείξει τον μεγαλύτερο επιπολασμό επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) έναντι του γενικού πληθυσμού. Οι επιληπτικοί σπασμοί δύνανται να αποτελούν αντανάκλαση φλοιϊκής παθολογίας της υποκείμενης νόσου, και αποτελούν ασυνήθη κλινική παρουσίαση (είτε ως παρόξυνση ή ως κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο) της ΠΣ.

Παρουσίαση Περιστατικού: Πρόκειται για ασθενή ηλικίας 37 ετών με ελεύθερο ατομικό ιστορικό ο οποίος νοσηλεύθηκε στην Νευρολογική Κλινική ΝΝΑ λόγω επεισοδίου επιληπτικών σπασμών. Ειδικότερα, ο ασθενής προσήλθε στο ΤΕΠ κατόπιν επεισοδίου γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών με δήξη γλωττός, χωρίς απώλεια ούρων/κοπράνων, διάρκειας περί τα 3 λεπτά, σύμφωνα με περιγραφές των οικείων του. Δεν προσδιορίζονται πρόδρομα συμπτώματα / αύρα, ενώ μετακριτικά ο ασθενής εμφάνισε αμνησία. Ανάλογο επεισόδιο αναφέρεται να έχει συμβεί το 2013. Η επείγουσα νευροαπεικόνιση με NCCT εγκεφάλου ανέδειξε υπόπυκνη εστία ΔΕ βρεγματικά. Η απεικόνιση με MRI εγκεφάλου ανέδειξε πέντε υψηλού σήματος T2, FLAIR εστίες ενδεχομένως συμβατές με εστίες απομυελίνωσης. Διενεργήθηκε ΗΕΓ εκ του οποίου προέκυψε διάγραμμα βασικού ρυθμού α με καλή οργάνωση και αντιδραστικότητα, τόσο πριν όσο και μετά την στέρηση ύπνου. Διενεργήθηκε οσφουοντιαία παρακέντηση εκ της οποίας προέκυψε ο εντοπισμός ειδικών ολιγοκλωνικών (IgG) δεσμών σε ENY. Ο έλεγχος για Anti-AQP4 και Anti-MOG abs ήταν αρνητικός. Σε επανέλεγχο με MRI Εγκεφάλου 1 μήνα μετά την νοσηλεία του, εντοπίστηκαν δύο νέες T2 εστίες στην ΔΕ μετωπιαία καλύπτρα, προσλαμβάνουσες σκιαγραφικό («incomplete ring sign»), καθώς και ολιγάριθμες παραφλοιϊκές. Βάσει των ανωτέρω, τέθηκε η διάγνωση πολλαπλής σκλήρυνσης.

Συμπεράσματα - Συζήτηση: Παρόλο που οι επιληπτικές κρίσεις δεν αποτε-

λούν τυπική παρουσίαση της πολλαπλής σκλήρυνσης, δύνανται να αποτελούν το μοναδικό κλινικό επεισόδιο της υποκείμενης νόσου, ανταποκρινόμενο σε φλοιοκές απομυελινωτικές εστίες (Hussona et al, 2018).

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ Η ΣΥΝΔΡΟΜΟ SUSAC

Σ.-Ε. Πελίδου¹, Γ. Βαβουγιός², Τ. Ντόσκα³

¹Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

²Ειδικευμένος Νευρολόγος, Ν.Ν.Α

³Διευθυντής Νευρολόγος, Ν.Ν.Α

Εισαγωγή: Το σύνδρομο SUSAC είναι αυτοάνοσος μικροαγγειακή ενδοθηλιοπάθεια. Πάσχει το ενδοθήλιο των μικρών αγγείων το οποίο γίνεται οιδηματώδες με συνέπεια να αποφράσσονται μικρά αγγεία. Προσβάλλονται κύρια τα αγγεία 3 συστημάτων: εγκεφάλου, οφθαλμού και ωτός. Συνήθως νοσούν γυναίκες (3:1), στο φάσμα ηλικιών 9-70 (κύρια 20-40). Συμπτώματα της νόσου είναι κεφαλαλγία, απώλεια ακοής, εμβοές, ίλιγγος, διαταραχή όρασης, σκοτώματα λόγω απόφραξης αγγείων αμφιβληστροειδούς. Μιμείται την ΠΣ κλινικά και ακτινολογικά, αλλά υπάρχουν χαρακτηριστικά σημεία που την διαφοροποιούν και διευκολύνουν την διάγνωση.

Περιγραφή Περιστατικού: Ασθενής 37 ετών, παρουσίασε ξαφνική έναρξη συμπτωμάτων από διμήνου με διάχυτες αιμωδίες άκρων (χέρια, πόδια), προσώπου, μυϊκά άλγη στην πλάτη (στιγμαίο σφίξιμο), στιγμαία αστάθεια-αταξία, πόνο αριστερά στο μάτι και εμβοές με βαρυκοΐα δεξιά. Όλα τα συμπτώματα ήταν ολιγόλεπτα και υποχωρούσαν πλήρως. Νευρολογική εξέταση: ΚΦ, πλήν εσωφορίας του αριστερού οφθαλμού και ελαφριάς αταξίας αριστερού άνω άκρου. MRI εγκεφάλου και ΑΜΣΣ: Διάσπαρτες υψηλού σήματος εστίες στο μεσολόβιο, βασικά γάγγλια, παρεγκεφαλίδα. Ακουόγραμμα: απώλεια χαμηλών συχνοτήτων (40-50 dB στις 125-500 Hertz). Οφθαλμολογική εξέταση: φλουοαγγειογραφία με εξαγγείωση στα μικρά αγγεία περιφέρειας του αμφιβληστροειδούς. ΕΝΥ: Ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών στον ορό και στο ΕΝΥ (εικόνα καθρέπτου). Υπόλοιπος έλεγχος (ανοσολογικός, βιοχημικός) κφ.

Συζήτηση: Αρχικά δόθηκε η διάγνωση πολλαπλή σκλήρυνση και προτάθηκε επιθετική έναρξη θεραπείας. Δεύτερη προσεκτική προσέγγιση των συμπτωμάτων έθεσε την διάγνωση συνδρόμου SUSAC. Αντιμετωπίστηκε με υψηλές δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης IV, και ακολούθως ΡΟ σε συνδυασμό με ενδοφλέβια χορήγηση μηνιαία ανοσοσφαιρινών και μυκοφαινόλης. Η ασθενής δεν εμφάνισε νέα επεισόδια και έχει καλώς στα επόμενα 4 χρόνια παρακολούθησης. Η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη κατάλληλης θεραπείας είναι μείζονος σημασίας για την εξέλιξη της νόσου και αποφυγή μόνιμων βλαβών (σε όραση, ακοή και εγκέφαλο).

ΟΞΕΙΑ ΤΥΦΛΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ. ΠΟΣΟ ΣΥΜΒΑΤΗ ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ;

Σ.-Ε. Πελίδου¹, Γ. Βαβουγιός², Τ. Ντόσκα³

¹Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

²Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Ν.Ν.Α

³Διευθυντής Νευρολόγος, Ν.Ν.Α

Εισαγωγή: Η οπτική νευρίτιδα (ΟΝ) είναι συχνό αίτιο έκπτωσης της όρασης και σε 20% των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι το πρώτο σύμπτωμα. Η εξ αρχής σωστή διάγνωση είναι πολύ σημαντική για την περαιτέρω πορεία του ασθενούς. Λανθασμένη διάγνωση δυνατό να είναι καταστροφική λόγω λήψης λανθασμένης θεραπείας.

Σκοπός: Να τονισθεί η αναγκαιότητα της ορθής διάγνωσης και θεραπείας για αποφυγή μη αναστρέψιμων βλαβών.

Περιγραφή περιστατικού: Περιγράφεται ασθενής με διάγνωση ΠΣ επί 5 έτη. Η ασθενής εμφάνισε στη διάρκεια ενός έτους 3 επεισόδια δυσχέρειας βάδισης. Αρχικά το σύμπτωμα αποδόθηκε σε δυσκοπάθεια. Στο δεύτερο επεισόδιο εμφάνισε δυσχέρεια αναπνοής και σε έλεγχο με μαγνητική τομογραφία ανεδείχθη βλάβη στον κατώτερο προμήκη και χορηγήθηκε κορτιζόνη και γ-σφαιρίνη. Ακολούθως, 40 ημέρες μετά ακολουθεί τρίτο επεισόδιο με εμπύρετο, άλγος στη ΑΜΣΣ, έμετο και δυσχέρεια βάδισης το οποίο και κατέληξε με μόνιμη σπαστική παραπληγία και η ασθενής με διάγνωση ΠΣ τέθηκε σε ιντερφερόνη βήτα και δύο έτη μετά σε αντλία βακλοφαίνης. Πέντε χρόνια αργότερα η ασθενής εμφάνισε οπτική νευρίτιδα με οξεία τύφλωση και υπεβλήθη σε νέο εργαστηριακό έλεγχο για επαναπροσδιορισμό της νόσου. Τα NMO AB ήταν (+) και οι OGB (-). Η διάγνωση άλλαξε σε NMO και η αγωγή της ασθενούς τροποποιήθηκε σε κορτιζόνη (3 μήνες) και αζαθειοπρίνη και διατηρήθηκε η αντλία βακλοφαίνης.

Συζήτηση: Το ιστορικό και οι χαρακτήρες της ΟΝ οδήγησαν σε υπόνοια οπτικής νευρομυελίτιδας. Με εφαρμογή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας η ασθενής παραμένει χωρίς υποτροπές.

ΠΙΘΑΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ anti-MOG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Σ.-Α. Συντήλα, Δ. Παρίσης, Ν. Γρηγοριάδης

Β' Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Η οξεία εγκεφαλίτιδα συνιστά μία ταχέως εξελισσόμενη μορφή εγκεφαλοπάθειας που οφείλεται σε φλεγμονή των εγκεφαλικών κυττάρων. Λόγω των επιπλοκών, αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, θεωρείται ιατρικό επείγον. Το περιστατικό που παρουσιάζεται αφορά σε μία μη-τυπική εγκεφαλίτιδα πιθανώς αυτοάνοσης αρχής σε νέο ασθενή.

Παρουσιάζονται επίσης ο διαγνωστικός αλγόριθμος και οι θεραπευτικοί χειρισμοί που προτείνονται από την σύγχρονη βιβλιογραφία.

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΜΕ ΜΥΤΟΝΙΚΗ ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ ΤΥΠΟΥ 2: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

*Μ. Καρατζίκου, Χ. Μπακιρτζής, Ι. Νικολαΐδης, Δ. Παρίσης, Ν. Γρηγοριάδης
Β' Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Θ ΑΧΕΠΑ*

Εισαγωγή: Η μυοτονική δυστροφία τύπου 2 (DM2) κληρονομείται με αυτοσωμικό, επικρατή τρόπο και τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της είναι η μυϊκή αδυναμία, ο πρώιμος καταρράκτης και η πολυοργανική προσβολή, συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία υποδεικνύουν αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσων νοσημάτων σε ασθενείς με DM2, ενώ αλλοιώσεις στη λευκή ουσία του εγκεφάλου φαίνεται να αποτελούν συχνό εύρημα στους συγκεκριμένους ασθενείς. Σκοπός της παρουσίασης είναι η αναφορά περίπτωσης ασθενούς με τη σπάνια συνύπαρξη DM2 και πολλαπλής σκλήρυνσης και η συζήτηση για την διαφοροδιαγνωστική πρόκληση σε περιπτώσεις προσβολής του ΚΝΣ σε ασθενείς με DM2.

Παρουσίαση περιστατικού: Πρόκειται για γυναίκα 38 ετών που νοσηλεύτηκε για πρώτη φορά πριν 5 χρόνια μετά από παροδικό επεισόδιο βατταρισμού. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε πολλαπλές υποφλοιώδεις και περικολιακές εστίες αυξημένου σήματος στην T2 με μία εξ αυτών σε ενεργή φάση ενώ οι ολιγοκλωνικές ζώνες ήταν θετικές στο ENY. Λόγω του κλινικού όμως φαινότυπου και του ύποπτου οικογενειακού ιστορικού, διενεργήθηκε γενετικός έλεγχος που επιβεβαίωσε τη διάγνωση της DM2. Δύο χρόνια αργότερα η ασθενής εμφάνισε επεισόδιο δεξιάς ημιαιμωδίας με καινούργια, ενεργή εστία στο αριστερό ήμισυ της γέφυρας και εκ νέου θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες, οπότε και τέθηκε η διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Συμπεράσματα: Παρά την «πολυσυστηματική» φύση της DM2 και της συχνής «απεικονιστικής» προσβολής του ΚΝΣ, η συνύπαρξη μιας δεύτερης διαταραχής αν και σπάνια είναι πιθανή και δεν πρέπει να διαλάθει της προσοχής του κλινικού γιατρού, ώστε δυναμικά θεραπεύσιμα νοσήματα να μην παραμένουν αδιάγνωστα.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΚΟΜΒΩΝ RANVIER ΚΑΙ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ

Δ. Καραγωγέας

Τομέας Βασικών Επιστημών, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Ο διαχωρισμός των εμμύελων ινών σε μορφολογικά και λειτουργικά διακριτές περιοχές γύρω από τους κόμβους του Ranvier -οι λεγόμενες περικομβικές περιοχές- είναι σημαντική διαδικασία για την ομοιοστάση και αποτελεσματική μετάδοση των νερικών ώσεων. Οι περικομβικές αυτές περιοχές σχηματίζονται μέσω αξονογλοιακών αλληλεπιδράσεων, συγκεκριμένα αλληλεπιδράσεων μορίων μεταξύ του άξονα και της μυελίνης. Θα συζητήσουμε τη μοριακή σύσταση των τεσσάρων περικομβικών περιοχών, δηλαδή των κόμβων, παρακομβικών, εγγύς-των-παρακομβικών και ενδοκομβικών περιοχών. Σε απομυελινωτικές παθολογίες όπως η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), η μοριακή αρχιτεκτονική των εμμύελων ινών διαταράσσεται, οδηγώντας σε εκφύλιση των νευραξόνων. Αναλύσαμε τις αλλοιώσεις στην έκφραση του συμπλόκου της εγγύς-της-παρακομβικής περιοχής αποτελούμενου από τις πρωτεΐνες TAG-1, Caspr2 και των τασεοελεγχόμενων διαύλων καλίου συγκρίνοντάς τις με τα σύμπλοκα των κόμβων και παρακομβικών περιοχών, σε δύο μοντέλα απομυελίνωσης του ΚΝΣ, την πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (ΕΑΕ) και την τοξική απομυελίνωση με cuprizone (CZ). Τα αποτελέσματά μας δείχνουν εκτεταμένες αλλοιώσεις της αρχιτεκτονικής των εγγύς-των-παρακομβικών περιοχών σε συνθήκες απομυελίνωσης και επαναμυελίνωσης. Η φλεγμονή από μόνη της είναι αρκετή ώστε να διαταράξει τη σύσταση των περιοχών αυτών. Και στα δύο μοντέλα παρατηρήθηκε μετατόπιση των συμπλόκων αρχικά των παρακομβικών και κατόπιν των εγγύς-των-παρακομβικών περιοχών. Σε συνθήκες μειωμένης φλεγμονής στο μοντέλο της ΕΑΕ παρατηρήθηκε μερική μόνο επαναφορά των παρακομβικών περιοχών αλλά όχι επαρκής ανασυγκρότηση των εγγύς-των-παρακομβικών. Μόνο σε συνθήκες πλήρους επαναμυελίνωσης στο μοντέλο του CZ, παρατηρήθηκε πλήρης ανασυγκρότησή τους, παρατήρηση που υποδηλώνει ότι η επαδιοργάνωση της περιοχής αυτής είναι μια διαδικασία που συμβαίνει αργότερα και μπορεί να παραμένει ημιτελής σε περιβάλλον φλεγμονής.

Θα συζητήσουμε επίσης αλλοιώσεις των πρωτεϊνών του συμπλόκου των εγγύς-των-παρακομβικών περιοχών στην φαινομενικά φυσιολογική λευκή ουσία (NAWM) και στις περιοχές γύρω και εντός των ενεργών και ανενεργών αλλοιώσεων σε υλικό postmortem από εγκεφάλους ασθενών με ΠΣ και φυσιολογικών μαρτύρων. Χρησιμοποιώντας ανάλυση mRNA και δοκιμασίες ανοσοαπόπτωσης και ανοσοϊστοχημείας, παρατηρήσαμε ότι η μοριακή οργάνωση των εγγύς-των-παρακομβικών περιοχών αλλοιώνεται όχι μόνο εντός της βλάβης αλλά και στις παραπλήσιες περιοχές και στην NAWM. Σημαντική παρατήρηση υπήρξε η διαφορική αλλοίωση των τριών μορίων του συμπλόκου.

Τέλος, θα συζητήσουμε την χρήση απομυελινωτικών δοκιμασιών *in vivo* και *in vitro* για την εύρεση μορίων που προάγουν την μυελίνωση και ειδικότερα πρόσφατα δεδομένα με ανάλογο του νευροστεροειδούς DHEA που προάγει την επιβίωση των ολιγοδενδροκυττάρων.

ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Π. Ιωαννίδης

Β΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Η πρώτη αναφορά λιμβικής εγκεφαλίτιδας γίνεται το 1960. Ο παθογενετικός μηχανισμός της περιλαμβάνει την προσβολή των κροταφικών λοβών από τον απλό έρπητα, χωρίς όμως πάντοτε να υπάρχει εμφανής αιτία. Επίσης, η λιμβική εγκεφαλίτιδα παρουσιάζεται σαν παρανεοπλασματικό σύνδρομο μετά την συσχέτισή της με όγκους, όπως το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Τα τελευταία έτη, αναγνωρίζεται ως αυτοάνοσης αρχής, εξαιτίας της αναγνώρισης αντισωμάτων που συνδυάζονται με αυτή. Η λιμβική αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα εκδηλώνεται με έκπτωση στην επεισοδιακή μνήμη, σύγχυση, ψυχιατρικά συμπτώματα και επιληπτικές κρίσεις με υποξεία εμφάνιση, χρονικά προσδιοριζόμενη από μερικές εβδομάδες έως και λιγότερο από τρεις μήνες. Στην οσφουοντιαία παρακέντηση υπάρχει πλειοκύττωση με παρουσία λεμφοκυττάρων πάνω από πέντε ανά mm³, ολιγοκλωνική διάσπαση της IgG σε ποσοστό περίπου 50% , ενώ στην μαγνητική τομογραφία παρουσία βλαβών στους κροταφικούς λοβούς και ιππόκαμπους. Η ποζιτρονική τομογραφία, πιθανώς είναι πιο αξιόπιστη στην αναγνώριση των βλαβών αυτών. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι παθολογικό με παρουσία επιληπτικής δραστηριότητας ή βραδέων κυμάτων στους κροταφικούς λοβούς. Θα πρέπει οπωσδήποτε να αποκλειστούν άλλα αίτια όπως αυτοάνοσα νοσήματα, λοιμώδη και νεοπλάσματα. Τα αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων αντιγόνων που σχετίζονται συνήθως με την παρανεοπλασματική λιμβική εγκεφαλίτιδα είναι τα anti-Hu και anti-Ma2, ενώ τα αντισώματα έναντι αντιγόνων στην επιφάνεια του κυττάρου που έχουν ενοχοποιηθεί για την αυτοάνοση μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα συχνότερα είναι τα LGI1, GABARb , AMPAR και τα CASPR2. Σπανιότερα επίσης, ανευρίσκονται και αντισώματα έναντι GAD.

Η θεραπεία διακρίνεται σε ανοσοθεραπεία πρώτης γραμμής με κορτικοειδή, γ-σφαιρίνη και πλασμαφαίρεση και δεύτερης γραμμής με ριτουξιμάμη και κυκλοφωσφαμίδη ή συνδυασμό και των δύο σε επιθετικές μορφές, χωρίς ανταπόκριση στην προηγούμενη αγωγή.

COGNITIVE RELAPSES: ΝΟΗΤΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Γ. Βαβουγιούς², Κ. Κορμάς², Σ.-Ε. Πελίδου³, Τ. Ντόσκας²

¹Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

²Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

³Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Η μεμονωμένη νοητική υποτροπή (isolated cognitive relapse) εκδηλώνεται σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) με τη μεταβολή του νοητικού δυναμικού χωρίς την παρουσία αισθητηριακών ή κινητικών παθολογικών σημείων, αλλά και χωρίς μεταβολή της EDSS.

Μέθοδος: Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 35 ετών με ιστορικό ΠΣ (EDSS: 1.0) υπό αγωγή με SC Glatiramer Acetate 20mg. Σε προσέλευσή του σε τακτική επανεκτίμηση, ο ασθενής αναφέρει οξέως εγκατασταθείσα δυσχέρεια στην παραγωγή γραπτού λόγου, όπως επίσης και δυσχέρεια εκτέλεσης αριθμητικών πράξεων. Διενεργήθηκε MRI Εγκεφάλου / MRI Φασματοσκοπία, στην οποία αναδείχθηκε ογκόμορφη εστία απομυελίνωσης AP κρόταφοβρεγματοϊνιακά (μεγέθους 10.8cm³). Εκ του νευροψυχολογικού ελέγχου, ανευρέθησαν ελλειμματικές επιδόσεις ($z = < -2.00$) σε δοκιμασίες ταχύτητας επεξεργασίας, προσοχής, και επιτελικών ικανοτήτων εναλλαγής, ανασταλτικού ελέγχου, ενεργού μνήμης και προγραμματισμού. Οριακές επιδόσεις ($z = -1.00$ έως -2.00) καταγράφηκαν σε δοκιμασίες μάθησης και ανάκλησης νεοαποκτηθέντος λεκτικού και οπτικού υλικού. Επίσης, τεκμηριώθηκε η αναφερόμενη εικόνα αγραφίας και δυσαριθμίας. Τα ευρήματα από τον νευροψυχολογικό έλεγχο προκρίθηκαν ως συμβατά με την προαναφερθείσα απομυελινωτική βλάβη. Ακολούθως, ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με φινγκολιμόδη αφότου έλαβε πενήνήμερο σχήμα ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών. Ο ασθενής εμφάνισε σημαντική βελτίωση της προαναφερθείσας κλινικής εικόνας, ενώ σε επόμενες νευροαπεικονίσεις (σε διάστημα 3 και 9 μηνών) τόσο η έκταση της ογκόμορφης εστίας, όσο και το περιεστιάκιο οίδημα είχαν υποχωρήσει. Κατά τη διάρκεια του τελευταίου επανελέγχου (11 μήνες μετά) ο ασθενής ήταν ασυμπτωματικός, με την ογκόμορφη εστία να έχει υποστραφεί.

Συμπεράσματα: Το παρόν περιστατικό αναδεικνύει την σημασία της υψηλής κλινικής υποψίας που απαιτείται για την χαρτογράφηση της προσβολής των ανώτερων νοητικών λειτουργιών στα πλαίσια υποτροπής ΠΣ, και ειδικότερα στα πλαίσια ογκόμορφων βλαβών. Τέλος, αναδεικνύεται η σημασία της νευροψυχολογικής αξιολόγησης τόσο στη τεκμηρίωση της υποτροπής, αλλά και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα παραπάνω επιτρέπουν την ορθολογική λήψη κλινικής απόφασης για κλιμάκωση της θεραπείας, η οποία εν προκειμένω συνοδεύτηκε από απεικονιστική και κλινική βελτίωση.

ΟΞΕΙΑ ΒΑΡΙΑ ΠΑΡΑΠΛΗΓΙΑ ΣΤΗΝ ΛΟΧΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΠΥΡΕΤΟ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ. ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΝΣ Η ΠΑΡΑΛΟΙΜΩΔΕΣ ΝΟΣΗΜΑ;

Σ.-Ε. Πελίδου¹, Γ. Βαβουγιός², Τ. Ντόσκας³.

¹Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

²Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Ν.Ν.Α

³Διευθυντής Νευρολόγος, Ν.Ν.Α

Εισαγωγή: Η οπτική νευρομυελίτιδα (NMO) είναι μία φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ. Οφείλεται στην προσβολή και καταστροφή των αστροκυτταρικών ποδίσκων από κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα έναντι των υποδοχέων -4 του νερού (AQP4-Ab). Ο έλεγχος των αντισωμάτων είναι απαραίτητος σε περιπτώσεις με έναρξη αμφοτερόπλευρης ή ετερόπλευρης έκπτωσης της όρασης και εγκάρσιας εκτεταμένης μυελίτιδας (> από 2 μυελοτόμια).

Σκοπός: Να τονίσουμε την ποικιλομορφία στον τρόπο έναρξης (ήπια έως βαρύτατη κλινική εικόνα) και να δοθούν τα βοηθητικά στοιχεία που θα θέσουν την ακριβή διάγνωση και θα κατευθύνουν στην έγκαιρη έναρξη θεραπείας.

Περιγραφή περιστατικού: Νεαρή γυναίκα στον 4^ο μήνα της λοχείας εμφανίζει εμπύρετο με ρίγος, με συνοδούς εμέτους και κεφαλαλγία. Αρχικά τέθηκε η υπόνοια λοίμωξης του ΚΝΣ. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Περαιτέρω έλεγχος με ΟΝΠ έδειξε 900 κύτταρα, 70 RBC, WBC Π17/Λ79/M4, Glu 46 (107 ορού). Την 5^η ημέρα του εμπυρέτου η ασθενής εμφάνισε αιφνίδια παραπληγία και αδυναμία άνω άκρων. Τα NMO Ab (+), OGB (-), ανοσολογικός έλεγχος φυσιολογικός. Στην MRI ΑΜΣΣ αναδείχθηκαν εκτεταμένες απομυελινωτικές βλάβες. Έγινε θεραπεία με σιμενεδρίες πλασμαφαίρεσης (7), γ-σφαιρίνη και φυσιοθεραπεία και η ασθενής εμφανίζει βελτίωση της κλινικής της εικόνας. Από το ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς αναφέρεται ένα επεισοδίου οπτικής νευρίτιδας αμέσως μετά τον τοκετό. Με διάγνωση οπτική νευρομυελίτιδα χορηγήθηκε αζαθειοπρίνη και η νόσος παραμένει σε ύφεση στα επόμενα 5 έτη.

Συμπεράσματα: Χαρακτήρες συμπτωμάτων άτυποι πρέπει να εγείρουν υποψία για άλλη διάγνωση και πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια για επίλυση του προβλήματος προκειμένου να εφαρμοστεί πιο άμεσα η ενδεδειγμένη θεραπεία και να οδηγηθεί ο ασθενής στην καλύτερη δυνατή αποκατάσταση.

ADEM Η MS: ΑΝΑΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ 15ΕΤΙΑ

Σ.-Ε. Πελίδου¹, Γ. Βαβουγιός², Τ. Ντόσκα³

¹Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

²Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Ν.Ν.Α

³Διευθυντής Νευρολόγος, Ν.Ν.Α

Εισαγωγή: Η νόσος ADEM είναι οξεία/υποξεία πολυεστιακή νευρολογική δυσλειτουργία, εμφανιζόμενη μετά από λοίμωξη ή εμβολιασμό. Συνήθως είναι μονοφασική, διαρκεί 2-4 εβδομάδες, ενώ η ανάρρωση διαρκεί εβδομάδες και μήνες. Η έκβαση στα παιδιά περιγράφεται εξαιρετική, με πρόγνωση γενικά καλή.

Σκοπός: Να τονισθούν: 1. Τα δ.δ.σημεία των δύο νοσημάτων και 2. η ετοιμότητα για αναθεώρηση της διάγνωσης, όταν η πορεία είναι μη συμβατή με την αρχική διάγνωση.

Περιγραφή περιστατικού: Παιδί, θήλυ, 9 ετών εμφάνισε μετά λοίμωξη οξεία απώλεια όρασης για ένα μήνα και 1 μήνα μετά στη φάση διακοπής της κορτιζόνης **αριστερή ημιπληγία**, τρόμο, **διαταραχή του λόγου** και **επιληπτικές κρίσεις**. Η διερεύνηση έγινε στο ΠΠΝΙ **3 μήνες** μετά την έναρξη της συμπτωματολογίας. Τέθηκε η διάγνωση της ΠΣ και έλαβε αγωγή για **7 έτη** (2 χρ IVIG, 5 χρ ιντερφερόνη-βήτα). Στη συνέχεια διέκοψε την αγωγή για **6 έτη** και μετά από παρότρυνση ιατρού την ξανάρχισε. Λόγω παρενεργειών προσήλθε για άλλη γνώμη, αιτούμενη αλλαγή θεραπείας. Επανεκτίμηση του ιστορικού και νέος έλεγχος οδήγησαν σε αναθεώρηση της αρχικής διάγνωσης σε ADEM.

Συζήτηση: Η δ.δ από ΠΣ χρειάζεται προσοχή, διότι σε πολλά περιστατικά ADEM μπορεί να ακολουθήσουν 1-2 υποτροπές και να οδηγηθούμε στη διάγνωση της ΠΣ. Αντίθετα, ποσοστό 20% ασθενών με ADEM μεταπίπτει σε ΠΣ. Δεν υπάρχει παθολογικός δείκτης διαχωρισμού των δύο νόσων. Νέες βλάβες δεν εμφανίστηκαν μετά παρέλευση 15 ετών, γεγονός που αποκλείει την ΠΣ. Το ENY και η ΝΕ ήταν ΚΦ.

Συμπέρασμα: Η διάγνωση της ΠΣ σε παιδιά απαιτεί προσοχή, κλινική εγρήγορση και ετοιμότητα για αναθεώρηση, όταν συνυπάρχουν στοιχεία που παραπέμπουν σε άλλη διάγνωση.

ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ MS ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ anti-MOG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Σ. Καλλίβουλος¹, Σ. Κιτμερίδου¹, Σ.-Α. Συντήλα¹, Χ. Μπακιρτζής¹,

Ι. Νικολαΐδης¹, Μ. Μποζίκη¹, Θ. Αφράντου¹, Ν. Γρηγοριάδης¹

¹Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕ-ΠΑ, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή: Η εγκεφαλομυελίτιδα με παρουσία αντισωμάτων έναντι της γλυκοπρωτεΐνης της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (anti-MOG) αποτελεί μια αναδυόμενη νοσολογική οντότητα, διακριτή κλινικοεργαστηριακά, απεικονιστικά και θεραπευτικά από την πολλαπλή σκλήρυνση.

Σκοπός: Η ανάδειξη της σημασίας της anti-MOG εγκεφαλομυελίτιδος στα πλαίσια του διαφοροδιαγνωστικού αλγορίθμου της πολλαπλής σκλήρυνσης μέσω της περιγραφής ενός ενδιαφέροντος περιστατικού.

Υλικό και Μέθοδοι: Παρουσιάζουμε μία περίπτωση anti-MOG εγκεφαλομυελίτιδος διαγνωσθείσας στο Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης της κλινικής μας. Πρόκειται για γυναίκα 36 ετών με έναρξη νόσου το 2004 (επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας και διαταραχών βάδισης). Ακλούθησε η διάγνωση της υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση και η έναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής (διαδοχικά ιντερφερόνη βήτα-1α, οξείκη γκλατιραμέρη). Το 2014 διερευνήθη για πρώτη φορά στην κλινική μας. Νευροαπεικονιστικά, ανευρέθησαν απομυελινωτικού τύπου εστίες μόνον στον εγκέφαλο με ορισμένες ογκόμορφης μορφολογίας. Ο έλεγχος για ρευματολογικό νόσημα, ολιγοκλωνικές ζώνες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και αντισώματα έναντι ακουαπορίνης 4 (AQP-4) απέβη αρνητικός. Στα πλαίσια πιθανής αναθεώρησης της διάγνωσης ετέθη σε αγωγή με αζαθειοπρίνη, διακοπείσα λόγω εμμένουσας τρανσαμινασαιμίας. Μετά από περίοδο παρακολούθησης στον τόπο διαμονής της επανεκτιμήθηκε το 2018 στο κέντρο μας, ανευρέθησαν θετικά anti-MOG αντισώματα, αναθεωρήθηκε η διάγνωση σε anti-MOG εγκεφαλομυελίτιδα και έγινε έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (κορτικοστεροειδή). Να σημειωθεί ότι καθόλα αυτά τα έτη η ασθενής εμφάνιζε κλινική και απεικονιστική ενεργότητα (κυρίως οπτικές νευρίτιδες).

Αποτελέσματα και Συμπεράσματα: Η ανάγκη διερεύνησης για anti-MOG εγκεφαλομυελίτιδα με έλεγχο anti-MOG αντισωμάτων κατά την διαφορική διάγνωση ασθενούς με πιθανή πολλαπλή σκλήρυνση, ειδικότερα επί ύποπτων κλινικοεργαστηριακών και απεικονιστικών ατυπιών, καθίσταται προφανής. Η διερεύνηση του ασθενούς σε εξειδικευμένα κέντρα πολλαπλής σκλήρυνσης συμβάλει προς την κατεύθυνση αυτή της ορθότερης και τεκμηριωμένης διάγνωσης.

ΒΑΡΙΑ ΜΟΡΦΗ ΟΞΕΙΑΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕ ΟΦΘΑΛΜΟΠΛΗΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Θ. Σταροδέλη¹, Θ. Αφράντου¹, Β. Κιμισκίδης², Β. Παπαλιάγκας², Γ. Ζαφειρίδου², Κ. Φωτιάδης³, Γ. Θωμάς³, Ζ. Αηδόνη³, Π. Ιωαννίδης¹, Ν. Γρηγοριάδης¹

¹Β' Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

²Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

³Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και Αποκατάστασης Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Εισαγωγή: Το σύνδρομο Guillain-Barre (GBS) αποτελεί ένα ευρύ φάσμα κλινικών συνδρόμων οξείας φλεγμονώδους πολυριζονευροπάθειας, μυϊκής αδυναμίας και μειωμένων αντανακλαστικών με ποικίλους υπότυπους. Ο ρόλος των γαγγλιοσιδικών επίτοπων μελετάται εκτενώς σε σχέση με τους ανοσοπαθογενετικούς μηχανισμούς του συνδρόμου. Μεταξύ των υπότυπων του GBS, η οξεία κινητική και αισθητική αξονική νευροπάθεια (AMSAN) είναι σπάνια κλινική μορφή μεγαλύτερης βαρύτητας με σπάνια προσβολή των κρανιακών νεύρων, ταχεία εξέλιξη και παρατεταμένη αποκατάσταση.

Παρουσίαση Περιστατικού: Ασθενής 49 ετών, με ελεύθερο ατομικό ιστορικό και αναφερόμενη προηγηθείσα φαρυγγίτιδα προσήλθε αιτιώμενη καταβολή, αιμωδίες άκρων και οσφυαλγία από ωρών με προοδευτική επιδείνωση. Κατά τις πρώτες ώρες της νοσηλείας εξελίχθηκε αδυναμία άκρων (άνω>κάτω) με κατάργηση τενόντιων αντανακλαστικών, βλεφαρόπτωση και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η ασθενής διασωληνώθηκε και παρέμεινε τετραπληγική στη ΜΕΘ για 52 ημέρες. Παρά την απουσία λευκωματοκυτταρικού διχασμού σε διαδοχικές ΟΝΠ, η ασθενής αντιμετώπιστηκε από την αρχή ως GBS κι έλαβε ανοσοθεραπεία με δύο πενήθμερους κύκλους ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης και οκτώ συνεδρίες πλασμαφαίρεσης. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με την ταυτοποίηση αντισωμάτων έναντι γαγγλιοσιδίων και με τους διαδοχικούς νευροφυσιολογικούς ελέγχους ως AMSAN. Ένα χρόνο μετά κι έπειτα από εντατική φυσιοθεραπεία η ασθενής έχει ανακτήσει αυτόνομη βάδιση ενώ παραμένει μυϊκό έλλειμμα με εκτεταμένες ατροφίες στις άκρες χείρες.

Συζήτηση: Το περιστατικό παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της ραγδαίας επιδείνωσης παρά τη χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης από τη δεύτερη ημέρα, του κλινικού φαινότυπου της AMSAN με τη συνύπαρξη οφθαλμοπληγίας, καθώς και την τεκμηρίωση της διάγνωσης με διαδοχικούς νευροφυσιολογικούς ελέγχους και την απομόνωση τριών διαφορετικών αντισωμάτων έναντι γαγγλιοσιδίων.

ΤΥΠΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΤΥΠΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

B. Ζούβελου

Η μυασθένεια είναι η συνηθέστερη αυτοάνοση διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης και είναι θεραπεύσιμη. Η διάγνωση προϋποθέτει την κλινική υποψία της νόσου, η οποία τίθεται με βάση την κατανομή της μυϊκής αδυναμίας (οφθαλμική ή γενικευμένη) και τους ιδιαίτερους χαρακτήρες αυτής, κύρια τη διακύμανση και τη συσχέτιση με τον κόπιο και την ανάπαυση. Η ενίσχυση της κλινικής υποψίας γίνεται με τον παρακλινικό έλεγχο που περιλαμβάνει κύρια τον έλεγχο αυτοαντισωμάτων και τον ηλεκτροφυσιολογικό της νευρομυϊκής σύναψης (δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών και ηλεκτρομυογράφημα μονήρους μυϊκής ίνας). Εκτός από τους συνήθεις φαινοτύπους της μυασθένειας, υπάρχουν ασυνήθεις και άτυπες κλινικές εκδηλώσεις που θέτουν διαφοροδιαγνωστικά θέματα ιδιαίτερα όταν αποτελούν εναρκτήρια συμπτώματα. Αν και ασυνήθεις είναι σκόπιμη η γνώση και η αναγνώριση αυτών των εκδηλώσεων, ώστε να επιτυγχάνεται η σωστή διάγνωση και η έγκαιρη έναρξη θεραπείας. Στην παρουσίαση γίνεται σύντομη αναφορά σε «συνήθεις» άτυπες κλινικές εκδηλώσεις μυασθένειας έτσι όπως προκύπτουν από τη διεθνή βιβλιογραφία αλλά και την εμπειρία στο Ειδικό Ιατρείο Μυασθένειας του Αιγινήτιου Νοσοκομείου.

ΟΓΚΟΜΟΡΦΗ ΠΣ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΟΙ ΤΟΝΙΚΟΚΛΟΝΙΚΟΙ ΣΠΑΣΜΟΙ

Σ.-Ε. Πελίδου¹, Γ. Βαβουγιούς², Τ. Ντόσκας³

¹Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

²Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Ν.Ν.Α

³Διευθυντής Νευρολόγος, Ν.Ν.Α

Εισαγωγή: Η ογκόμορφη ΠΣ (ΟΠΣ) είναι μία σπάνια μορφή της ΠΣ. Στην ΜΤ οι βλάβες έχουν μέγεθος > 2 εκατ. Συνήθως η πρώτη υποψία που τίθεται είναι υπέρ κακοήθειας. Τα συμπτώματα της ΟΠΣ συνήθως δεν είναι τα τυπικά της ΠΣ. Αυτά μπορεί να είναι: κεφαλαλγία, σύγχυση, νοητική διαταραχή, αφασία, απραξία και επιληπτικές κρίσεις.

Περιγραφή περίπτωσης: Άνδρας ηλικίας 29 χρόνων προσκομίσθηκε στο νοσοκομείο μετά από πρώτη εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου έθετε υποψία ογκόμορφης εξεργασίας δεξιά βρεγματοκροταφικά. Η ΟΝΠ έδειξε 80 κύτταρα και τα υπόλοιπα κφ. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία εγκεφάλου. Το αποτέλεσμα ήταν υπέρ απομυελίνωσης και τέθηκε σε παρακολούθηση με αντιεπιληπτική αγωγή. Μετά από επανάληψη της μαγνητικής τομογραφίας (ΜΤ) και εμφάνιση νέων βλαβών τέθηκε σε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα. Στα επόμενα 12 χρόνια ο ασθενής συνεχίζει την ίδια αγωγή και χωρίς άλλες υποτροπές.

Συμπέρασμα: Παρά την θορυβώδη εμφάνιση της νόσου, η πορεία της είναι καλοήθης και καλά ελεγχόμενη με ανοσοτροποιοτική της νόσου αγωγή.

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΧΡΗΣΤΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ. ΤΟΞΙΚΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ Η ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ;

Σ.-Ε. Πελίδου¹, Γ. Βαβουγιούς², Τ. Ντόσκας³

¹Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

²Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Ν.Ν.Α

³Διευθυντής Νευρολόγος, Ν.Ν.Α

Εισαγωγή: Απομυελίνωση από τοξικά αίτια δεν είναι συχνή και αποτελεί διάγνωση εξ' αποκλεισμού. Αναφερόμαστε σε μια περίπτωση απομυελίνωσης, που αρχικά είχε διαγνωσθεί ως πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ). Με προσεκτική προσέγγιση και παρακολούθηση επί 9 έτη, η εικόνα αποδίδεται σε χρήση πολλαπλών τοξικών παραγόντων (αλκοόλ, κάνναβης, κοκαΐνης, scant, *Salvia divinorum*).

Σκοπός: Να τονίσουμε ότι η αναίρεση της διάγνωσης ΠΣ θα πρέπει να γίνεται πρόθυμα όταν στην πορεία, προκύπτουν στοιχεία που παραπέμπουν σε άλλη διάγνωση.

Παρουσίαση Περιστατικού: Ασθενής 30 ετών εισήχθη για διερεύνηση επιδεινούμενου από 10ετίας γενικευμένου τρόμου και αταξία βάδισης. Το οικογενειακό ιστορικό ήταν ελεύθερο. Στο ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται χρήση αλκοόλ, κάνναβης, κοκαΐνης, scant και selvia εναλλακτικά από 16 ετών. Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε τρόμος κεφαλής, γενικευμένος τρόμος προσπαθείας και τελικού σκοπού, δοκιμασία Romberg θετική, τενόντιες αντανάκλασεις κατηργημένες και αταξική βάδιση. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε εικόνα λευκοεγκεφαλοπάθειας, ενώ της αυχενικής και θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν φυσιολογικές. Υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς, ανοσολογικός, ορμονολογικός, HBV, HCV, HIV, RPR ήταν ΚΦ. Ο γενετικός έλεγχος για λευκοδυστροφίες, νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες και φυτανικού οξέος ήταν ΚΦ. Στο ΕΝΥ υπήρχαν αρχικά ολιγοκλωνικές ζώνες που στην πορεία αρνητικοποιήθηκαν, 25 λεμφοκύτταρα (ώριμα και βλαστικά, χωρίς εικόνα κακοήθειας). Μετά την διακοπή λήψης ουσιών η κλινική εικόνα παραμένει σταθερή και βελτιούμενη από 10ετίας.

Συμπεράσματα: Με την αυξανόμενη χρήση τοξικών ουσιών η τοξική απομυελίνωση πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από ΠΣ. Με την άρση του αιτίου δυνατό να επέλθει βραδεία βελτίωση της κλινικής εικόνας.

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΕΓΚΑΡΣΙΑ ΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΔΑ ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΟΥ IGG4-ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

A. Βακράκου¹, Δ.Τζανετάκος¹, Γ. Μπούτζιος², Γ. Βελονάκης¹, Ε. Ευαγγελοπούλου¹, Π. Τούλας¹, Γ. Τζάρτος¹, Γ. Κούτσης¹, Ε. Ανδρεάδου¹, Μ. Αναγνωστούλη¹, Κ. Κυλιντηρέας¹

¹Α' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

²Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή Αθηνών

Το IgG4-σύνδρομο περιλαμβάνει φαινομενικά μη σχετιζόμενες διαταραχές, οι οποίες μοιράζονται κλινικά, ορολογικά (αυξημένα επίπεδα IgG4 στο 60%) και ιστοπαθολογικά (ίνωση, IgG4 στο 30-40% των διηθούντων πλασματοκυττάρων, φλεβίτιδα) ευρήματα. Οι πιο κοινές κλινικές οντότητες είναι η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, σκληρυντική σιελαδενίτιδα, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, υποφυσίτιδα κ.α. Αν και η συμμετοχή του νευρικού συστήματος είναι σχετικά σπάνια, έχουν σημειωθεί μεμονωμένα περιστατικά με προσβολή μηνίγγων, εγκεφαλικού παρεγχύματος και κρανιακών νεύρων.

Πρόκειται για γυναίκα 17 ετών, η οποία παρουσίασε υποξείας ενάρξεως αιμωδίες άνω-κάτω άκρων, κορμού, καθώς και δυσχρησία άνω άκρων. Η ANE ανέδειξε σημεία μυελικής προσβολής με ήπια περιφερική αδυναμία αριστερού άνω άκρου, επίπεδο υπαισθησίας-Θ1, ζωνρά ΟΤΑ στα κάτω άκρα με AP-επικράτηση και αδιάφορα πέλματα. Η MRI-ΑΜΣΣ έδειξε επιμήκη εγκάρσια ενδομυελική βλάβη, από το ύψος του οδόντα έως στο σώμα του Α5 σπονδύλου και ήπια πρόσληψη σκιαγραφικού στο επίπεδο Α3. Η MRI-εγκεφάλου ανέδειξε ολιγάριθμες υψηλής έντασης σήματος βλάβες στην εν τω βάθει λευκή ουσία καθώς και φλεγμίνουσα υπόφυση (ομοιογενής πρόσληψη σκιαγραφικού-υποφυσίτιδα). Ο βιομηχικός, ανοσολογικός και ορμονολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικοί. Τα IgG4-επίπεδα στον ορό ήταν αυξημένα (146 mg/dl). Η εξέταση του ENY δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Η ασθενής ξεκίνησε αγωγή με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή με ταχεία εξάλειψη των συμπτωμάτων. Λόγω της παρουσίας φλεγμονώδους μάζας στην υπόφυση, των υψηλών IgG4-επιπέδων στον ορό και της συρρίκνωσης της μάζας μετά τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, τέθηκε η διάγνωση της IgG4-σχετιζόμενης-υποφυσίτιδας.

Παρουσιάζουμε το πρώτο καταγεγραμμένο περιστατικό IgG4-σύνδρομο που η προσβολή του ΚΝΣ έχει χαρακτηριστικές επιμήκους εγκάρσιας μυελίτιδας. Πιστεύουμε ότι η παρούσα εργασία τονίζει την ανάγκη ευαισθητοποίησης των κλινικών στις ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις του IgG4-συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένης της μυελίτιδας.

ΕΠΙΘΕΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΗ ΣΤΗΝ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ NATALIZUMAB

Γ. Βαβουγιός, Ε. Παπαχριστοπούλου, Δ. Μανδράς, Β. Γκρίνιας, Σ.-Ε. Πελίδου, Τ. Ντόσκας

*Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή*

Εισαγωγή: Η επιθετική μορφή της υποτροπιάζουσας πολλαπλής σκλήρυνσης αποτελεί μία σοβαρή εκτροπή της φυσικής πορείας της νόσου προς φαινότυπους επαυξημένης αναπηρίας. Ενίοτε, δύναται να αποτελέσει και θεραπευτική πρόκληση καθώς οι συνήθεις πρακτικές (όπως η ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών) να φανούν αναποτελεσματικές.

Παρουσίαση Περιστατικού: Πρόκειται για ασθενή 31 ετών η οποία νοσηλεύεται στην κλινική μας λόγω υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης, εμφανιζόμενη με νυσταγμό, διπλωπία, αστάθεια και ΑΡ ημιπάρεση. Η ασθενής είχε γνωστό ιστορικό πολλαπλής σκλήρυνσης υπό φινγκολιμόδη, έως τον Απρίλιο του 2016, οπότε και σε προγραμματισμένο νευροαπεικονιστικό έλεγχο παρουσιάστηκαν τα εξής ευρήματα : 1. MRI Εγκεφάλου: Νέα ενεργή εστία στην περικοιλιακή λευκή ουσία στο οπίσθιο τμήμα του αριστερού ακτινωτού στεφάνου. Η βλάβη αυτή αποτελεί νέο εύρημα συγκριτικά με την προηγούμενη εξέταση. Το επόμενο διάστημα, η ασθενής διακόπτει βάση οδηγιών του θεράποντός της την αγωγή, και περνάει σε μηνιαία σχήματα ενδοφλέβιας έγχυσης κορτικοστεροειδών, όπως επίσης και σε θεραπεία γεφύρωσης / προετοιμασίας για αλεμτιζουμάμπη. Λόγω θετικής Μαντουχ, βάση πρωτοκόλλου αλεμτιζουμάμπης τέθηκε σε σχήμα ριφαμπικίνης / ισονιαζίδης. Όπως αναφέρεται από την ίδια, τα εν λόγω σχήματα δεν επέφεραν ουσιαστική υποστρόφη των συμπτωμάτων. Σε νέο νευροαπεικονιστικό έλεγχο (16/09/16) επί συμπτωματικής παρουσίας με ίλιγγο και αστάθεια, διαπιστώνεται νέα απεικονιστική επιδείνωση (κος Αργυρίου, Ευρωιατρική): MRI Εγκεφάλου: σημαντική αύξηση βλαβών με ογκομορφη βλάβη ΔΕ σε ενεργό φάση και ολίγες νέες βλάβες ΑΡ σε ενεργό και ανενεργό φάση και 2. MRI ΑΜΣΣ: Εκτεταμένη βλάβη απομυελίνωσης στον ΝΜ με διόγκωση αυτού και παθολογική ενίσχυση. Λόγω επιδείνωσης της εν λόγω συμπτωματολογίας η ασθενής προσήλθε στα ΤΕΠ/ΝΝΑ όπου και κρίθηκε σκόπιμη η εισαγωγή της για θεραπεία / παρακολούθηση. Πέραν των αναφερόμενων συμπτωμάτων, κατά την εξέταση αναδειχθηκε στελεχιαία συνδρομή (διπλωπία, νυσταγμός σε όλες τις βλεμματικές θέσεις, ίλιγγος κεντρικής αιτιολογίας). Δύο διαδοχικά πενθήμερα σχήματα ενδοφλέβιας χορήγησης κορτικοστεροειδών δεν απέφεραν ουσιαστική υποστρόφη της κλινικής της εικόνας. Από τους διαδοχικούς νευροαπεικονιστικούς ελέγχους με MRI FLAIR/DWI εγκεφάλου και πλήρη MRI εγκεφάλου με σκιαγραφικό, αναδεικνύεται προοδευτική επέκταση των γνωστών εστιών, με νέα ενεργή εστία στο στέλεχος και ενεργή εστία ΔΕ περικοιλιακά. Κατά το διάστημα της νοσηλείας της, η ασθενής υπεβλήθη

σε συνεδρίες πλασμαφαίρεσης με την συνδρομή της Νεφρολογικής Κλινικής NNA, κατόπιν των οποίων παρουσίασε σημαντική βελτίωση της κλινικής της εικόνας. Εν συνεχεία, η ασθενής τέθηκε σε θεραπεία με natalizumab, παραμένοντας ελεύθερη υποτροπών και έχοντας παραμείνει ουσιαστικά ελεύθερη αναπηρίας (EDSS: 1.0).

Συζήτηση: Το παραπάνω περιστατικό αναδεικνύει την ανάγκη άμεσης αντιμετώπισης της επιθετικής μορφής ΠΣ, τόσο σε επίπεδο διαχείρισης μίας υποτροπής, όσο και στην χρήση αποτελεσματικής θεραπείας κατόπιν του οξέως συμβάματος.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ, ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJOGREN, ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Φ. Β. Καραύσα

Ρευματολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) συνιστά το πρότυπο πολυσυστηματικού αυτοανόσου νοσήματος. Χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά πολύμορφο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και από παραγωγή αυτοαντισωμάτων με ποικίλλουσα αντιγονική ειδικότητα. Ένα συχνά προσβαλλόμενο σύστημα αλλά και με τη μεγαλύτερη ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων, είναι το νευρικό. Νευρολογικές και ψυχιατρικές εκδηλώσεις στο πλαίσιο του νοσήματος χαρακτηρίζονται ενιαία ως νευροψυχιατρικός ΣΕΛ (ΝΨΣΕΛ) και περιλαμβάνουν την εγκεφαλική αγγειακή νόσο, τις επιληπτικές κρίσεις, τις διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών, τη μείζονα καταθλιπτική συνδρομή, την οξεία συγγυτική κατάσταση, την ψύχωση καθώς και παθήσεις του περιφερικού νευρικού συστήματος, ως τις συχνότερα εμφανιζόμενες. Ο επιπολασμός του ΝΨΣΕΛ κυμαίνεται από 21%-95%· η ευρεία αυτή διακύμανση οφείλεται τόσο στην ποικιλομορφία των εκδηλώσεων όσο και στην απουσία, παλαιότερα, κοινώς αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων. Το 1999, η Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία ανέπτυξε ένα σύστημα τυποποιημένης ονοματοθεσίας για 19 νευροψυχιατρικά σύνδρομα που εμφανίζονται στο πλαίσιο του ΣΕΛ, με ορισμό κάθε συνδρόμου ξεχωριστά, συμπεριλαμβανομένων διαγνωστικών κριτηρίων, παθολογικών καταστάσεων που οφείλουν να αποκλείονται σε κάθε περίπτωση αλλά και υποβοηθητικών της διάγνωσης, μεθόδων. Ωστόσο, η ονοματοθεσία αυτή αναπτύχθηκε προκειμένου να διευκολυνθεί η έρευνα στον τομέα αυτό και όχι για να χρησιμοποιηθεί ακρίτως ως υποκατάστατο της κλινικής διάγνωσης. Η διάγνωση του ΝΨΣΕΛ ήταν και παραμένει διάγνωση εξ' αποκλεισμού, αν και τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί κάποια μοντέλα απόδοσης (attribution models) για την καλύτερη διερεύνηση των ασθενών αυτών. Μεταβολικά αίτια, λοιμώξεις καθώς και οι ανεπιθύμητες δράσεις των χορηγούμενων φαρμάκων οφείλουν να αποκλεί-

ονται πριν αποδοθεί η συμπτωματολογία σε πρωτοπαθή προσβολή του νευρικού συστήματος στο πλαίσιο του ΣΕΛ. Ανάλογα πάντα προς τη συμπτωματολογία του ασθενούς, χρήσιμες διαγνωστικές δοκιμασίες είναι η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, η ηλεκτροεγκεφαλογραφία, οι τυποποιημένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες και η ταχύτητα αγωγής των νεύρων ενώ ο μαγνητικός συντονισμός εξακολουθεί να συνιστά την απεικονιστική εξέταση εκλογής για τη διερεύνηση του ΝΨΣΕΛ, παρότι στερείται επαρκούς διαγνωστικής ειδικότητας. Οι περισσότερες (50%-60%) πρωτοπαθείς εκδηλώσεις του νευρικού συστήματος λαμβάνουν χώρα κατά την εκδήλωση του ΣΕΛ ή στον πρώτο χρόνο από την εμφάνισή του και κατά το πλείστον (40%-50%) σε φάση που το νόσημα είναι ενεργό και από άλλα συστήματα. Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (ΣΑΦ) αποτελεί συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται είτε από θρομβοεμβολικά συμβάματα είτε από νοσηρότητα κατά την κύηση, σε συνδυασμό με την παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων (aPL). Εάν δεν συνυπάρχει άλλο αυτοάνοσο νόσημα, το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθές ΣΑΦ ενώ όταν συνυπάρχει άλλο αυτοάνοσο (συνηθέστερα ο ΣΕΛ), τότε χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθές. Όταν προσβάλλεται το αρτηριακό σκέλος στο ΣΑΦ, οι εγκεφαλικές αρτηρίες αποτελούν το συχνότερο στόχο. Αγγειακό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο αποτελούν τις συχνότερες νευρολογικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Επιπρόσθετα, τα aPL έχουν συσχετιστεί με τις επιληπτικές κρίσεις, τη χορεία, την εγκάρσια μυελίτιδα, τη θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων της σκληρής μήνιγγας, με διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών καθώς και με βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφάλου αλλά και συμπτώματα ανάλογα της πολλαπλής σκλήρυνσης. Το σύνδρομο Sjogren (SS) συνιστά ένα συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα το οποίο προσβάλλει πρωτίστως τους εξωκρινείς (δακρυϊκούς και σιελογόνους) αδένες με κύριες εκδηλώσεις την ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα και την ξηροστομία. Η περιφερική νευροπάθεια αποτελεί τη συχνότερη νευρολογική εκδήλωση, προσβάλλοντας 10%-18% των ασθενών με πρωτοπαθές SS. Αισθητικού τύπου νευροπάθεια αποτελεί τη συχνότερα αναφερόμενη εκδήλωση ενώ η πολλαπλή μονονευρίτιδα και η μεικτή πολυνευροπάθεια συνήθως συνοδεύονται από ευρήματα αγγειίτιδας. Παρότι παλαιότερες δημοσιεύσεις περιέγραφαν την προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ως μια συχνή εξωαδενική εκδήλωση του πρωτοπαθούς SS, στην πραγματικότητα η συχνότητά της είναι περίπου 3%. Ασυμπτωματικές βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφάλου αλλά και εκδηλώσεις ανάλογες της πολλαπλής σκλήρυνσης καθώς και μυελίτιδα συνοδευόμενη από οπτική νευρίτιδα είναι οι συχνότερα περιγραφόμενες. Το σκληρόδερμα αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από έντονη ίνωση του δέρματος, των αιμοφόρων αγγείων, του αρθρικού υμένα και των σκελετικών μυών καθώς και από προσβολή εσωτερικών οργάνων όπως του γαστρεντερικού συστήματος, των πνευμόνων, της καρδιάς και των νεφρών. Εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα είναι σπάνιες στο σκληρόδερμα, με

την προσβολή του περιφερικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος να κυριαρχούν. Αισθητικοκινητικού τύπου περιφερική νευροπάθεια, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος που αφορά στις λειτουργίες του καρδιαγγειακού και του πεπτικού συστήματος, είναι οι συχνότερα περιγραφόμενες εκδηλώσεις.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ, ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ - BEHCET ΚΑΙ IGG4 ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Α. Βακράκου

ΙΑτρική Σχολή, Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στα συστηματικά μη λοιμώδη φλεγμονώδη νοσήματα παρουσιάζει μεγάλη κλινική ετερογένεια και διαμεσολαβείται από ποικίλους ανοσολογικούς μηχανισμούς, που εμπλέκονται στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών. Η σαρκοείδωση, το σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Behcet και το IgG4-σύνδρομο αποτελούν πρότυπα συστηματικά νοσήματα στα οποία η προσβολή του ΚΝΣ παρουσιάζει ιδιαιτερότητες όσο αφορά τα κλινικά, απεικονιστικά, ιστοπαθολογικά και θεραπευτικά χαρακτηριστικά της. Η σαρκοείδωση ορίζεται ως μια πολυσυστηματική φλεγμονώδης διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μη νεκρωτική κοκκιωματώδη φλεγμονή. Η εμπλοκή του νευρικού συστήματος εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 5-15%. Το παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό της νευροσαρκοείδωσης είναι το μη-νεκρωτικό κοκκίωμα, το οποίο αποτελείται κεντρικά από επιθηλιοειδή γιγαντοκύτταρα, πολυπύρρηνα μονοκύτταρα και περιβάλλοντα Β και Τ κύτταρα. Η νόσος του Αδαμαντιάδη-Behcet είναι φλεγμονώδης διαταραχή που χαρακτηρίζεται φαινοτυπικά από επαναλαμβανόμενα αφθώδη έλκη στόματος, έλκη γεννητικών οργάνων, ραγοειδίτιδα και αλλοιώσεις του δέρματος. Η συμμετοχή του ΚΝΣ στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet (5-10%) διακρίνεται σε: παρεγχυματική προσβολή (80%), με φλεγμονώδεις βλάβες που συχνά εντοπίζονται στο στέλεχος ή τον νωτιαίο μυελό, οι οποίες μπορεί να είναι μαζικές αλλά συχνά και πολυεστιακές, και σε μη-παρεγχυματική προσβολή (20%), συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων, της αρτηρίτιδας και του ανευρύσματος. Το παθολογοανατομικό γνώρισμα είναι η περιαγγειακή προσβολή και η συμμετοχή των ουδετερόφιλων. Τέλος το IgG4-σύνδρομο περιλαμβάνει φαινομενικά μη σχετιζόμενες διαταραχές, οι οποίες μοιράζονται κλινικά, ορολογικά (αυξημένα επίπεδα IgG4) και ιστοπαθολογικά (ίνωση, IgG4 στο 30-40% των διηθούσων πλασματοκυττάρων, φλεβίτιδα) ευρήματα. Αν και η συμμετοχή του ΚΝΣ φαίνεται να είναι σχετικά σπάνια, διάφορες δομές του έχουν περιγραφεί ότι προσβάλλονται, όπως οι μήνιγγες, η υπόφυση και τα κρανιακά νεύρα.



5⁰

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

POSTER PRESENTATIONS

PO.01

ΑΥΤΟΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΩΝ ΣΕ ΒΑΣΙΚΟΥΣ ΤΟΜΕΙΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ, ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ. ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Π. Βλοτινού, Σ. Θεοδοσίου, Μ. Αλεξανδρίδου, Σ Αλεξανδρίδη, Μ. Βρύζας, Γ. Ταρτανής, Α. Τερζούδη, Κ. Βαδικόλιας, Ι. Ηλιόπουλος
Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Έβρου

Εισαγωγή: Ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας, αναφέρουν σημαντικές δυσκολίες στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων. Το 44% εξ αυτών αναφέρει δυσκολίες στη σίτιση, την ένδυση και την αυτοφροντίδα, το 66% αναφέρουν σημαντική δυσκολία στην κινητικότητα, το 75 % αναφέρει δυσκολίες αναφορικά με τη βάδιση, ενώ το 76% δυσκολίες ως προς τους λεπτούς χειρισμούς των άνω άκρων.

Σκοπός: Στην παρούσα έρευνα, διερευνήθηκε η αυτοαναφορά των δυσκολιών στις καθημερινές δραστηριότητες ασθενών με Σ.Κ.Π.

Μεθοδολογία: Συμμετείχαν 11 ασθενείς (10 γυναίκες και 1 άντρας), με διάγνωση ΣΚΠ από την Νευρολογική Κλινική του ΓΠΝ Έβρου, με Μ.Ο. ηλικίας 47.5 έτη. Εκτιμήθηκε η λειτουργική τους ικανότητα με την «Καναδική Κλίμακα Εκτέλεσης Έργου».

Αποτελέσματα: Το 90,9% των ασθενών ανέφερε από 1-5 προβλήματα περιορισμού καθημερινής δραστηριότητας με συνολική εκτέλεση 3.9/10 και ικανοποίηση εκτέλεσης 5.0/10. Η χαμηλότερη εκτελεστική ικανότητα καταγράφηκε στη συμμετοχή σε δεξιότητες ελεύθερου χρόνου (5.56/10), ενώ στο τομέα «παραγωγικότητα» και «αυτοφροντίδα» αντιστοίχως καταγράφηκαν χαμηλοί δείκτες (5.65 και 6.03/10 αντιστοίχως).

Συμπεράσματα: Η καθημερινότητα των ασθενών με ΣΚΠ χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς περιορισμούς σε βασικούς λειτουργικούς τομείς, βελτίωση των οποίων μπορεί να επέλθει μέσω της εφαρμογής εξατομικευμένων προγραμμάτων ενίσχυσης ή αντιστάθμισης των περιορισμένων αυτών δεξιοτήτων.

ΡΟ.02

Η ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΜΕ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ Η ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΧΡΟΝΟ ΝΟΣΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Ε. Παπαχρηστοπούλου^{1,2}, Δ. Μωραΐτου², Π. Καραμπέτσου¹, Γ. Βαβουγιός¹, Τ. Ντόσκας¹

¹Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική

²Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τμήμα Ψυχολογίας

Εισαγωγή: Είναι κοινά αποδεκτό ότι η γνωστική δυσλειτουργία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση ανέρχεται σε ποσοστά που φθάνουν το 70%. Η ετερογένεια της νόσου τόσο ως προς τη διακύμανση των σωματικών συμπτωμάτων όσο και ως προς τα γνωστικά ελλείμματα και τις συνακόλουθες συναισθηματικές δυσκολίες που προκαλεί δυσχεραίνει τον καθορισμό του προτύπου της γνωστικής διαταραχής.

Σκοπός: Η μελέτη της σχέσης γνωστικών λειτουργιών και θυμικών παραγόντων σε νοσούντες με Πολλαπλή Σκλήρυνση

Υλικό - Μέθοδος: Εξετάσθηκαν 69 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, με χρόνο νόσησης από μερικούς μήνες έως 32 έτη. Χορηγήθηκε μία πλήρης νευροψυχολογική συστοιχία η οποία εξέταζε τις γνωστικές ικανότητες της μνήμης, του λόγου, των εκτελεστικών λειτουργιών και των οπτικοχωρικών δεξιοτήτων. Χορηγήθηκαν επίσης και τρία ερωτηματολόγια που ανιχνεύουν το άγχος ως χαρακτηριστικό προσωπικότητας το άγχος κατάστασης, και την καταθλιπτική συμπτωματολογία.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα κατέδειξαν έκπτωση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, της λεκτικής μάθησης και των διεργασιών που υποστηρίζουν την ανάκληση μετά από στοιχεία παρεμβολής. Η έκπτωση είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τους παράγοντες του θυμικού και συγκεκριμένα με το άγχος κατάστασης και την κατάθλιψη. Ως προς τη φορά της σχέσης επιβεβαιώθηκαν εξίσου ισχυρά αλλά διαφορετικά μοντέλα διαδρομών από τους θυμικούς προς τους γνωστικούς παράγοντες κι αντίστροφα.

Συμπεράσματα: Τα κύρια γνωστικά ελλείμματα που εντοπίστηκαν στους ασθενείς ήταν στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και στη μάθηση νέου μνημονικού λεκτικού υλικού. Τα γνωστικά ελλείμματα συνδέονται πρωτίστως με την καταθλιπτική συμπτωματολογία. Η συσχέτιση των γνωστικών ελλειμμάτων με τους θυμικούς παράγοντες εγείρει νέα ερωτήματα για τη φορά της σχέσης θυμικού - γνωστικών λειτουργιών που εκπίπτουν, υποδεικνύοντας πιθανόν ένα σύνθετο μοντέλο σχέσεων με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών να επιδρά στην καταθλιπτική συμπτωματολογία, κι αυτή με τη σειρά της, να επιδρά στην ικανότητα μάθησης.

PO.03

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΑΡΤΙΩΣΗΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ: Η ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΣΧΕΣΗ ΑΝΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΟΙΑΣ

Γ. Βαβουγιός¹, Κ. Κορμάς¹, Ε. Συναδινάκης¹, Β. Μακρής¹, Π. Καραμπέτσου¹, Σ.-Ε. Πελίδου², Γ. Νακκάς¹, Β. Γκρίνιας¹, Τ. Ντόσκας¹

¹Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική, Νευροανοσολογικό Εργαστήριο

²Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Τμήμα Νευρολογίας

Εισαγωγή: Σκοπός της μελέτης μας είναι η απαρτιωτική μετα-ανάλυση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης από ασθενείς με νόσο Alzheimer (AD) και η διερεύνηση των προκύπτων μηχανισμών σε σχέση με υπάρχουσες υποθέσεις για την παθοφυσιολογία της νόσου.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των αρχείων της βάσης δεδομένων GEO Datasets με παραμέτρους / λέξεις - κλειδιά "Homo Sapiens", "Dementia". Η διαφορική έκφραση γονιδίων ελέγχθηκε μέσω της πλατφόρμας GEO2R. Η γονιδιακή μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω του λογισμικού ImaGEO, Η ανάλυση επισημείωσης γονιδιακής οντολογίας πραγματοποιήθηκε μέσω του λογισμικού DAVID, ενώ η ανάλυση δικτύων protein-protein interaction (PPI) μέσω της βάση δεδομένων στο STRING. Το λογισμικό BLAST χρησιμοποιήθηκαν για την τεκμηρίωση ομολογίας μεταξύ πρωτεϊνών.

Αποτελέσματα: Κατόπιν επισκόπησης των περιλήψεων, επιλέχθηκαν 5 από τις συνολικά 21 μελέτες. Μετα-αναλύθηκαν δεδομένα από 3 μελέτες γονιδιακής έκφρασης τομών ιπποκάμπου (HC) μέσω της πλατφόρμας ImaGEO, ενώ 1 μελέτη μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBMC), και 1 μελέτη νευροϊνιδιακών τολυπίων ενδορρινικού φλοιού ασθενών με AD (NFT-AD). Η μετα-ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε μία πληθώρα στατιστικά σημαντικών μοριακών κοινών μηχανισμών ($FDR < 1.0e^{-11}$) οι οποίοι αφορούν την μεταβολές στην πρωτεϊνοσύνθεση νευροδιαβιβαστών και απόκριση σε λοίμωξη. Τα διαφοροεκφραζόμενα γονίδια (DEGS) από την μελέτη NFT-AD ελέγχθηκαν για ομολογία με πρωτεΐνες του *Escherichia Coli*. Εντοπίστηκαν 853 ακολουθίες με στατιστικά σημαντική ομολογία (minimum $p < 1.0e^{-100}$). Μία πληθώρα αντιγονικών πεπτιδίων με δυνατότητα αναγνώρισής τους από μόρια MHC I και II αναγνωρίστηκε ακολούθως μέσω του προγράμματος RANKPer.

Συζήτηση: Μέσω μίας προσέγγισης ωθούμενης από τα δεδομένα, ανέκυψαν στοιχεία για την διατυπωθείσα υπόθεση υποκείμενης ανοσολογικής δυσλειτουργίας ως βασικό στοιχείο της παθογένεσης της AD.

PO.04

ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΕΙΩΣΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Γ. Βαβουγιός¹, Κ. Κορμάς¹, Ε. Συναδινάκης¹, Β. Μακρής¹, Π. Καραμπέτσου¹, Σ.Ε. Πελίδου², Γ. Νακκάς¹, Β. Γκρίνιας¹, Τ. Ντόσκας¹

¹Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική, Νευροανοσολογικό Εργαστήριο

²Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Τμήμα Νευρολογίας

Εισαγωγή: Η νόσος Alzheimer αποτελεί την συχνότερη μορφή άνοιας, αποτελούσα το 60-80% των διαγνώσεων άνοιας. Δεδομένης της προοδευτικής πορείας της και την απουσία θεραπείας, η ανάγκη εύρεσης βιοδεικτών αλλά και η βαθύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της.

Μεθοδολογία: Αξιοποιήθηκαν τα δεδομένα γονιδιακής έκφρασης της μελέτης των Maes et al, 2007. Η εν λόγω σειρά ασθενών αφορούσε 14 ασθενείς με νόσο Alzheimer και 14 υγιείς μάρτυρες, αντιστοιχισμένους κατά φύλο και ηλικία. Η αρχική ανάλυση διαφορικής έκφρασης πραγματοποιήθηκε μέσω του στατιστικού πακέτου GEO2R προς ανίχνευση γονιδίων που θα πληρούσαν την συνθήκη False Discovery Rate <0.05 και Fold Change >2. Η προκύπτουσα λίστα γονιδίων ελέγχθηκε περαιτέρω για την επίδραση του φύλου στη νόσο με Two Way MANOVA. Τα διαφοροεκφραζόμενα γονίδια χρησιμοποιήθηκαν περαιτέρω για αναλύσεις Functional Enrichment αφορούσες βιολογικές και μοριακές λειτουργίες, ενδοκυττάρια μονοπάτια καθώς και κυτταρικά συστατικά.

Αποτελέσματα: Ανέκυψαν περί τα 434 διαφοροεκφραζόμενα γονίδια μεταξύ ασθενών με νόσο Alzheimer έναντι υγιών μαρτύρων. Η ανάλυση με Two Way MANOVA δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ φύλου και νόσου. Από τις στατιστικά σημαντικά ευρήματα της ανάλυσης επισήμειωσης μέσω των εργαλείων STRING και DAVID, αναφέρονται ενδεικτικά υψηλός δείκτης Protein - Protein Interaction (PPI) < 1.0e-16, δεικνύων υποκείμενη βιολογική συσχέτιση. Η εν λόγω συσχέτιση αναδεικνύει ως λειτουργίες τις διεργασίες: viral life cycle, viral transcription, RNA binding, escherichia coli infection (FDR < < 1.0e-13).

Συζήτηση: Με βάση τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης της μελέτης των Maes et al, καθώς και την χρήση σύγχρονων τεχνικών, αναδείχθηκε η εμπλοκή ανοσολογικής εκτροπής στην παθολογία της AD, καθώς και ένα σύνολο νέων βιοδεικτών.

PO.05

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ PARK7 ΣΤΗΝ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2: ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕ ΑΠΟΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Γ. Βαβουγιός¹, Γ. Κατσιμαγκλής², Σ. Ζαρογιάννης³, Α. Μαστροκωστόπουλος², Μ. Καρδαμίτση², Σ.-Ε. Πελίδου⁴, Γ. Νακκάς¹, Τ. Ντόσκας¹

¹Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική, Νευροανοσολογικό Εργαστήριο

²Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Καρδιολογική Κλινική

³Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Ιατρική Σχολή, Τμήμα Φυσιολογίας

⁴Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Τμήμα Νευρολογίας

Εισαγωγή - Σκοπός: Η ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια σε έδαφος διαβήτη τύπου II (ΔΚΑ) αποτελεί μία σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Ένα σημαντικό κοινό ενδιάμεσος μηχανισμός για την επιβίωση των καρδιομυοκυττάρων που εμφανίζεται απορρυθμισμένος στο διαβήτη είναι το μονοπάτι του DJ-1/NRF2. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανίχνευση διαφοροεκφραζόμενων γονιδίων και συναφών οντολογιών σε mRNA από καρδιακό ιστό ΔΚΑ σε σχέση με ιστό ληφθέντα από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μη διαβητικής αιτιολογίας (ΜΔΚΑ) έναντι μαρτύρων.

Υλικό / Μέθοδος: Χρησιμοποιήθηκε το δίκτυο διαδραστών της πρωτεΐνης PARK7 όπως έχει αναδομηθεί σε προηγούμενη δημοσίευση (Vanougius et al, 2015; Vanougius et al, 2017). Τα δεδομένα της μελέτης των Greco et al, 2012 ανακτήθηκαν από τη βάση δεδομένων GEOProfiles. Η σύγκριση μεταξύ διαδοχικών επισκέψεων πραγματοποιήθηκε μέσω One Way ANOVA με LSD post-hoc tests, τροποποιημένων κατά Benjamini-Hochberg. Η ανάλυση Gene Ontology Annotations πραγματοποιήθηκε μέσω του προγράμματος GeneMANIA.

Αποτελέσματα: Τα γονίδια PARK7/DJ-1, SUMO1, NPM1, TP53, RACK1, PYCR1, TALDO1, KIF1B, MAP3K5, CLCF1, BCL2L1, OTUD7B, PARK2, SNCA, EFCAB6, MTA2 ανευρέθηκαν διαφοροεκφραζόμενα μεταξύ των υπό σύγκριση ομάδων ΔΚΑ έναντι μαρτύρων, ορισμένα εκ των οποίων για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία. Η ανάλυση επισήμειωσης γονιδιακής οντολογίας ανέδειξε στατιστικά σημαντικές οντολογίες σχετιζόμενες με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο διαμεσολαβούμενο από μιτοχόνδρια, καθώς και προγράμματα κυτταρικού θανάτου ομοιάζοντα την νευρωνική απόπτωση.

Συζήτηση: Αναγνωρίστηκαν 16 διαφοροεκφραζόμενα γονίδια σχετιζόμενα με την με τον κυτταρικό θάνατο σε ιστό ληφθέντα από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η υποέκφραση του PARK7 και τα ομοιάζοντα μονοπάτια με την νευρωνική απόπτωση συμπίπτουν με ζωικά μοντέλα που εξετάζουν αντιοξειδωτικά θεραπευτικά μόρια νευρολογικών νοσημάτων σε καρδιακό ιστό.

PO.06

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ: Η IN SILICO ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΜΟΙΒΑΙΟΤΗΤΑΣ ΜΕΣΩ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΠΑΡΑΣΙΤΙΣΜΟΥ

Γ. Βαβουγιός¹, Σ. Ζαρογιάννης², Γ. Νακκάς¹, Β. Μακρή¹, Κ. Κορμάς¹, Β. Γκρίνιας¹, Τ. Ντόσκας¹

¹Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική, Νευροανοσολογικό Εργαστήριο

²Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Ιατρική Σχολή

Εισαγωγή: Σε προηγούμενη μελέτη, είχαμε αναδείξει την ύπαρξη δικτύων συνεκφραζόμενων γονιδίων μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (ΜΚΠΑ) μεταξύ ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση και φυματίωση. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν αφενός α. να ελεγχθεί μετα-αναλυτικά η ύπαρξη κοινά διαφοροεκφραζόμενων γονιδίων μεταξύ των δύο παθολογιών, και αφετέρου να διερευνηθεί β. η βάση μοριακού μιμητισμού μεταξύ πρώτων υπερεκφραζόμενων σε απομυελινωτικές εστίες και τα *Mycobacterium Bovis*, *Avium* (Paratuberculosis).

Μέθοδοι: Αξιοποιήθηκαν δεδομένα από την βάση GEOdatasets σχετικά με τις δύο νόσους. Τα δεδομένα αναλύθηκαν τόσο με την πλατφόρμα GEO2R όσο και με την IMAGEo, χρησιμοποιώντας τη τροποποίηση Benjamini - Hochberg. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε η διαδικτυακή πλατφόρμα STRING για την ανάλυση επισημείωσης γονιδιακών οντολογιών, και η εφαρμογή BLAST για την αναγνώριση ομόλογων πρωτεϊνών taxons.

Αποτελέσματα: Αναγνωρίστηκαν 954 κοινά διαφοροεκφραζόμενα γονίδια μεταξύ των ομάδων (ασθενείς vs μάρτυρες) για τις μελέτες GSE4992 (Φυματίωση) και GSE29142 (Πολλαπλή Σκλήρυνση). Αναδείχθηκαν οντολογίες τροποποίησης της ανοσιακής απόκρισης (negative regulation of IL2 signalling, activation of the immune response), αντιαποπτωτικά, ευοδωτικά της νέκρωσης μονοπάτια (regulation of cell killing, negative regulation of apoptosis, acetylation) αλλά και μονοπάτια ευόδωσης παρασιτισμού (EBV Infection, Regulation of Symbiosis, Mutualism through Parasitism). Η μετά-ανάλυση διαφοροεκφραζόμενων γονιδίων από την μελέτη GSE38010 (Control Brain Tissue vs. MS Plaques) ανέδειξε αντίστοιχα περί τις 5000 αλληλουχίες αμινοξέων με ομολογία για τα είδη *M.Bovis*, *M. Avium* (Paratuberculosis)

Συζήτηση: Στην παρούσα μελέτη αναγνωρίστηκαν 954 γονίδια, δεικνύοντα οντολογίες επιγενετικού ελέγχου και τροποποίησης της απόπτωσης στα ΜΚΠΑ, τακτικές ανοσοαποφυγής και αμοιβαιότητας μέσω παρασιτισμού. Παράλληλα, η χρήση τεχνικών υπολογιστικής ανοσολογίας ανέδειξε 5000 αλληλουχίες αμινοξέων οι οποίες δύνανται να λειτουργούν αυτοαντιγόνα.

ΡΟ.07

IGA ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΑΠΛΗ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ?

Α. Βακράκου¹, Δ. Τζανετάκος¹, Γ. Τζάρτος¹, Χ. Τσίποτα¹, Χ. Χρυσοβιτσάνου¹,
Η. Γιαλάφος¹, Γ. Κούτσης¹, Μ.-Ε. Ευαγγελοπούλου¹, Μ. Αναγνωστούλη¹,
Ε. Ανδρεάδου¹, Κ. Κυλιτηρέας¹

¹Α' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Εισαγωγή: Η IgA γραμμοειδής πομφολυγώδης δερματοπάθεια (linear IgA bullous dermatosis, LABD) είναι μια σπάνια αυτοάνοση νόσος που ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από υποεπιδερμική πομφόλυγα πλούσια σε πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα, ενώ ο άμεσος ανοσοφθορισμός αναδεικνύει γραμμική εναπόθεση IgA-ανοσοσφαιρίνης κατά μήκος της βασικής μεμβράνης. Στο 20% των περιπτώσεων αναγνωρίζονται κυκλοφορούντα IgA-αυτοαντισώματα. Έχει περιγραφεί ότι η LABD συσχετίζεται με ποικιλία ασθενειών, τόσο αυτοάνοσων όσο και νεοπλαστικών, αλλά και με την λήψη φαρμάκων. Στην βιβλιογραφία έχει περιγραφεί ένα περιστατικό με προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) στο οποίο αναπτύχθηκε LABD με ταχεία έναρξη και θανατηφόρο πορεία, πιθανά πυροδοτούμενο από βακτηριαία/σήψη.

Σκοπός: Εδώ παρουσιάζουμε έναν ασθενή με ιστορικό LABD, ο οποίος μεταγενέστερα ανέπτυξε κλινικά απομονωμένο απομυελινωτικό επεισόδιο (CIS), που πληρούσε κριτήρια για ΠΣ.

Υλικό και Μέθοδοι: Πρόκειται για άνδρα 34-ετών με ιστορικό δερματοπάθειας προ 2ετίας με μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά IgA-δερματοπάθειας. Από 20ημέρου προ της εισαγωγής στην νευρολογική κλινική, εμφάνισε αιμωδίες AP άνω και κάτω άκρου που υποχώρησαν. Εκ της ANE εμφανίζει ήπια πυραμιδική σημειολογία σε άνω και κάτω άκρα (ομότιμα ζωηρά αντανακλαστικά, Hoffman(+), άμφω και αδιάφορη πελματιαία αντίδραση ΔΕ) καθώς και αιμωδίες πελμάτων άμφω.

Αποτελέσματα: Κατά τον απεικονιστικό έλεγχο αναδείχθηκαν απομυελινωτικές εστίες τόσο στον εγκέφαλο (κάποιες εξ'αυτών Dawson fingers) όσο και στον αυχενικό νωτιαίο μυελό (πολλαπλές συρρέουσες). Ορισμένες εξ'αυτών παρουσίαζαν σκιαγραφική ενίσχυση. Πραγματοποιήθηκε ΟΝΠ όπου ανιχνεύθηκαν ειδικές ολιγοκλωνικές ζώνες. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε 5ήμερο σχήμα κορτικοστεροειδών με ικανοποιητική βελτίωση.

Συμπεράσματα: Δύο περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία, με συνύπαρξη LABD και ΠΣ, γεγονός που τονίζει την πιθανή αιτιοπαθογενετική συσχέτιση αυτών των δύο νοσημάτων και όχι μια τυχαία συνύπαρξη.

ΡΟ.08

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΔΥΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΠΑΡΟΞΥΝΤΙΚΗ ΔΥΣΤΟΝΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Κ. Κατσιαρδάνης, Ε. Σαμαρά, Β. Μαχτή, Ό. Σινάνη, J. Rudolf, Γ. Δερετζή
Νευρολογική Κλινική, Μονάδα Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Γενικό Νοσοκομείο
“Παπαγεωργίου” Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή: Μικρό ποσοστό ασθενών που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) εμφανίζουν παροξυντικά συμπτώματα σε κάποιο στάδιο της νόσου ή ακόμη και ως πρώτη εκδήλωση. Ειδικά, η παροξυντική δυστονία αποτελεί ένα από τα πιο σπάνια είδη αυτών των παροξυντικών συμπτωμάτων.

Σκοπός: Παρουσιάζονται δύο ασθενείς με παροξυντική δυστονία.

Η 1^η ασθενής είναι γυναίκα 51 ετών, με διάγνωση RRMS, χωρίς λήψη ανοσοτροποποιητικής αγωγής, η οποία εκδηλώνει σε καθημερινή βάση (60-70 φορές την ημέρα) μικρής διάρκειας επεισόδια δυστονίας στο (ΑΡ) ήμισυ του σώματος. Η μαγνητική τομογραφία της ασθενούς αναδεικνύει μια ευμεγέθη βλάβη στην περιοχή του (ΔΕ) θαλάμου και του οπισθίου σκέλους της (ΔΕ) έσω κάψας. Η 2^η ασθενής είναι γυναίκα 35 ετών, με διάγνωση RRMS, με παροξυντική κινησιογενή δυστονία, η οποία εκδηλώνεται μάλιστα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της. Η ασθενής εμφανίζει πολυάριθμα επεισόδια τονικού σπασμού (80-100 την ημέρα) τόσο στο (ΔΕ) άνω άκρο, όσο και στο (ΑΡ) ήμισυ του προσώπου, (ΑΡ) άνω άκρου και (ΑΡ) κάτω άκρου. Η μαγνητική τομογραφία της ασθενούς αναδεικνύει βλάβες στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας άμφω, κάποιες με πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας.

Και στις δύο περιπτώσεις ασθενών, η αντιμετώπιση των παροξυντικών φαινομένων πραγματοποιήθηκε επιτυχώς τόσο δια της επίτευξης ελέγχου της ενεργότητας της νόσου όσο και δια της χορήγησης κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής.

Αποτελέσματα: Αναλύεται λεπτομερώς η φυσική πορεία της ΠΣ στην κάθε ασθενή, η φαινομενολογία της κινητικής διαταραχής, τυχόν εκλυτικοί παράγοντες για την εμφάνιση των επεισοδίων, οι διαφοροδιαγνωστικές σκέψεις που έλαβαν χώρα και οι ενέργειες που υιοθετήθηκαν με σκοπό την θεραπευτική αντιμετώπιση.

Συμπεράσματα: Τα παροξυντικά συμπτώματα, όπως η παροξυντική δυστονία που εκδηλώνουν οι δύο ασθενείς μας, απαντώνται σε μικρό ποσοστό ασθενών με ΠΣ. Η βλάβη της φλοιονωτιαίας οδού και ίσως η επαφή μεταξύ γειτνιαζόντων απομυελινωμένων νευρώνων, πιθανολογείται ότι μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην εκδήλωση της διαταραχής αυτής. Η δυνατότητα έγκαιρης και αξιόπιστης καταγραφής των παροξυντικών φαινομένων έχει σημαντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις στους ασθενείς με ΠΣ.

PO.09

ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΜΟ

Ε. Σαμαρά, Β. Μαχτή, Κ. Κατσιαρδάνης, Τ. Παπαδόπουλος, J. Rudolf,
Γ. Δερετζή

*Νευρολογική Κλινική, Μονάδα Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Γενικό Νοσοκομείο
“Παπαγεωργίου” Θεσσαλονίκης*

Εισαγωγή: Επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί τόσο στην Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) όσο και στην Οπτική Νευρομυελίτιδα (ΝΜΟ), ακόμα και στα αρχικά στάδια της νόσου. Υπολογίζεται ότι οι επιληπτικές κρίσεις είναι περίπου 3-6 φορές συχνότερες σε ασθενείς με ΠΣ ή ΝΜΟ, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Φαίνεται ότι τόσο η χρόνια φλεγμονή όσο και η απομυελίνωση εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του σπάνιου αυτού φαινομένου.

Σκοπός: Παρουσιάζεται η περίπτωση μίας 45χρονης ασθενούς με αρχική διάγνωση στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας, αγνώστου αιτιολογίας (κλινική εκδήλωση ναυτίας, εμέτων και λόξυγγα, με λεμφοκυτταρική πλειοκύττωση ΕΝΥ, αρνητική καλλιέργεια και αρνητικά αυτο-αντισώματα ΕΝΥ, αρνητικές ολιγοκλωνικές ζώνες και MRI εγκεφάλου με διάσπαρτες T2 βλάβες). Λίγους μήνες μετά την πρώτη νοσηλεία της, η ασθενής υπέστη γενικευμένη τονικοκλονική κρίση, εστιακής έναρξης, με συνοδές εστιακές εκφορτίσεις στο ΗΕΓ.

Αποτελέσματα: Μετά από εκ νέου διερεύνηση της ασθενούς και λεπτομερή παρακλινικό έλεγχο τέθηκε τελικώς η διάγνωση της ΝΜΟ με θετικά αντι-AQP4 IgG αντισώματα.

Συμπεράσματα: Οι επιληπτικές κρίσεις στην ΝΜΟ είναι ένα σπανιότατο φαινόμενο. Μετά από τη διενέργεια εκτενούς ελέγχου και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών επιληπτικών κρίσεων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι αυτές υπάρχει πιθανότητα να εκδηλωθούν ως παροξυσμικά φαινόμενα στα πλαίσια απομυελινωτικών νοσημάτων, εφόσον πληρούνται τα κριτήρια διάγνωσης.

PO.10

SPONTANEOUS DIFFERENTIATION OF MOUSE BONE MARROW MESENCHYMAL CELLS (BMSCS) IN AN INFLAMMATORY ENVIRONMENT IN VITRO

C. Arvanitidou, R. Lagoudaki, O. Touloumi, E. Nousiopoulos, S.-H., Pelidou, N. Grigoriadis

Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology, B' Department of Neurology, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki

Introduction: BMSCs are non-haematopoietic multipotent stem cells that have been suggested as a potent cell replacement therapeutic tool for Multiple Sclerosis (MS) due to their differentiation/immunomodulatory properties. However, what remains an issue is whether the inflammatory

environment in MS can affect the differentiation of BMSCs.

Materials and Methods: 4th-passage BMSCs were incubated with pro-(IFN γ , TNF α) or anti-inflammatory(TGF β) cytokines for 48 hours. Part of the culture was subjected to spontaneous differentiation with addition of the cytokines. Real time PCR was performed for the study of nestin, DCX, Olig2, Gal-c, GFAP, TubIII and NeuroD.

Results: Although there was no difference between the groups in nestin expression prior to differentiation, after differentiation nestin was expressed in high levels (IFN-g:43.86,TNF α :27.37,TGF β :26.63-fold). GFAP was increased in all groups prior to differentiation (IFN-g:38.05,TNF α :22.7,TGF β :36.63-fold) but not after differentiation. Olig-2 was increased in the presence of IFN γ and TGF-b (4.30/2.38-fold) prior but not after differentiation. The premature neuron marker DCX was expressed prior to differentiation in TNF α and TGF β (3.66/12.33-fold) fact that was depleted after differentiation where the expression of TubII was predominant (2.16/2.48-fold). In the presence of IFN γ , TubIII was increased prior and after differentiation (12.95/7.16-fold).

Conclusion: Undifferentiated BMSCs incubated in an inflamed environment expressed mainly astrocytic markers. However other glial and neuronal markers were detected depending on the cytokine tested. Upon differentiation BMSCs try to retain their undifferentiated state in the presence of cytokines. Remarkably, differentiation towards glia was completely depleted whereas in the presence of proinflammatory cytokines BMSCs chose to differentiate into mature neurons.

PO.11

ΕΠΙΔΡΑΣΗ LPS ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΚΝΣ IN VITRO

Ε. Κατσούλη, Ό. Τουλούμη, Ρ. Λαγουδάκη, Ε. Κεσίδου, Ν. Δεληβάνογλου, Ε. Νουσιοπούλου, Ν. Γρηγοριάδης

Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας & Νευροανοσολογίας της Β' Νευρολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή: Τα νευρικά προγονικά κύτταρα(ΝΠΚ) είναι πολυδύναμα κύτταρα με ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης. Τα ΝΠΚ μπορούν να αποτελέσουν πιθανή θεραπεία σε απομυελινωτικές νόσους. Ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) αποτελεί γλυκολιπίδιο της εξωτερικής μεμβράνης των Gram- βακτηρίων, το οποίο μπορεί να προκαλέσει ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα την επίδραση στη λειτουργία των ΝΠΚ. Επιπλέον το LPS έχει συσχετιστεί με την επαγωγή απομυελινωτικών μοντέλων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ).

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης του LPS στη διαφοροποίηση των ΝΠΚ in vitro.

Υλικά και Μέθοδοι: Απομονώθηκαν και καλλιεργήθηκαν ΝΠΚ από νεο-

γνούς μύες C57bl/6J. Έλεγχος της πολλαπλασιαστικής ικανότητας με TACS[®] XTT Cell Proliferation Assay. Επίδραση του LPS (ομάδα LPS-NPK) για 48 ώρες. Τα NPK μελετήθηκαν την Ημέρα 0 (D0) και Ημέρα 2 (D2) συγκρινόμενα με την ομάδα των Μαρτύρων (M-NPK, χωρίς επίδραση LPS) με ανοσοκυτταροχημικές τεχνικές.

Αποτελέσματα: D0: η έκφραση της Nestin και του PSA-NCAM στην ομάδα LPS-NPK δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους M-NPK ($p=0.1226$ και $p=0.9042$ αντίστοιχα).

D2: η έκφραση της Nestin και του NG2 δεν παρουσίασαν διαφορές ($p=0.2405$ και $p=0.4482$) μεταξύ των ομάδων ενώ το PSA-NCAM, Mushashi-1 και GFAP παρουσίασαν στατιστική μείωση στην ομάδα LPS-NPK σε σχέση με τους M-NPK ($p<0.0002$, $p<0.0002$, $p<0.0021$ αντίστοιχα).

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα μας δείχνουν την επίδραση του LPS στη D2 (πρώιμο στάδιο διαφοροποίησης) στους πρόδρομους δείκτες νευρωνικής και γλοιακής προέλευσης χωρίς ωστόσο να επηρεάζονται οι πρόδρομοι δείκτες της ολιγοδενδρικής σειράς. Τα αποτελέσματα αυτά χρήζουν περαιτέρω μελέτης in vitro αλλά και in vivo.

ΡΟ.12

ΜΕΛΕΤΗ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ CB1 ΚΑΙ CB2 ΣΤΗΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ (ΠΑΕ)

Ε. Νουσιοπούλου, Ό. Τουλούμη, Ρ. Λαγουδάκη, Ε. Κεσίδου, Π. Θεοτόκης, Μ. Μποζίκη, Ν. Δεληβάνογλου, Σ. Ζωίδου, Ν. Γρηγοριάδης
Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας & Νευροανοσολογίας της Β' Νευρολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή: Το Ενδοκανναβινοειδές Σύστημα ρυθμίζει πολλές φυσιολογικές διεργασίες (διάθεση, μνήμη). Παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση στις απομυελινωτικές νόσους όπως η Πολλαπλή Σκλήρυνση. Ο υποδοχέας CB1 διαμεσολαβεί στη σύνδεση κανναβινοειδών στον εγκέφαλο ενώ ο υποδοχέας CB2 εμπλέκεται στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

Σκοπός: Μελέτη γονιδιακής και πρωτεϊνικής έκφρασης των CB1 και CB2 στο ΚΝΣ στην ΠΑΕ.

Υλικά και Μέθοδοι: C57BL/6 μύες συγκρίθηκαν στο μοντέλο της ΠΑΕ με ομάδα μαρτύρων. Η έκφραση του mRNA μελετήθηκε χρησιμοποιώντας Real Time-PCR και της πρωτεΐνης με Western Blot και με ανοσοϊστοχημία.

Αποτελέσματα: mRNA CB1: Αυξημένη έκφραση στην προσυμπτωματική φάση ($p<0,01$) στον εγκέφαλο και στην οξεία φάση ($p<0,01$) στον νωτιαίο μυελό. CB2: Αυξημένη έκφραση στην οξεία φάση ($p<0,01$) στον νωτιαίο μυελό. Western blot CB1: Αυξημένη έκφραση στην οξεία ($1,41\pm 0,10$) ($p<0,01$) και τη χρόνια φάση ($1,41\pm 0,10$) ($p<0,01$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες στον νωτιαίο μυελό. CB2: μειωμένη έκφραση στην προσυμπτωματική ($0,08\pm 0,04$) ($p<0,01$) και τη χρόνια φάση ($0,12\pm 0,00$) ($p<0,05$) συγκρινόμενες με τους

μάρτυρες στον εγκέφαλο.

ΑνοσοϊστοχημείαCB1: Αυξημένη έκφραση στην προσυμπτωματική (106±20,02) ($p<0,05$) σε σύγκριση με τη χρόνια φάση (42,88±4,99) στον εγκέφαλο. Αυξημένη έκφραση οξεία φάση (169,8±21,62) ($p<0,001$) στον νωτιαίο μυελό.

CB2: Αυξημένη έκφραση στην οξεία φάση (73,47±6,92) ($p<0,05$) σε σύγκριση με την προσυμπτωματική και τη χρόνια φάση. Αυξημένη έκφραση οξεία φάση (108,8±14,32) ($p<0,001$) στον νωτιαίο μυελό.

Συμπεράσματα: Συσχέτιση μεταξύ του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος και της ανοσομεσολαβούμενης απομυελίνωσης. Οι μεταβολές στην έκφραση των υποδοχέων στην προσυμπτωματική φάση μπορεί να υποδεικνύουν μια ενεργή συμμετοχή του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος ήδη στο προκλινικό στάδιο, αλλά χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ΡΟ.13

ΣΟΒΑΡΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΛΑΘΗ, ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΦΥΛΟ, ΣΤΟΝ ΧΩΡΟ ΤΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ (ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΤΟ ΦΥΛΟ ΩΣ ΕΡΩΤΗΜΑ»)

Κ. Δημουλάς, Θ. Παπαδημητρίου, Ε. Δημουλάς, Έ. Βέλλιου, Λ. Ταμπακάς, Ε. Ιωσηφείδου, Δ. Λιόβας

Διεπιστημονική Ομάδα Εργασίας Ψυχοβιοαναλυτικής Έρευνας «έκ τῶν ὑστέρων»

Σε όλα (και τα της νευροανοσολογίας) τα πειράματα, παρά τον αυστηρό διαχωρισμό των υποκειμένων σε άντρες και γυναίκες, τα αποτελέσματα δεν είναι δυνατόν να διαχωριστούν σε αυτά που αφορούν στους άντρες και σε αυτά που αφορούν στις γυναίκες, επακριβώς, πλην κατά πλειονότητα μόνον. Σκοπός μας, να συστοιχίσουμε την συμπεριφορά (απόρροια έκφρασης του γονιδιώματος στην επικοινωνία του, μέσω των εξ αυτού απορρεουσών ορμονών του φύλου, με τον εγκέφαλο) με το ακριβές γονιδιακό στίγμα, προκειμένου να εξηγήσουμε τις αποκλίσεις αυτές. Υλικό μας, εκατοντάδες προσωπικότητες, ιδιαίτερου ψυχοβιοπαθολογικού ενδιαφέροντος, από την παγκόσμια ιστορία, αντικείμενα της μηνιαίας περιοδικής σειράς μας «Η Ψυχοβιοπαθολογία στην Ιστορία». Η μέθοδος, που ακολουθήσαμε, ήταν περιγραφική / στατιστική / ερμηνευτική, πάνω στα ευρήματα του Magnus Hirschfeld. Κριτήρια διαχωρισμού: σωματικοί χαρακτήρες [πρωτεύοντες (γεννητικά μέρη: σπερματικό επιθήλιο, πόροι, γεννητικός ύβος, γεννητική σχισμή), δευτερεύοντες (στήθος / μαστός, τρίχωμα, καρωτίδα / φωνή, λεκάνη, σκελετός / μύες)], σεξουαλικό ένστικτο (τάση, τρόπος πλησιάσματος, αισθήσεις, ενεργητικότητας) και συμπεριφορά (αισθηματική ζωή, νοητικές ικανότητες, απασχόληση, ντύσιμο) των ανθρώπων. Βρέθηκαν, μεταξύ ιδανικών αρσενικού και θηλυκού, κατά τα ανάμικτα ψυχο-σωματικά χαρακτηριστικά ιδιώματα του ατόμου, 43.046.721 φυλοσυμπεριφορικοί τύποι, συμποσούμενοι, αδρομερώς, σε 81 συνδυασμούς, μόνον επιφανειακά διαφοροποιούμενους στα δύο φύλα. Η διάκριση «άντρας - γυναίκα» πρέπει

να αντικατασταθεί από το συνεχές «αρσενικό - θηλυκό». Δεν υπάρχουν δύο φύλα, αλλ'ο «άνθρωπος», που συμβαίνει να εκτελεί λειτουργίες, που, κατά το φύλο, κινούνται σε ένα συνεχές, τα δύο άκρα του οποίου καταλαμβάνουν το (θεωρητικά) απόλυτα αρσενικό και το (θεωρητικά) απόλυτα θηλυκό, μεταξύ των οποίων υπάρχει η μίξη του αρσενικού προς το θηλυκό και του θηλυκού προς το αρσενικό.

ΡΟ.14

ΑΝΘΡΩΠΟΦΥΛΟΧΑΡΤΟΓΡΑΦΙΑ ΧΡΗΣΙΜΗ ΣΤΟΝ ΧΩΡΟ ΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ (ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΤΟ ΦΥΛΟ ΩΣ ΕΡΩΤΗΜΑ»)

Κ. Δημουλάς, Θ. Παπαδημητρίου, Ε. Δημουλάς, Έ. Βέλλιου, Κ. Τέλιου, Α. Γαλλή, Δ. Λιόβας

Διεπιστημονική Ομάδα Εργασίας Ψυχοβιοαναλυτικής Έρευνας «έκ τῶν ὑστέρων»

Σε όλες τις ανθρωπολογικές (και στην νευροανοσολογία) επιστήμες, συχνά, βρισκόμαστε στην δυσάρεστη θέση να μην μπορούμε να εξηγήσουμε την βιολογική συμπεριφορά, απέναντι σε φάρμακα, που λαμβάνουν υπόψη τους το φύλο του ασθενούς. Πρωταρχικός σκοπός μας ήταν να συσχετίσουμε τον φαινότυπο με τον γονότυπο εκατοντάδων προσωπικοτήτων, ιδιαίτερου ψυχοφυλοβιοπαθολογικού ενδιαφέροντος, από την παγκόσμια ιστορία, που θα αποτελούσαν το αντικείμενο της μηνιαίας περιοδικής σειράς μας «Η Ψυχοβιοπαθολογία στην Ιστορία», προκειμένου να βρούμε τις πλείστες όσες αποκλίσεις, ανάμεσα στα φαινοτυπικά φύλα, ακολουθώντας την περιγραφική, στατιστική ερμηνευτική, μέθοδο, πάνω στα ευρήματα του Magnus Hirschfeld, με κριτήρια: σωματικοί χαρακτήρες [πρωτεύοντες (γεννητικά μέρη: σπερματικό επιθήλιο, πόροι, γεννητικός ύβος, γεννητική σχισμή), δευτερεύοντες (στήθος / μαστός, τρίχωμα, καρωτίδα / φωνή, λεκάνη, σκελετός / μύες)], σεξουαλικό ένστικτο (τάση, τρόπος πλησιάσματος, αισθήσεις, ενεργητικότητα) και συμπεριφορά (αισθηματική ζωή, νοητικές ικανότητες, απασχόληση, ντύσιμο) των ανθρώπων. Ευρέθηκε, ότι η, κατά το φύλο, συμπεριφορά φτάνει (κατά τα ανάμικτα, ψυχοσωματικά, ιδιώματα του ατόμου) τους 43.046.721 τύπους, οι οποίοι μπορούν να συμποσωθούν, αδρομερώς, σε 81 συνδυασμούς, επιφανειακά, μόνον, διαφοροποιούμενοι στα δύο φύλα. Το πλήθος της διαφοροποίησης εδράζεται στους γεννητικούς βιολογικούς παράγοντες (χρωμοσωμικό μωσαϊκό), που εκφράζονται μέσω των ορμονών του φύλου, σε μίξη, ανάμεσά τους: δεν υπάρχουν δύο φύλα, αλλ'ο «άνθρωπος», που συμβαίνει να εκτελεί λειτουργίες, που, κατά το φύλο, κινούνται σε ένα συνεχές, τα δύο άκρα του οποίου καταλαμβάνουν τα (θεωρητικά) απόλυτα αρσενικό και θηλυκό, μεταξύ των οποίων υπάρχει η μίξη του αρσενικού προς το θηλυκό και του θηλυκού προς το αρσενικό. Η διάκριση «άντρας - γυναίκα» πρέπει να αντικατασταθεί, στην φαρμακολογία, από το συνεχές «αρσενικό - θηλυκό».



5^ο

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

GENERAL INFORMATION

Γενικές Πληροφορίες / General Information

Ημερομηνίες Διεξαγωγής

Τετάρτη 5 - Σάββατο 8 Δεκεμβρίου 2018

Τόπος

Macedonia Palace Hotel Thessaloniki

Λεωφόρος Μ. Αλεξάνδρου 2, 546 40, Θεσσαλονίκη

T: +30 231 089 7197

Οργάνωση Συνεδρίου - Γραμματεία - Πληροφορίες

PRAXICON

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

T: +30 2310 460 682, 2310 460 652 - F: +30 2310 435 064

E-mail: info@praxicon.gr - Website: www.praxicon.gr

ΜΗΤΕ 0933E60000071200

Τελετή Έναρξης

Η Τελετή Έναρξης του Συνεδρίου θα πραγματοποιηθεί την Πέμπτη 6 Δεκεμβρίου 2018 στον εκθεσιακό χώρο του Συνεδρίου.

Έκθεση

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

Διακριτικό Σήμα και Κάρτα barcode

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

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

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

Γλώσσα Συνεδρίου

Επίσημες γλώσσες του Συνεδρίου είναι η Ελληνική και η Αγγλική.

Πιστοποιητικό Παρακολούθησης

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

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

Στο συνέδριο χορηγούνται 24 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (CME-CPD Credits), σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης και μοριοδότησης της EACCME - UEMS.

Προβολικός Εξοπλισμός

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

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

Δικαίωμα Συμμετοχής

Το δικαίωμα συμμετοχής έχει οριστεί ως εξής:

Ειδικοί ιατροί	200€
Ειδικευόμενοι ιατροί	50€
Λοιπά Επαγγέλματα	30€
Νοσηλεύτές/τριες	Δωρεάν
Προπτυχιακοί Φοιτητές	Δωρεάν

Το δικαίωμα συμμετοχής περιλαμβάνει:

- Παρακολούθηση των εργασιών του Συνεδρίου
- Παραλαβή του Συνεδριακού υλικού
- Παραλαβή κονκάρδας
- Παραλαβή πιστοποιητικού παρακολούθησης
- Καφέ στα διαλείμματα
- Συμμετοχή στη Δεξίωση Υποδοχής

Επίσημη Ιστοσελίδα Συνεδρίου

www.praxicon.gr/Helani18

Ευχαριστίες / Sponsors

Ο Πρόεδρος και η Οργανωτική Επιτροπή του 5^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. ευχαριστούν θερμά τις παρακάτω εταιρίες για την ευγενική υποστήριξη και συμβολή τους στη διοργάνωση του Συνεδρίου.



A Teva Company





5⁰

**ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ
ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ
ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ**

INDEX OF E-POSTERS

Ευρετήριο Συγγραφέων Αναρτημένων Ανακοινώσεων / Index of e-Posters

A

ARVANITIDOU C. PO.10

G

GRIGORIADIS N. PO.10

L

LAGOUDAKI R. PO.10

N

NOUSIOPOULOU E. PO.10

P

PELIDOU S.-H. PO.10

R

RUDOLF J. PO.08, PO.09

T

TOULOUMI O. PO.10

A

ΑΛΕΞΑΝΔΡΙΔΟΥ Μ. PO.01

ΑΛΕΞΑΝΔΡΙΔΗ Σ. PO.01

ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΥΛΗ Μ. PO.07

ΑΝΔΡΕΑΔΟΥ Ε. PO.07

B

ΒΑΒΟΥΓΥΙΟΣ Γ. PO.02,
PO.03, PO.04, PO.05,
PO.06

ΒΑΔΙΚΟΛΙΑΣ Κ. PO.01

ΒΑΚΡΑΚΟΥ Α. PO.07

ΒΕΛΛΙΟΥ Έ. PO.13, PO.14

ΒΛΟΤΙΝΟΥ Π. PO.01

ΒΡΥΖΑΣ Μ. PO.01

Γ

ΓΑΛΛΗ Α. PO.14

ΓΙΑΛΛΑΦΟΣ Η. PO.07

ΓΚΡΙΝΙΑΣ Β. PO.03, PO.04, PO.06

ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΗΣ Ν. PO.11, PO.12

Δ

ΔΕΛΗΒΑΝΟΓΛΟΥ Ν. PO.11, PO.12

ΔΕΡΕΤΖΗ Γ. PO.08, PO.09

ΔΗΜΟΥΛΑΣ Κ. PO.13, PO.14

ΔΗΜΟΥΛΑΣ Ε. PO.13, PO.14

Ε

ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Μ.-Ε. PO.07

Z

ΖΑΡΟΓΙΑΝΝΗΣ Σ. PO.05, PO.06

ΖΩΙΔΟΥ Σ. PO.12

H

ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ Ι. PO.01

Θ

ΘΕΟΔΟΣΙΟΥ Σ. PO.01

ΘΕΟΤΟΚΗΣ Π. PO.12

I

ΙΩΣΗΦΕΙΔΟΥ Ε. ΡΟ.13

K

ΚΑΡΑΜΠΕΤΣΟΥ Π. ΡΟ.02, ΡΟ.03,
ΡΟ.04,

ΚΑΡΔΑΜΙΤΣΗ Μ. ΡΟ.05

ΚΑΤΣΙΑΡΔΑΝΗΣ Κ. ΡΟ.08, ΡΟ.09

ΚΑΤΣΙΜΑΓΚΛΗΣ Γ. ΡΟ.05

ΚΑΤΣΟΥΛΗ Ε. ΡΟ.11

ΚΕΣΙΔΟΥ Ε. ΡΟ.11, ΡΟ.12

ΚΟΡΜΑΣ Κ. ΡΟ.03, ΡΟ.04, ΡΟ.06

ΚΟΥΤΣΗΣ Γ. ΡΟ.07

ΚΥΛΙΝΘΡΕΑΣ Κ. ΡΟ.07

Λ

ΛΑΓΟΥΔΑΚΗ Ρ. ΡΟ.11, ΡΟ.12

ΛΙΟΒΑΣ Δ. ΡΟ.13, ΡΟ.14

M

ΜΑΚΡΗΣ Β. ΡΟ.03, ΡΟ.04, ΡΟ.06

ΜΑΣΤΡΟΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ Α. ΡΟ.05

ΜΑΧΤΗ Β. ΡΟ.08, ΡΟ.09

ΜΠΟΖΙΚΗ Μ. ΡΟ.12

ΜΩΡΑΪΤΟΥ Δ. ΡΟ.02

N

ΝΑΚΚΑΣ Γ. ΡΟ.03, ΡΟ.04, ΡΟ.05,
ΡΟ.06

ΝΟΥΣΙΟΠΟΥΛΟΥ Ε. ΡΟ.11, ΡΟ.12

ΝΤΟΣΚΑΣ Τ. ΡΟ.02, ΡΟ.03, ΡΟ.04,-
ΡΟ.05, ΡΟ.06

Π

ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Θ. ΡΟ.13, ΡΟ.14

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Τ. ΡΟ.09

ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΠΟΥΛΟΥ Ε. ΡΟ.02

ΠΕΛΙΔΟΥ Σ.-Ε. ΡΟ.03, ΡΟ.04, ΡΟ.05

Σ

ΣΑΜΑΡΑ Ε. ΡΟ.08, ΡΟ.09

ΣΙΝΑΝΗ Ο ΡΟ.08

ΣΥΝΑΔΙΝΑΚΗΣ Ε. ΡΟ.03, ΡΟ.04,

T

ΤΑΜΠΑΚΑΣ Λ. ΡΟ.13, ΡΟ.14

ΤΑΡΤΑΝΗΣ Γ. ΡΟ.01

ΤΕΛΙΟΥ Κ. ΡΟ.14

ΤΕΡΖΟΥΔΗ Α. ΡΟ.01

ΤΖΑΝΕΤΑΚΟΣ Δ. ΡΟ.07

ΤΖΑΡΤΟΣ Γ. ΡΟ.07

ΤΟΥΛΟΥΜΗ Ο. ΡΟ.11, ΡΟ.12

ΤΣΙΠΟΤΑ Χ. ΡΟ.07

X

ΧΡΥΣΟΒΙΤΣΑΝΟΥ Χ. ΡΟ.07

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

Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση: Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαλύγος προς έγχυση 300 mg/ml, και άρωμο προς ανοιχτό καφέ διάλυμα. 2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg κρυσταλλοζυμίου σε 10 ml σε συγκέντρωση 30 mg/ml. Η τελική συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από την αραίωση είναι περίπου 1,2 mg/mL. Η κρυσταλλοζυμίνη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθροποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα αντι-CD20 που παράγεται σε κύτταρα ωθητικών κινζικού κρικτικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. 4.3 Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. • Υφιστάμενη ενεργό λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.4). • Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής (βλέπε παράγραφο 4.4). • Γνωστές ενεργές κοκκοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.4). 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ικχθυοσυσμότητα: Για τη βελτίωση της ικχθυοσυσμότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται σωστά η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs): Το Ocrevus σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απειλευθέρωση κυτταροκινών και/ή άλλων ημικών διαμεσοληθικών. Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, αλλά έχουν αναφερθεί συχνότερα κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) μπορούν να εμφανιστούν σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρότητα, ερεθισμός του φάρυγγα, στοματοφαρυγγικός πόνος, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, έξαψη, υπόταση, πυρετός, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία και ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έγχυση: • Αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων: Θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλη υποδομή για την αντιμετώπιση των σοβαρών αντιδράσεων όπως είναι οι σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR), οι αντιδράσεις υπερευαίσθησίας και/ή οι αντιδράσεις αναφυλαξίας. • Υπόταση: Κατά τη διάρκεια των εγχύσεων του Ocrevus μπορεί να εμφανιστεί υπόταση, ως σύμπτωμα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR). Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής των αντιυπερτασικών θεραπειών για 12 ώρες πριν από και κατά τη διάρκεια της κάθε έγχυσης του Ocrevus. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (τάξη III & IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) δεν έχουν μελετηθεί. • Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή: Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.2). Κατά τη διάρκεια της έγχυσης: • Θα πρέπει να λαμβάνονται τα ακόλουθα μέτρα για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρά αναπνευστικά συμπτώματα, όπως είναι ο βρογχόσπασμος ή οι παροξύνσεις του άσθματος: - απαιτείται άμεση και οριστική διακοπή της έγχυσης τους. - απαιτείται χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας. - ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται μέχρι την υποχώρηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων θα μπορούσε να συνοδεύεται κατόπιν επιδείνωσης. • Η διάρκεια ανάμεσα στην υπερευαίσθησία και τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ενδέχεται να είναι δύσκολη σε επίπεδο συμπτώματος. Εάν πιθανολογηθεί αντίδραση υπερευαίσθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά (βλέπε «Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας» στη συνέχεια). Μετά από την έγχυση: • Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Ocrevus θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης για τυχόν συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση (IRR). • Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία για τους ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs), βλ. παράγραφο 4.2. Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας: Θα μπορούσε να εμφανιστεί, επίσης, αντίδραση υπερευαίσθησίας (οξεία αλλεργική αντίδραση στο φαρμακευτικό προϊόν). Οι οξείες αντιδράσεις υπερευαίσθησίας Τύπου 1 (διαμεσοληθόμενες από την IgE) μπορεί να μην είναι δυνατό να διακρίνονται κλινικά από τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR). Αντίδραση υπερευαίσθησίας μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, παρόλο που συνήθως δεν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Όσον αφορά τις επόμενες εγχύσεις, η εμφάνιση σοβαρότερων συμπτωμάτων σε σχέση με αυτά που είχε αντιμετωπίσει παλαιότερα ο ασθενής, ή νέων σοβαρών συμπτωμάτων, θα πρέπει να θέσουν την υποψία πιθανής αντίδρασης υπερευαίσθησίας. Οι ασθενείς με γνωστή διαμεσοληθούμενη από την ανοσοσφαιρίνη E (IgE) υπερευαίσθησία στην κρυσταλλοζυμίνη δεν πρέπει να λάβουν θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3). Λοίμωξη: Η χορήγηση του Ocrevus πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδότηση της λοίμωξης. Συνιστάται η εκκίνηση της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς πριν από τη χορήγηση της δόσης, καθώς οι σοβαρά ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (π.χ. με λεμφοπενία, ουδετεροπενία, υπογαμμασφαιριναιμία) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8). Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μία σοβαρή λοίμωξη ήταν παρόμοιο με τα φάρμακα σύγκρισης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης βαθμού 4 (απειλητικές για τη ζωή) και βαθμού 5 (θανατηφόρες) ήταν χαμηλότερη σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ωστόσο, στην ΠΠΠΣ ήταν υψηλότερη με το Ocrevus σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις απειλητικές για τη ζωή (1,6% έναντι 0,4%) και τις θανατηφόρες (0,6% έναντι 0%) λοίμωξεις. Όλες οι απειλητικές για τη ζωή λοίμωξεις υποχώρησαν χωρίς διακοπή της κρυσταλλοζυμίνης. Στην ΠΠΠΣ, οι ασθενείς με δυσκολίες κατάστασης διατήρησης υψηλότερου κίνδυνου εμφάνισης πνευμονίας από εισρόφηση. Η θεραπεία με Ocrevus μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο σοβαρής πνευμονίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ιατροί θα πρέπει να αντιμετωπίζουν άμεσα τους ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονία. Προϊούσα πολυεστατική ηευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΕ): Ο κίνδυνος ΠΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί καθώς λοίμωξη από τον ιό John Cunningham (JC) που οδηγεί σε ΠΠΕ έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα και άλλες θεραπείες για την ΠΣ, και σχετίζεται με παράγοντες κίνδυνου (π.χ. ηλικία, ποσοστό ασθενών, πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικό φάρμακο). Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για πρώιμα σημεία και συμπτώματα ΠΠΕ, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν τυχόν νέα έναρξη ή επιδείνωση των νευρολογικών σημείων ή συμπτωμάτων, καθώς αυτά μπορεί να προσμοιάζουν με τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης. Εάν πιθανολογηθεί ΠΠΕ, η δόση του Ocrevus πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένων της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), κατά πρότυπο με ακιναγραφικό (συγκριτικά με τη μαγνητική τομογραφία πριν από τη θεραπεία), τις επιβεβαιωτικές εξετάσεις εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για ιικό θεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) του ιού John Cunningham (JC), και των εναλλακτικών νευρολογικών εκτιμήσεων. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΠΕ, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά. Επανεργαστοποίηση ηπατίτιδας Β: Σε ασθενείς υπό θεραπεία με άλλα αντι-CD20 αντισώματα έχει αναφερθεί επανεργαστοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προκαταρκτικό έλεγχο για HBV σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό HBV (δηλ. ενεργό λοίμωξη, η οποία επιβεβαιώνεται από θετικά αποτελέσματα για HBSAg και αντι-HB έλεγχο) δεν θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με Ocrevus. Οι ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο (δηλ. αρνητικοί για HBSAg και θετικοί για το αντίσωμα εναντίον του πυρηνά HB (HBCAb +), φορείς HBV (θετικοί για το επιφανειακό αντιγόνο, HBSAg+) θα πρέπει να απευθυνθούν σε ειδικούς παθολόγους πριν από την έναρξη της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανεργαστοποίησης της ηπατίτιδας Β. Κοκκοήθειες: Έχει παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός κοκκοήθειων (συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος του μαστού) σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κρυσταλλοζυμίνη, σε σύγκριση με τις ομάδες έλεγχο. Ωστόσο, η επίπτωση κυμαίνονταν στο γενικό ποσοστό που αναμένονταν για τον πληθυσμό με ΠΣ. Θα πρέπει να εξετάζεται η σχέση μεταξύ οφέλους και κινδύνου για κάθε ασθενή με γνωστούς παράγοντες κίνδυνου για κοκκοήθειες, καθώς και σε ασθενείς που παρακολουθούνται ενεργά για επανεμφάνιση κοκκοήθειας. Οι ασθενείς με γνωστό ενεργό κοκκοήθειες δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Ocrevus (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τον καθιερωμένο προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του μαστού σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 για τους πληθυσμούς που δεν έχουν μελετηθεί. Κατά την ελεγχόμενη περίοδο θεραπείας των κληνικών μελετών, η επίπτωση των μη μελλανοματικών δερματικών καρκίνων ήταν χαμηλή, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μεταξύ των ετών Θεραπείας 3 και 4 λόγω βασιλοκυτταρικού καρκινώματος, η οποία δεν παρατηρήθηκε τα επακόλουθα έτη. Η επίπτωση παραμένει εντός του γενικού ποσοστού που αναμενόταν για τον πληθυσμό με ΠΣ. Θεραπεία σοβαρά ανοσοκατασταλμένων ασθενών: Οι ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, η χρήση του Ocrevus ταυτόχρονα με ανοσοκατασταλτικές φαρμακευτικές αγωγές (π.χ. χρόνια κορτικοστεροειδή, μη βιολογικά και βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα [DMARDs], μικροανοιλάτμοφουερίλη, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη) οδήγησε σε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαριακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, την άτυπη πνευμονία και την πνευμονία από *Pneumocystis Jirovecii*, την πνευμονία από ανεμευλογιά, τη φυματίωση, την ιστοπλάσμωση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν θανατηφόρες. Σε μια διερευνητική ανάλυση διαπιστώθηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων: υψηλότερες δόσεις Ocrevus από αυτές που συστάθηκαν για την ΠΣ, άλλες συννοσηρότητες και χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών/κορτικοστεροειδών. Δεν συστάται η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών ταυτόχρονα με το Ocrevus, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών για τη συμπληρωματική θεραπεία των υποτροπών. Υπάρχει περιορισμένη γνώση σχετικά με το εάν η ταυτόχρονη χρήση στεροειδών για τη συμπληρωματική θεραπεία των υποτροπών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων στην κλινική πρακτική. Στις βασικές μελέτες κορελιζουμάμπης στην ΠΣ, η χορήγηση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση υποτροπών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης. Κατά την έναρξη του Ocrevus μετά από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά από το Ocrevus, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα αλληλοεπικαλυπτόμενων φαρμακοδυναμικών επιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις). Θα πρέπει να γίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Ocrevus λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των άλλων τροποποιητικών της νόσου θεραπειών για την ΠΣ. Εμβολιασμοί: Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, μετά από τη θεραπεία με Ocrevus δεν έχει μελετηθεί και ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ή ζώντες μικροοργανισμούς δεν συστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων (ότις κληνικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος για την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων ήταν 72 εβδομάδες). Βλέπε παράγραφο 5.1. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις του εμβολιασμού σε ασθενείς υπό θεραπεία με Ocrevus. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν την κατάσταση ανοσοποίησης των ασθενών που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με Ocrevus. Οι ασθενείς που χρήζουν εμβολιασμό θα πρέπει να ολοκληρώσουν την ανοσοποίηση τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη του Ocrevus. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τους εμβολιασμούς ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5. Έκθεση *inutero* στην κορελιζουμάμπη και εμβολιασμός βρεφών με ζώνα και ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια: Λόγω της πιθανής εξάλειψης των Β κυττάρων σε βρέφη μητέρων που έχουν εκτεθεί στο Ocrevus κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα βρέφη πρέπει να παρακολουθούνται για τη μείωση των Β κυττάρων και οι εμβολιασμοί με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς πρέπει να αναβάλλονται έως ότου ανακτηθεί ο αριθμός των Β κυττάρων του βρέφους. Η ασφάλεια και ο χρόνος εμβολιασμού πρέπει να συζητούνται με το γιατρό του βρέφους (βλ. παράγραφο 4.6). Νάτριο: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περιήληψη του προφίλ ασφαλείας: Οι σημαντικότερες και πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και οι λοιμώξεις. Βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8 (υποπαράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων») για περαιτέρω λεπτομέρειες. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα: Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του Ocrevus στην Πολλήληνη Σκλήρυνση βραδείας σε δεδομένα ασθενών από βασικές κληνικές μελέτες στην πολλήληνη σκλήρυνση (ΥΠΣ και ΠΠΠΣ). Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση του Ocrevus σε 1.311 ασθενείς (3.054 ασθενο-έτη) κατά τη διάρκεια των περιόδων ελεγχόμενης θεραπείας των κληνικών μελετών της ΠΣ. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), οι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας. Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που αναφέρονται με το Ocrevus (στην ΥΠΣ ή τηνΠΠΠΣ)

MedDRA Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη	Ιγμορίτιδα, βρογχίτιδα, στοματικός έρπης, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού, ιογενής λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, επιπεφυκίτιδα, κυτταρίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας, καταρροή
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη M στο αίμα	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη G στο αίμα
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ¹	

¹ Τα συμπτώματα που αναφέρονται ως σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση περιγράφονται στη συνέχεια στις «σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις».

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις: Στις μελέτες της ΥΠΣ και της ΠΠΠΣ, τα συμπτώματα που συνόδευαν τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, τα εξής: κνησμό, εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρότητα, έξαψη, υπόταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, πονόλαιμο, στοματοφαρυγγικό πόνο, δύσπνοια, φαρυγγικό ή ήπαρυγγικό οίδημα, ναυτία, ταχυκαρδία. Σε ελεγχόμενες μελέτες δεν υπήρξαν θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs). Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κληνικές μελέτες, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus με συνοδική επίπτωση 34,3% συγκριτικά με την επίπτωση του 9,9% στην ομάδα θεραπείας της ιντερφερόνης βήτα-1α [έγχυση εικονικού φαρμάκου]. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1 (27,5%) και μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου σε $< 10\%$ στη Δόση 4. Η ηλιεπιφάνεια των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας αφορούσε ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις. Το 21,7% και το 10,1% των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με Ocrevus εμφάνισαν ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR)

αντίστοιχα, το 2,4% εμφάνισε σοβαρές ανεπιθύμητες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και το 0,1% εμφάνισε απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR). Βλέπε παράγραφο 4.4. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), οι ανεπιθύμητες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus με συνολική επίπτωση 40,1% συγκριτικά με την επίπτωση του 25,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1, (27,4%) και μειώθηκε με τις επόμενες δόσεις σε <10% στη δόση 4. Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε κάθε ομάδα εμφάνισε ανεπιθύμητες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης της κάθε δόσης συγκριτικά με τη δεύτερη έγχυση της συγκεκριμένης δόσης. Η ηλιεπιφάνεια των ανεπιθύμητων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν ήπιες έως μέτριες. Το 26,7% και το 11,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus εμφάνισε ήπιες και μέτριες ανεπιθύμητες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) αντίστοιχα, το 1,4% εμφάνισε σοβαρές ανεπιθύμητες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Δεν υπήρξαν απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Βλέπε παράγραφο 4.4. Λοιμώξεις: Στις ελεγχόμενες με δραστική ουσία μελέτες της ΥΠΣ, λοιμώξεις προέκυψαν στο 58,5% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus έναντι του 52,5% των ασθενών που λάμβαναν ιντερφερόνη βήτα-1α. Σοβαρές λοιμώξεις σημειώθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus έναντι 2,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ΠΠΠΣ, λοιμώξεις παρασιτώσαν στο 72,2% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus έναντι του 69,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις σημειώθηκαν στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus έναντι 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε μια αύξηση του ποσοστού των σοβαρών λοιμώξεων στην ΥΠΣ μεταξύ των Ετών 2 και 3, αλλά όχι στα επακόλουθα έτη. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην ΠΠΠΣ. Αναπνευστικές λοιμώξεις: Το ποσοστό των λοιμώξεων αναπνευστικού ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1α και το εικονικό φάρμακο. Στις κλινικές μελέτες της ΥΠΣ, το 39,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus και το 33,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α εμφάνισε λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 5,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α εμφάνισε λοιμώξη του κατώτερου αναπνευστικού. Στην κλινική μελέτη της ΠΠΠΣ, το 48,8% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 42,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 9,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 9,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοιμώξη του κατώτερου αναπνευστικού. Οι αναπνευστικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες (80 – 90 %). Έρπης: Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, λοιμώξεις από έρπη αναφέρονταν συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α, συμπεριλαμβανομένου του έρπη ζωστήρα (2,1% έναντι 1,0%), του απλού έρπη (0,7% έναντι 0,1%), του στοματικού έρπη (3,0% έναντι 2,2%), του έρπη γεννητικών οργάνων (0,1% έως 0%) και της λοιμώξης από έρπη στο 0,1% έναντι 0%). Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και οι ασθενείς ανέκαμψαν με τη λήψη της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με στοματικό έρπη (2,7% έναντι 0,8%) στο σκέλος θεραπείας με Ocrevus. Εργαστηριακές ανωμαλίες: Ανοσοσφαιρίνες: Η θεραπεία με Ocrevus οδήγησε σε μείωση της ολικής ανοσοσφαιρίνης στην ελεγχόμενο περίοδο των μελετών, κυρίως λόγω μείωσης των επιπέδων της IgM. Ενδέχεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ παρατεταμένης μείωσης των IgG, IgM ή IgA και σοβαρών λοιμώξεων, ωστόσο, λόγω της περιορισμένης έκθεσης και του περιορισμένου αριθμού ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες (ΥΠΣ), το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε στην έναρξη επίθεδα IgG, IgA και IgM μικρότερα από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο σκέλος θεραπείας του Ocrevus ήταν 0,5%, 1,5% και 0,1%, αντίστοιχα. Μετά από τη θεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και ανέφερε IgG, IgA και IgM < LLN στις 96 εβδομάδες ήταν 1,5%, 2,4% και 16,5%, αντίστοιχα. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (ΠΠΠΣ), το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε στην έναρξη επίθεδα IgG, IgA και IgM μικρότερα από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο σκέλος θεραπείας του Ocrevus ήταν 0,0%, 0,2% και 0,2%, αντίστοιχα. Μετά από τη θεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και ανέφερε IgG, IgA και IgM < LLN στις 120 εβδομάδες ήταν 1,1%, 0,5% και 15,5%, αντίστοιχα. Λεμφοκύτταρα: Στην ΥΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 20,7% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus σε σύγκριση με 32,6% των ασθενών υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Στην ΠΠΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 26,3% των ασθενών υπό θεραπεία με Ocrevus έναντι 11,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η ηλιεπιφάνεια των εν λόγω μειώσεων που αναφέρθηκαν στους ασθενείς υπό θεραπεία με Ocrevus ήταν Βαθμού 1 (<LLN800 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 500 και 800 κύτταρων/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα του Ocrevus είχαν λεμφοπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 200 και 500 κύτταρων/mm³). Σε κανέναν ασθενή δεν αναφέρθηκε επιβραδυνόμενη λεμφοπενία Βαθμού 4 (< 200 κύτταρα/mm³). Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια επεισοδίων ήπιε/βαθιάς μείωσης του αριθμού των συνολικών λευκοκυττάρων σε ασθενείς υπό θεραπεία με οκρελιζουμάμπη. Ο αριθμός των σοβαρών λοιμώξεων ήταν πολύ χαμηλός για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Ουδετερόφιλα: Στην ελεγχόμενη με δραστική ουσία περίοδο θεραπείας (ΥΠΣ), παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων < LLN στο 14,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus συγκριτικά με το 40,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με Ocrevus που εμφάνισε μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων ήταν υψηλότερο (12,9%) σε σχέση με τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (10,0%). Μεταξύ αυτών, υψηλότερο ποσοστό ασθενών (4,3%) της ομάδας του Ocrevus είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 2 ή μεγαλύτερη έναντι 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα του Ocrevus είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 4 έναντι 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ηλιεπιφάνεια των μειώσεων του αριθμού των ουδετερόφιλων αφορούσε παροδικά περιστατικά (τα οποία παρατηρήθηκαν μόνο μία φορά για ένα δεδομένο ασθενή που λάμβαναν θεραπεία με Ocrevus) και ήταν Βαθμού 1 (<1500 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 1000 και 1500 κύτταρων/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Ένας ασθενής με ουδετεροπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 500 και 1000 κύτταρων/mm³) και ένας ασθενής με ουδετεροπενία βαθμού 4 (< 500 κύτταρα/mm³) χρειάστηκαν ειδική θεραπεία με παράγοντα διέγερσης αιμοκυττάρων και συνέχισαν να λαμβάνουν οκρελιζουμάμπη μετά το επεισόδιο. Άλλες: Ένας ασθενής, ο οποίος έλαβε 2000 mg Ocrevus, απείσωσε λόγω συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) άγνωστης αιτιολογίας, μετά από εξέταση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) 12 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση. Στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) μπορεί να συμβεί η **αναφαιστική αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο γαδολίνιο που χρησιμοποιήθηκε στη μαγνητική τομογραφία**. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άεστων κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενεργείες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω). Επλήρωσε: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα, Τηλ. + 30 21 32040380/337, Φαξ. + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ. + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs Ημερομηνία Αναθεώρησης του κείμενου: Αύγουστος 2018. Λεπτομέρειες πληροφορίες για τη παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία

καψάκια Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλτεστέρα (dimethyl fumarate). **Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια** Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλτεστέρα (dimethyl fumarate). **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο. **Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια**

Πράσινα και άσπρα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg», που περιέχουν μικροδισκία. **Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια** Πράσινα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg», που περιέχουν μικροδισκία.

Πράσινα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Πράσινα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg», που περιέχουν μικροδισκία. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. **Δοσολογία** Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση. Ο ασθενής μπορεί να πάρει τη δόση που παρέλειψε μόνο εάν αφήσει μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ των δόσεων. Διαφορετικά ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίσας και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να εναρμονίσει ο συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίαση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). **Ειδική πληθυσμιακή Ηλικιωμένοι** Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβάνονταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί αν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους. **Νευρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νευρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νευρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. **Τρόπος χορήγησης** Για χρήση από τον στόματος. Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαίρεται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικήλυση των μικροδισκίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις** Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλτεστέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων [≥ 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)] και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης (≥ 2 ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλτεστέρα. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι άμεσος, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμινοτρανσφερασών στον ορό [(π.χ. αμινοτρανσφεράση των αλανίνων (ALT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)] και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρατεταμένη λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Ο φουμαρικός διμεθυλτεστέρας δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ που επιμένουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί κατόπιν συζήτησης με τον ασθενή στο πλαίσιο των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παράγοντες, η αξιολόγηση τυχόν εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρά την παραμολή του αριθμού των λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$, συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υποσημείωση που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Θα πρέπει να αξιολογείται η σχέση οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $<0,8 \times 10^9/l$ για περισσότερο από έξι μήνες. **Μαγνητική τομογραφία (MRI)** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις ειδικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται αμέσως μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. **Προϊούσα πολυσυστημική λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)** Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με τον φουμαρικό διμεθυλτεστέρα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας. Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδίδει θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην κριβεία της εξέτασης αντισώματων κατά του JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλτεστέρα. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να αναστέλλεται και χρειάζεται να πραγματοποιούνται κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδελεία του άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσαρμοστικό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. **Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταθμικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μεταβα-

ση ασθενών από άλλες θεραπευτικές τροποποιήσεις της νόσου με Tecfidera. Η συνεισφορά προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλευτέρα δεν είναι γνωστή. Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προσθετική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανεργροποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλιταπράμης. **Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). **Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού.** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ευρυθρίαση** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ευρυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ευρυθρίαση, αυτή ήταν ήπια ή μέτρια σοβαρότητας. Δεδομένα από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με τον φουμαρικό διμεθυλευτέρα ευρυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαμβάνεται από προσταγλανδίνες. Ένας βραχύς κήλιος Θεραπείας με 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι επωφένης σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτή ευρυθρίαση (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, μειώθηκε η εμφάνιση και η σοβαρότητα της ευρυθρίασης για το διάστημα της περιόδου χορήγησης δόσης. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλευτέρα παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ευρυθρίασης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαίσθησης ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συνταγογραφούμενοι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ευρυθρίασης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). **Αναφυλακτικές αντιδράσεις** Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλαξίας/αναφυλακτικοειδών αντιδράσεων μετά τη χορήγηση του Tecfidera μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, υποξία, υπόταση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα ή κνίδωση. Ο μηχανισμός επαγωγής της αναφυλαξίας από τον φουμαρικό διμεθυλευτέρα δεν είναι γνωστός. Αντιδράσεις γενικά εμφανίζονται μετά την πρώτη δόση, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να διακόπτουν το Tecfidera και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινάει εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8). **Λοιμώξεις** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Ωστόσο, λόγω των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων του Tecfidera, εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων). Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λευκοκυττάρων $0,8 \times 10^9/l$ ή $0,5 \times 10^9/l$ (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκηλίσσει ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της PML (βλ. παράγραφο 4.4 υποπαράγραφο PML). **Ένταξη της θεραπείας** Η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να ξεκινά σταδιακά προκειμένου να μειωθεί η εμφάνιση ευρυθρίασης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιου κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινική σχετική αύξηση των λοιμώξεων. Η συγχρόνηση με ζώντων εμβολίων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, οι ασθενείς από αγχώη με Tecfidera 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n=38) ή με ηγεκλυμιωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n=33), ανέπτυξαν μια συγκριτική ανοσολογική απόκριση (που ορίστηκε ως αύξηση ≥ 2 φορές από τον τίτλο πριν και μετά τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετάνου (αναμνηστικός εμβολιασμός) και σε ένα συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκου οροομάδας C (νεαντινίου). Ωστόσο, η ανοσοαπολήψη απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη συζευγμένου 23-δυναμίου πολυσακχαριδικού εμβολίου πνευμονιοκόκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο από το T-κύτταρο) ποικίλε σε αμφοτέρους τις ομάδες Θεραπείας. Θετική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση ≥ 4 φορές στον τίτλο αντισωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερα άτομα σε αμφοτέρους τις ομάδες Θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμητικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετάνου και τον πνευμονιοκόκκο πολυσακχαριτικό ορότυπο 3 υπέρ της ομάδας της μη ηγεκλυμιωμένης ιντερφερόνης. Δεν διαπιστώθηκαν κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταβάζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγώγων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλευτέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τριακυλοβουλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικής αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δόσεων του φουμαρικού διμεθυλευτέρα και του φουμαρικού μονομεθυλευτέρα (βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλευτέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλιταπράμη, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλευτέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλευτέρα. Στοιχεία από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με το Tecfidera ευρυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαμβάνεται από προσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμου) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, που χορηγήθηκαν για διάστημα 4 ημερών και για διάστημα 4 εβδομάδων, αντίστοιχα, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικού οξύ πριν από τη συγχρόνηση με Tecfidera σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια (> 4 εβδομάδων) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή λίθια) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πρωτεϊνουρία βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.4 Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις). Η κατάλληλη μέτρηση ποσοτήτων οινονεφρών δεν μετέβαλε την έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλευτέρα και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κατάλληλη χρήση μεγάλων ποσοτήτων ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) θα πρέπει να αποφεύγεται για μια ώρα από τη λήψη του Tecfidera, καθώς το οινόπνευμα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. *In vitro* μελέτες επαγω-

γής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από το στόμα. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχρόνηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από το στόμα (νορετιμόνη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από το στόμα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από το στόμα που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνέντα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην ανδρώληνη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Tecfidera δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, αλλά καμία επίδραση που δυνητικά επηρεάζει αυτή την ικανότητα δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε κλινικές μελέτες. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύννοχη του προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 10\%$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα τελούν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (διαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμπτώματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση $>1\%$) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνοχικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολουθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνοχική έκθεση ισοδύναμη με 3.588 άνθρωπο-έτη. Περίπου 1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερα από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. **Σύνοχη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera έναντι ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κύριες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνοχικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνοχική έκθεση ίση με 2.371 άνθρωπο-έτη. Οι συχνότητες που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα βασίζονται σε 769 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera 240 mg, δύο φορές την ημέρα, και 771 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: - Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) - Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) - Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) - Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) - Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊόσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) ¹	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπεραισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλαξία ¹	Μη γνωστές
	Δύσπνοια ¹	Μη γνωστές
	Υποξία ¹	Μη γνωστές
	Υπόταση ¹	Μη γνωστές
Αγγειοοίδημα ¹	Μη γνωστές	
Διαταραχές του νεφρικού συστήματος	Αίσθηση καύσου	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση	Πολύ συχνές
	Εξάψεις	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Διαταραχή του γαστρεντερικού	Συχνές
	Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές	
Φαρμακογενής ηπατική βλάβη ¹	Μη γνωστές	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθηση θερμού	Συχνές
	Μέτρηση κετονών στα ούρα	Πολύ συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Λευκωματίνη ούρων θετική	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Συχνές

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων Ερυθρίαση Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίζονται να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμπτώματα ερυθρίασης που ήταν ήπιος ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχονταν πόνο ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένα ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 και 4.5). **Γαστρεντερικές** Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άσχημος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίζονται να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά ήταν ήπιος ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχονταν πόνο των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). **Ηπατική λειτουργία** Βάσει δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών εμφάνισε τιμές <3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση των ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των αμινοτρανσφεράσας της αλανίνης και της ασαρτικής αμινοτρανσφεράσας κατά ≥ 3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές από το ULN με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές από το ULN με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. **Λεμφopenία** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα των πρώτων έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διήμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,5 x 10⁹/l σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2 x 10⁹/l σε 1 ασθενή ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμό λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και <0,8x10⁹/l για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμό λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτή την ομάδα, ο αριθμός λεμφοκυττάρων στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρέμεινε <0,5x10⁹/l με συνεχιζόμενη θεραπεία. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφopenίας (βλ. παράγραφο 4.4). **Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45% σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές. Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διήμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διήμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ηωσινοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια του Tecfidera σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση οπίσθιας κλίσης κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Σε μια μικρή, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμός ασφάλειας, n=22), το προφίλ ασφάλειας φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδούς κληροφάρμακων του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση το εθνικό σύστημα αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002, EU/1/13/837/003, **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Σεπτεμβρίου 2018 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 9/2018 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΙΜΗ** Ενδεικτική (Ν.Π.): TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP ΒΤΧ14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP ΒΤΧ56: 767,95€ **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Ανοικτές
ΟΑΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΑΑ τα οφέλη
Συμπεριλαμβανόντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg περιφλουνομίδης. Έκδοχο με γνωστή δράση: κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοϋδρίκη). Για την πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος ανοικτού μπλε έως γαλάζιου, σχήματος πενταγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («14») και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), (παρκαλείσθη να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες για τον πληθυσμό στον οποίο η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η αγωγή πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από άτομο που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση περιφλουνομίδης είναι 14 mg έναξ ημερησίως. **Ειδικά πληθυσμιακά: Ηλικιωμένος πληθυσμός:** Το AUBAGIO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά. **Νεφρική δυσλειτουργία:** Η προσαρμογή της δοσολογίας 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 περιφλουνομίδα αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3). **Ηπατική δυσλειτουργία:** Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η περιφλουνομίδα αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της περιφλουνομίδης σε παιδιά ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της περιφλουνομίδης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως μικρότερα των 10 ετών για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το AUBAGIO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης στη διάρκεια της αγωγής με περιφλουνομίδα 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 αποφευχθεί 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 Επλίκτης Άνωσης/ανεπάρκειας (AIDS). Ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή σοβαρή αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι αψί και υποκαρσίτη (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη επαρκής κλινική εμπειρία για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Ασθενείς με σοβαρή υποπρωτεϊναιμία, π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Παρακολούθηση: Πριν την αγωγή:** Πριν την έναρξη της αγωγής με την περιφλουνομίδα πρέπει να αξιολογηθούν τα ακόλουθα: • Η αρτηριακή πίεση • Η αμιννοτρανσφεράση της αλανίνης/ γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση 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 περιφλουνομίδα πρέπει να αξιολογηθούν τα ακόλουθα: • Η αρτηριακή πίεση - Ελέγχετε περιοδικά • Η αμιννοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση του ορού (ALT/SGPT) - Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων πρέπει να αξιολογούνται κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες ή όπως ενδείκνυται από τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκοκουρόχρωμα ούρα. Σε αυξηθείς 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. λοίμωξεις) κατά τη διάρκεια της αγωγής. **Διαδικασία ταξίδιας απομάκρυνσης:** Η περιφλουνομίδα απομακρύνεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία ταξίδιας απομάκρυνσης, απαιτούνται κατά μέσο όρο 8 μήνες έως ότου η συγκέντρωση στο πλάσμα να φθάσει κάτω από 0,02 mg/l, αν και λόγω των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ασθενών, η κάθαρση της ουσίας από το πλάσμα ενδέχεται να διαρκέσει έως και 2 χρόνια. Μια διαδικασία ταξίδιας απομάκρυνσης μπορεί να εφαρμοστεί ανά πάσα στιγμή μετά τη διακοπή λήψης της περιφλουνομίδης (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.2 για

τις διαδικαστικές λεπτομέρειες). **Ηπατικές επιδράσεις:** Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λάμβαναν περιφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν κυρίως εντός του πρώτου βμήνου της αγωγής. Η θεραπεία με περιφλουνομίδα πρέπει να διακοπεί εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με περιφλουνομίδα εάν επιβεβαιωθούν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τιμές υψηλότερες από 3 φορές το ULN). Οι ασθενείς με υποπάρκωση ηπατική νόσο ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων των ηπατικών ενζύμων όταν λαμβάνουν περιφλουνομίδα και πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία ηπατικής νόσου. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς, οι οποίοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες οινοπνευματωδών. **Υποπρωτεϊναιμία:** Δεδομένου ότι η περιφλουνομίδα δεμετυείται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες και καθώς η δεσμευμένη εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της λευκαμίνης, οι μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις περιφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να είναι αυξημένες σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου. Η περιφλουνομίδα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καταστάσεις σοβαρής υποπρωτεϊναιμίας. **Αρτηριακή πίεση:** Κατά τη διάρκεια της αγωγής της περιφλουνομίδης ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με περιφλουνομίδα και στη συνέχεια ανά τακτά διαστήματα. Τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουνομίδα, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. **Λοιμώξεις:** Η έναρξη της θεραπείας με περιφλουνομίδα πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι την υποχώρησή της. Σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την περιφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεσμεύσεις της ανοσοτροποποιητικής δράσης της περιφλουνομίδης, εάν άνασθενείς εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και να αξιολογηθούν εκ νέου τα οφέλη έναντι των κινδύνων πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση χολεσταταμίνης 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 περιφλουνομίδης σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση δεν είναι γνωστή, καθώς στη κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικό προσημπτιακό έλεγχο για φυματίωση. Στους ασθενείς που είναι θετικοί κατά τον προσημπτιακό έλεγχο για φυματίωση, πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία με AUBAGIO. **Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα:** Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) έχει αναφερθεί με περιφλουνομίδα από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η ILD και η επιδείνωση προηγουμένως ILD έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουνομίδα, τη μητρική ουσία της περιφλουνομίδης. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν ιστορικό ILD όταν αντιμετώπιζονταν με περιφλουνομίδα. 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 επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν απία διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. Εάν η διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστεί η έναρξη μιας επιταχυνόμενης διαδικασίας απομάκρυνσης. **Αιματολογικές επιδράσεις:** Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.8). Ως μέτρο προφύλαξης, πριν από την έναρξη της αγωγής με AUBAGIO πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, στην οποία να περιλαμβάνονται λευκοκυτταρικός τύπος και αριθμός αιμοπεταλίων και να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις). Ο κίνδυνος εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών είναι αυξημένος σε ασθενείς με προηγουμένως 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 ταξίδιας απομάκρυνσης (βλ. παραπάνω) για τη μείωση των επιπέδων περιφλουνομίδης στο πλάσμα. Σε περιπτώσεις σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων της νευκαττοπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με AUBAGIO και να ληφθούν μολκτοασταθλαστικά αγγώνια και να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταξίδιας απομάκρυνσης της περιφλουνομίδης. **Δερματικές αντιδράσεις:** Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με περιφλουνομίδα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (συμπεριλαμβανόμενα το σύνδρομο Stevens-Johnson και το τοξικό επιδερμικό νεκρόλυση). Σε ασθενείς που αντιμετώπιζονταν με περιφλουνομίδα, τη μητρική ουσία της περιφλουνομίδης, αναφέρθηκαν

επίσης πολύ σπάνιες περιπτώσεις Φ αρρακτικής Αντίδρασης μ ε Ησασνοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (σύνδρομο DRESS). Η χρήση περιφλουομιδης πρέπει να διακόπεται σε περίπτωση ελκώδους στοματίτιδας. Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλενογόνους, οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell), η περιφλουομιδη και οποιαδήποτε άλλη πιθανόν σκευάζουσα αγωγή πρέπει να διακοπεί και να αρχιστεί άμεσα μια διεξοδικά ταχεία απομάκρυνση. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να επανέλθουν στην περιφλουομιδη (βλ. παράγραφο 4.3). **Περιφερική νευροπάθεια:** Έκουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν AUBAGIO (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του AUBAGIO. Ωστόσο, υπήρξε μια ευρεία ποικιλιογροτία στα κλινικά αποτελέσματα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιοι ασθενείς είχαν επίμονα συμπτώματα. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει AUBAGIO εμφανιστεί επιβεβαιωμένη περιφερική νευροπάθεια, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης. **Εμβολιασμός:** Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένο νεοαντιγόνα (πρώτος εμβολιασμός) ή με αναμνηστικό αντιγόνα (επανάκεθση) ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εξασθενημένων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοπροσποιοτικές Θεραπείες: Δεδομένου ότι η λεφλουομιδη αποτελεί τη μητρική ουσία της περιφλουομιδης, δε συνιστάται η συγχρήση περιφλουομιδης με λεφλουομιδη. Η συγχρήση με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της ΠΣ δεν έχει αξιολογηθεί. Κατά τη διάρκεια μελετών ασφαλείας, στις οποίες η περιφλουομιδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα μ ε ιντερφερόνη β ή οξική γλατιμερήν ή ια διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζήτηματα ασφαλείας, αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία περιφλουομιδης. Η μακροχρόνια ασφαλεία αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρωσης δεν έχει τεκμηριωθεί. **Αλλαγές της θεραπείας από ή σε AUBAGIO:** Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση περιφλουομιδης με ιντερφερόνη β ή με οξική γλατιμερήν, δεν απαιτείται περίοδος αναμονής κατά την έναρξη της περιφλουομιδης μετά από χορήγηση ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιμερήν, ή κατά την έναρξη της ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιμερήν, μετά από περιφλουομιδη. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιαίσης ζωής της ναλιζουμιδης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της ναλιζουμιδης, εφόσον το AUBAGIO άρχισε άμεσα μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από ναλιζουμιδης σε AUBAGIO. Βάσει της ημιαίσης ζωής της φινγκολιμόδης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κθάραση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου τα λεμφοκύτταρα να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδέχεται προσοχή. Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή 11/22 ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις εν 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημιαίων ζώων (περίπου 3,5 μήνες, αν και ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο σε ορισμένους ασθενείς), η έναρξη άλλων θεραπειών θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο AUBAGIO. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδέχεται προσοχή. **Λακτάζη:** Δεδομένου ότι η διακία AUBAGIO περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά πρόβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτοζής δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Παρεμβολή στον προοδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου:** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεφλουομιδη και/ή περιφλουομιδη (του δραστικού μεταβολίτη της λεφλουομιδης) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου ανάλογο με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκπραστήται αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με λεφλουομιδη ή περιφλουομιδη. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκαμίαινη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις: **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων ουσιών με την περιφλουομιδη:** Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της περιφλουομιδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξειδωση. **Ιαχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μεταφορών:** Η συγχρήση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg από ημερησίως για 22 ημέρες) ριραμικίνης (επαγωγέας των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορών εκκρούς Ρ-γλυκοπρωτείνης [P-gp] και πρωτείνης αντίστασης στον καρβίνιο του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με περιφλουομιδη (70 mg εφάπαξ δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην περιφλουομιδη κατά 40% περίπου. Η ριραμικίνη και άλλοι γνωστοί ιαχυροί επαγωγείς

του κυτοχρώματος CYP και επαγωγείς μεταφορών, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοϋτίνη και το υπερίκο (βόλασο St. John), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουομιδη. **Χολεσταρμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας:** Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν περιφλουομιδη να μην αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με χολεσταρμίνη 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 εντερνοπατικής ανακύκλωσης ή/και στη σταθνεργική διάπωση της περιφλουομιδης. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της περιφλουομιδης με άλλες ουσίες:** **Επίδραση της περιφλουομιδης στο σπασμωτικό του CYP2C8:** ρεπαλινιδη Σ μειώθηκε η τακτικότητα, η ποσότητα και η ροσιφιαζόνη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουομιδη. **Επίδραση της περιφλουομιδης στα από του στόματος αντισυλληπτικά:** 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλη: Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της αιθινυλοιστραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) καθώς και της C_{max} και της AUC-24 της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουομιδης. Παρό το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπιδραση της περιφλουομιδης δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, δε πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλεγεί ή να προσαρμόζεται η θεραπεία των από του στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την περιφλουομιδη. **Επίδραση της περιφλουομιδης στο σπασμωτικό του CYP1A2:** καφεΐνη: Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουομιδης επέφεραν μείωση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της καφεΐνης (υπόσπασμωτικό του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η περιφλουομιδη ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δολοξετίνη, η αλοστερόνη, η θεοφυλλίνη και η τζαντινίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουομιδη, αφού μπορεί να οδηγησει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. **Επίδραση της περιφλουομιδης στη βαρφαρίνη:** Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουομιδης δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η περιφλουομιδη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομαλοποιημένης σκέσης (INR) όταν η περιφλουομιδη συγχρηγήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχρηγήται με περιφλουομιδη, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR. **Επίδραση της περιφλουομιδης στα σπασμωτικά του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):** Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της κερακόλης (κατά 1,43 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουομιδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η περιφλουομιδη είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, ο ιστάται προσοχή όταν η περιφλουομιδη συγχρηγήται μ ε υποσπασμωτικό του OAT3, όπως η κετοφαρόνη, η βενζιδοπενικιλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η νιδομεβακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η σιμετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουδίνη. **Επίδραση της περιφλουομιδης στα σπασμωτικά της BCRP ή/και των πολυπενιτών μεταφορέα οργανικών ανιόντων B1 και B3 (OAT1/B1/B3):** Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της ροσοβαστατίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουομιδης. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε έκδηλη επίδραση αυτής της αύξησης της ροσοβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγής της HMG-CoA. Για τη ροσοβαστατίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχρηγήσης με περιφλουομιδη. Για άλλα υποσπασμωτικά της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάν, σουφραλαξίνη, δαουνορουμικίνη, δοξορουμικίνη) και τις οικογένειες των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγής της HMG-Co (π.χ. αμιεπαστατίνη, ατορβαστατίνη, πρραστατίνη, μεθοτρεξάτη, νταγελινιδη, ρεπαλινιδη, ριραμικίνη), η ταυτόχρονη χρήση περιφλουομιδης 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 Γυναιμότητα, κύηση και γαλουκία:** **Χρήση σε άνδρες:** Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενος στον άνδρα λόγω της αγωγής με περιφλουομιδη θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3). **Εγκυμοσύνη:** Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της περιφλουομιδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η περιφλουομιδη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς αναπλασίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η περιφλουομιδη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισυλληπτικής κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, εφόσον τα επίπεδα συγκέντρωσης της περιφλουομιδης στο πλάσμα είναι πάνω από τα 0,02 mg/l. Στο διάστημα αυτό, οι γυναίκες πρέπει να αυζητούν το θεράποντα ιατρό τυχόν προθέσεις διακοπής ή αλλαγής της μεθόδου αντισυλληπτικής που χρησιμοποιείται. Η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί ότι, σε περίπτωση καθυστέρησης της εμμήνου ρύσης ή οποιασδήποτε

άλλης αιτίας που εγείρει υποψίες εγκυμοσύνης, πρέπει να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμοσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και ο ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την κύηση. Η ταχεία μείωση των επιπέδων τερηφλουονιδίου στο αίμα μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμφάνισης ρύσης, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με τερηφλουονίδη, 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 τερηφλουονιδίου στο πλάσμα αναμένεται να υπερβούν 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 τερηφλουονιδίου στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση τερηφλουονιδίου στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ελάχιστο διάστημα 14 ημερών. Εάν και στις δύο μετρήσεις η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, δεν αναμένεται κίνδυνος για το έμβρυο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέταση δειγμάτων, απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπο του (βλ. παράγραφο 7). **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης:** Μετά τη διακοπή της αγωγής με τερηφλουονίδη: • 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 κολώς ανεκτή, • εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμη κόκκινη ενεργοποιημένου άνθρακα κάθε 12 ώρες για διάστημα 11 ημερών. Ωστόσο, ανεξάρτητα από τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης που θα εφαρμοστεί, θα πρέπει στη συνέχεια να γίνει επιβεβαίωση με δύο χωριστές εξετάσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 14 ημερών, ενώ απαιτείται περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από την πρώτη μέτρηση συγκέντρωσης της ουσίας κάτω των 0,02 mg/l έως τη γονιμοποίηση. Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και η κόκκινη ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόκκινη ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληξης. **Θηλασμός** Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της τερηφλουονιδίου στο γάλα. Η τερηφλουονίδη ανιχνεύεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). **Γονιμότητα:** Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα δεν καταδεικνύουν καμία επίδραση στην γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους, δεν αναμένεται επίδραση στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα. **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Το AUBAGIO δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λερηφλουονίδη, τη μητρική ουσία της τερηφλουονιδίου, 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 μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Συνολικά 2267 ασθενείς εκτέθηκαν στην τερηφλουονίδη (1155 σε τερηφλουονίδη 7 mg και 1112 σε τερηφλουονίδη 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1045 και 1002 ασθενείς στις ομάδες τερηφλουονιδίου 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία μελέτη σύγκρισης με άλλη δραστική ουσία (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με τερηφλουονίδη) που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ). Η τερηφλουονίδη είναι ο κύριος μεταβολίτης της λερηφλουονιδίου. Το προφίλ ασφαλείας της λερηφλουονιδίου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται τερηφλουονίδη σε ασθενείς με ΠΣ. Η συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών βασίστηκε σε 2047 ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που λάμβαναν τερηφλουονίδη μία φορά ημερησίως. Εντός αυτού του πληθυσμού ασφαλείας, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τερηφλουονίδη ήταν οι εξής: πονοκέφαλος, διάρροια, αυξημένα τιμές ALT, ναυτία και άλγεκκία. Γενικά, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η ναυτία και η άλγεκκία ήταν ήπιες έως μέτριες μορφές, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής. **Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBAGIO σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ως προς την τερηφλουονίδη 7 mg ή 14 mg σε ≥1% υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότερες οριστικά σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥1/10) • συχνές (≥1/100 έως <1/10) • όχι συχνές (≥1/1000 έως <1/100) • σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) • πολύ σπάνιες (<1/10.000) • μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τη διαθέσιμη δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασώψεις	Συχνές: Γρίπη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Παραρρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτιδα, Στοματικός έρπης, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών Μη γνωστές: Σοβαρές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της σφημιασίας ^a
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές: Ουδετεροπενία ^b , Αναιμία Όχι συχνές: Ήπια μορφή θρομβοπενία (αιμοπεταλία <100 G/l)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές: Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις Μη γνωστές: Αντιδράσεις υπερευθαισθησίας (άμεση ή όψιμη) συμπεριλαμβανομένων της αναφυλαξίας και του αγγειοödηματος
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές: Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία Συχνές: Παραισθησία, Ισχιαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα Όχι συχνές: Υπεραισθησία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές: Υπέρταση ^b Μη γνωστές: Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές: Διάρροια, Ναυτία Συχνές: Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδονταλγία Μη γνωστές: Παγκρεατίτιδα, Στοματίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές: Αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ^b Συχνές: Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT) ^b , Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ^b Μη γνωστές: Οξεία ηπατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές: Αλωπεκία Συχνές: Εξάνθημα, Ακμή Μη γνωστές: Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^c Διαταραχές ονύχων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές: Πολυουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές: Μηνορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές: Άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές: Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροφίλων ^d , Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων ^d , Αύξηση της κρεατινοφωφορικίνης αίματος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές: Μετατραυματικός πόνος

a: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω με (βλ. παράγραφο 4.4)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Αλωπεκία: Η αλωπεκία αναφέρθηκε ως λέπνωση των τριχών, μειωμένη πυκνότητα της τριχοφυΐας, απώλεια μαλλιών, ακινητοποιημένη ή όχι με την αλλαγή της φέφης των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τερηφλουονίδη 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφθηκαν ως διάχυτες ή γενικευμένες σε ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης απώλεια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες και υποχώρησαν στους 121 από τους 139 (87,1%) ασθενείς που αντιμετώπιζαν με τερηφλουονίδη 14 mg. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω αλωπεκίας ήταν 1,3% στην ομάδα τερηφλουονιδίου 14 mg, έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. **Επίδραση στο ήπαρ:** Από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες προέκυψαν τα εξής:

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

	εικονικό φάρμακο (N=997)	Τεπιφλουμιδίνη 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 TBLIU >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Ηνικές αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τεπιφλουμιδίνη 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 κυμάνθηκε από μήνες έως και χρόνια. **Επιδόσεις στην αρτηριακή πίεση:** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες τεκμηριώθηκαν τα εξής: • η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >140 mmHg στο 19,9% των ασθενών που λάμβαναν τεπιφλουμιδίνη 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 τεπιφλουμιδίνη 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 τεπιφλουμιδίνη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 13,6% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. **Λοιμώξεις:** Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σφαιρών λοιμώξεων με την τεπιφλουμιδίνη 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνθέσαν στο 0,2% της κάθε ομάδας. Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανόμενες της σηψαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. **Αιματολογικές επιδόσεις:** Μια μέση μείωση που επηρέαζε τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το AUBAGIO, 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 (μικρότερο από 15% μείωση από την έναρξη). Η επίδραση στον αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC) (<2%) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (<10%) ήταν λιγότερο εκδόνη. **Περιφερική νευροπάθεια:** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τεπιφλουμιδίνη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγωγιμότητας νεύρου, ήταν 1,9% (17 από τους 898 ασθενείς) στην ομάδα τεπιφλουμιδίνης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς σε 905 ασθενείς) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τεπιφλουμιδίνης 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς. **Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβανόμενα κύστεις και πολύποδες):** Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τεπιφλουμιδίνη 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 (επιδόσεις κατηγορίας). **Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις:** Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις στην τεπιφλουμιδίνη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επίρρηπη τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενεργείες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +302132040380/337, Φαξ: +302106549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> • **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: +35722608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδόσολογία: Συμπτώματα:** Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδόσολογία ή τη δηλητηρίαση από τεπιφλουμιδίνη σε ανθρώπους. Τεπιφλουμιδίνη 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμφωνούσαν με το προφίλ ασφάλειας της τεπιφλουμιδίνης σε ασθενείς με ΠΣ. **Αντιμετώπιση:** Σε περίπτωση οξείας υπερδόσολογίας ή τοξικότητας, συνιστάται η χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργηποιημένου άνθρακα για την επιτάχυνση της αποβολής. Η συνιστώμενη διαδικασία απομάκρυνσης είναι η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι καλώς ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση

χολεστυραμίνης 4 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, όταν η χολεστυραμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργηποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Επιπλέον, η χολεστυραμίνη ή ο ενεργηποιημένος άνθρακας δεν χρειάζεται απαραίτητα να χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες, εάν απαιτείται κάτι τέτοιο για λόγους ανочки (βλ. παράγραφο 5.2). **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA31 Μηνιασμός δράσης: Η τεπιφλουμιδίνη είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διυδροορική αφιδρογόνηση (DHQ-DH), που απαιτείται για τη de novo σύνθεση της πυριμιδίνης. Ως συνέπεια, η τεπιφλουμιδίνη μειώνει τον πολλαπλασιασμό των διαιρούμενων κυττάρων που χρειάζονται τη de novo σύνθεση της πυριμιδίνης για να επεκταθούν. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η τεπιφλουμιδίνη ασκεί τη θεραπευτική της δράση στην ΠΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά διαμεσολαβείται από ένα μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων. **Φαρμακοδυναμικές επιδόσεις:** **Ανοσοποιητικό σύστημα:** Επιδόσεις στον αριθμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού στο αίμα: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η τεπιφλουμιδίνη 14 mg μία φορά την ημέρα οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του 0,3 x 109/l, η οποία σημειώθηκε κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής και τα επίπεδα αυτά διατηρήθηκαν μέχρι το τέλος της αγωγής. **Δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTc:** Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ενδελεχική μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η τεπιφλουμιδίνη σε μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάσταση δεν έδειξε δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μέση διαφορά μεταξύ τεπιφλουμιδίνης και εικονικού φαρμάκου μετά από χρονική αντιστοιχία ήταν 3,45 ms, με το ανώτατο όριο του 90% CI να βρίσκεται στα 6,45 ms. **Επίδραση επί λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων:** Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μια κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τεπιφλουμιδίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του φωσφορού ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα τεπιφλουμιδίνης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι επιδόσεις αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με την αύξηση στη νεφρική σωληναριακή απέκκριση και δεν σχετίζονται με μεταβολές στη λειτουργία της σπειραματικής διήθησης. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:** Η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO καταδείχθηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEMSO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άσπες ημερήσιες δόσεις τεπιφλουμιδίνης 7 mg και 14 mg σε ασθενείς με ΥΠΣ. Συνολικά 1088 ασθενείς με ΥΠΣ ταξινομήθηκαν στη μελέτη TEMSO να λάβουν 7 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) τεπιφλουμιδίνης ή εικονικού φαρμάκου (n= 363) για διάστημα 108 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένο διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσίασαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδο τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,5 στη Διευρυσμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (91,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (4,7%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (3,9%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4 με 36,2% των ασθενών να έχουν βλάβες που προλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την έναρξη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50; 249 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την 1η αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπευτική τροποποίηση της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά 1169 ασθενείς με ΥΠΣ ταξινομήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) τεπιφλουμιδίνης ή εικονικού φαρμάκου (n= 389) για μεταβλητό διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την ταξινόηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], παρουσίασαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδο τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,5 στη Διευρυσμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (97,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (0,8%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (1,7%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4. Βλάβες που προλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την αρχική αξιολόγηση: χωρίς δεδομένα. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50; 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 θεραπευτική τροποποίηση 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)

N	Μελέτη TEMSO		Μελέτη TOWER	
	Τεριφλουνομιδί 14 mg	Εικονικό φάρμακο	Τεριφλουνομιδί 14 mg	Εικονικό φάρμακο
	358	363	370	388
Κλινικές Εκβάσεις				
Επαισιολογημένο ποσοστό υποτροπιών	0,37	0,54	0,32	0,50
Διαφορά κινδύνου (CI _{95%})	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Ελεύθεροι υποτροπιών	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
εβδομάδα 108				
Λόγος κινδύνου (CI _{95%})	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3μηνη Διατρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
εβδομάδα 108				
Λόγος κινδύνου (CI _{95%})	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6μηνη Διατρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
εβδομάδα 108				
Λόγος κινδύνου (CI _{95%})	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Τελικά σημεία MRI				
Μεταβολή στο BOD	0,72	2,21		
εβδομάδα 108¹⁾				
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο		67%***		
Μέσος Αριθμός βλαβών που προλαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	1,18	Δεν μετρήθηκε	
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI _{95%})	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Αριθμός μοναδικών ενεργών βλαβών/απεικόνιση	0,75	2,46		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI _{95%})	69%, (59% ' 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο

(1) BOD: φορτίο νόσου: συνολικός όγκος βλαβών (υπόπυκνες στις T2 και T1) σε ml

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου: Παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές και το χρόνο έως την 3μηνη διατρούμενη εξέλιξη της αναπηρίας σε μια υποομάδα ασθενών στην TEMSO (n=127) με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες βλάβες που προλαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εγκεφάλου. Δεν πραγματοποιήθηκε παρόμοια ανάλυση υποομάδας στην TOWER αφού δεν ελιφθσαν δεδομένα MRI. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε ένα πλήρες και επαρκές σχήμα (κανονικά τουλάχιστον ένα έτος αγωγής) υπερτροφής β, έχοντας τουλάχιστον μία υποτροπή το προηγούμενο έτος ενώ ήταν σε θεραπεία και τουλάχιστον 9 υπόπυκνες βλάβες στις T2 σε MRI κρανίου ή τουλάχιστον 1 βλάβη που προλαμβάνει γαδολίνιο ή ασθενείς που έχουν ένα μη μεταβληθέν ή αυξημένο ποσοστό υποτροπιών το προηγούμενο έτος όπως συγκρίνονται με τα προηγούμενα 2 έτη. Η μελέτη TOPIC ήταν μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολογούσε τις δόσεις ημερήσιες δόσεις τεριφλουνομιδής 7 mg και 14 mg για τις 48 και 108 εβδομάδες σε ασθενείς με ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο απομειλίωσης (μέσος όρος ηλικίας 32,1 έτη). Το πρώτους καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ενός δεύτερου κλινικού επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) τεριφλουνομιδής 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 τεριφλουνομιδής 14 mg (πλήκιο κινδύνου: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης TOPIC επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομιδής στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) (περιλαμβανομένης και της αρχικής RRMS με πρώτο κλινικό απομειλιωτικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο). Η αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομιδής συγκρίθηκε με αυτή της υποδόριας υπερτροφής β-1α (στη συνιστώμενη δόση των 44 mg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 τυχαιοποιημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENERE) με ελκυστική διάρκεια αγωγής 48 εβδομάδων (μέση διάρκεια 114 εβδομάδες). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, όποιο από τα δύο προηγείται χρονικά) ήταν το πρώτο τελικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τεριφλουνομιδής 14 mg ήταν 22 από τους 111 (19,8%), με απίες να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (10,8%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (3,6%), άλλος λόγος (4,5%) και εγκατάλειψης της θεραπείας (0,9%). Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα υπερτροφής β1α ήταν 30 από τους 104 (28,8%), με τις απίες να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες (21,2%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (1,9%), άλλος λόγος (4,8%) και χαμηλή συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο (1%). Η τεριφλουνομιδί 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την υπερτροφή β1α ως προς το πρώτο τελικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών με αποτυχία αγωγής στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (τεριφλουνομιδί 14 mg έναντι υπερτροφής β-1α, p=0,595). Παιδιατρικός πληθυσμός Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει επαλήθευση από την υποχρέωση

υποβόλης 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). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβόλης των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πολλαπλή σκλήρυνση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Απορρόφηση:** Ο διάμεσος χρόνος είναι την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενα από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομιδής, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%). Η τροφή δεν έχει κλινικές σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομιδής. Σύμφωνα με τις μετρές προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που υπολογίστηκαν από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΠΣ, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης προηγείται αργά (πλήδη περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης) και ο εκτιμώμενος λόγος άθροισης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον. **Κατανόηση:** Η τεριφλουνομιδί δεμευεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκωματίνη και καταναέμεται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l μετά από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Οστόσο, αυτό αποτελεί πιθανότητα υποεκτίμηση, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκταμίωση κατανομή στα όργανα αρουραίων. **Βιομετασχηματισμός:** Η τεριφλουνομιδί μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομιδής είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξειδωτική. Οι δευτερεύουσες οδοί είναι η οξειδωτική, η N-ακετυλίωση και η αύξηση με βελικά. **Αποβολή:** Η τεριφλουνομιδί αποκρυσταλλώνεται στη γαστρεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως άμεταβλητο φαρμακευτικό προϊόν και πιθανότατα με άμεση έκκριση. Η τεριφλουνομιδί είναι ένα υπόσπασμα του μεταφορέα εκκράσης BCRP, ο οποίος πιθανόν να συμβάλλει στην άμεση έκκριση. Σε διάστημα 21 ημερών, το 60,1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα (37,5%) και τα ούρα (22,6%). Μετά τ η διαδικασία τακτικής απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένων πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της τεριφλουνομιδής σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΠΣ, η δόσηση τιμή 11/22 ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Μετά από εφάραξ ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική κάρηση της τεριφλουνομιδής είναι 30,5 mg/h. **Διαδικασία τακτικής απομάκρυνσης: Χολεστυραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας:** Η αποβολή της τεριφλουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομιδής που μετρήθηκαν στο πλάσιο μια διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επίταχυνση της απομάκρυνσης της τεριφλουνομιδής με 8 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου

άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με περιφλουονιδή, κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επίτευξη της απομάκρυνσης της περιφλουονιδής, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκεκριμένων περιφλουονιδών στο πλάσμα και με τη χολεστυραμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της περιφλουονιδής και τη χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκέντρωση περιφλουονιδών στο πλάσμα μειώθηκε κατά 52% στο τέλος της ημέρας 1, κατά 91% στο τέλος της ημέρας 3, κατά 99,2% στο τέλος της ημέρας 7 και κατά 99,9% με την ολοκλήρωση της ημέρας 11. Η επιλογή μεταξύ των 3 διαδικασιών αποβολής εξαρτάται από τον ανακτό του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζεται απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται η ταχεία μείωση των συγκεκριμένων περιφλουονιδών στο πλάσμα). **Προμεικτώματα/μη γραμμικότητα:** Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση περιφλουονιδής 7 έως 14 mg. **Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών:** *Φύλο, Ηλικιωμένοι, Παιδιατρικοί ασθενείς:* Ορισμένες πηγές ενδογενούς μεταβλητότητας αναγνωρίστηκαν σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΠΣ βάσει της ανάλυσης PopPK: ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, φυλή και επίπεδα λευκοματίνης και χολερυθρίνης. Εντούτοις, η επίδραση αυτών των παραγόντων παραμένει περιορισμένη (≤31%). *Ηπατική δυσλειτουργία:* Η ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της περιφλουονιδής. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η περιφλουονιδή αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3). *Νεφρική δυσλειτουργία:* Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της περιφλουονιδής. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση περιφλουονιδής σε ποπτικούς, αρουραίους και σκύλους για διάστημα 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα, έδειξε ότι η τοξικότητα εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των οστών, στα λεμφοειδή όργανα, στη στοματική κοιλότητα/γαστρεντερική οδό, στα αναπαραγωγικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης στα ερυθροκύτταρα. Αναιμία, μείζονοι αριθμοί αιμοπεταλίων και επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκοπενία, λεμφοπενία και δευτερογενείς λοιμώξεις, συσχετίστηκαν με τις επιδράσεις στο μυελό των οστών *tl*/ και στα λεμφοειδή όργανα. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις αντανακλούν τον βασικό τρόπο δράσης της ουσίας (αναστολή των διαιρούμενων κυττάρων). Τα ζώα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον άνθρωπο στη φαρμακολογία, επομένως και στην τοξικότητα της περιφλουονιδής. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο. Η περιφλουονιδή δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* θεωρήθηκε έμμεση επίδραση οφειλόμενη στην ανομοιογένεια της δεξαμενής νουκλεοτιδίων που προκύπτει από τη φαρμακολογία της αναστολής της DHO-DH. Ο ελάσσω μεταβολίτης ΤFMA (4-τριφθορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε μεταλλαξιογένεση και κλαστογένεση *in vitro* αλλά όχι *in vivo*. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποπτικούς. 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 δυσπλασίες 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 εμπίπτουν 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 γαλουκία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης 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 του στόματος. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** **Πυρήνας διακίου:** λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένου νατρίου (τύπου Α), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μαγνήσιο στεατικό. **Επικάλυψη διακίου:** υδρομελλόζη, πτανίου διοξειδίο (E171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, λάκα αργιούχου ινδοκαρμίνιο (E132). **6.2 Ασυμβατότητες:** Ενε εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Κυψέλες από Πολυαμιδίο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία) και συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία. Κάθε καρτέλα είναι τοποθετημένη σε προστατευτικό περλίωμα. Διάτρητες κυψέλες, μονάδων δόσης από Πολυαμιδίο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο, σε κουτιά που περιέχουν 10x1

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε ακραποιοποιητό φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΔΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Γαλλία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΔΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** • EU/1/13/838/001 • EU/1/13/838/002 • EU/1/13/838/00 • EU/1/13/838/004 • EU/1/13/838/005 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΔΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Μαΐου 2018 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 28/05/2018. Νοσοκομειακή τιμή 608,93€. Λιανική τιμή 768,15€. Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Ανασφάριστε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα φάρμακα. Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

GGZR.MS.18.11.0067

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγιοεινομικής περιθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: LEMTRADA 12 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12 mg αλεμτζουμάμπης σε 1,2 ml (10 mg/ml). Η αλεμτζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντισώμα που παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε εναιώρημα καλλιέργειας, κυττάρων θηλαστικού (Ισθμικής Κινεζικής Κριτσού) μέσα σε θρεπτικό υλικό. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ισοθερμοσταμένο πυκνό διάλυμα). Διασάει, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό διάλυμα με pH 7,0 - 7,4. **4. ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΕΙΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το LEMTRADA ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διάλειπια πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ενεργή νόσο που ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά κριτήρια (βλ. παράγραφοι 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η αγωγή με LEMTRADA πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από νευρολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ΠΣ. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι οι ειδικευμένοι ιατροί και ο εξοπλισμός που απαιτούνται για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα των αυτόνομων παθήσεων και λοιμώξεων. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αντιδράσεων υπερευαίσθησας ή/και αναφυλακτικών αντιδράσεων. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζουν θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του LEMTRADA (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης). **Δοσολογία:** Η συνιστάμενη δόση του LEMTRADA είναι 12 mg/ημέρα, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε 2 αρχικές συνεδρίες και μέχρι 2 επιπρόσθετες εφόσον χρειάζεται. **Αρχική αγωγή με 2 συνεδρίες:** • Πρώτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 60 mg) • Δεύτερη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), χορηγούμενη 12 μήνες μετά την πρώτη συνεδρία. **Έως και δύο επιπρόσθετες συνεδρίες** **κατ' επανάληψη μπορούν να εξετασθούν (βλ. παράγραφο 5.1).** • Τρίτη ή τέταρτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), χορηγούμενη τουλάχιστον 12 μήνες μετά την προηγούμενη συνεδρία σε ασθενείς με ενεργότητα της ΠΣ, που ορίζεται μέσω κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών (βλ. παράγραφο 5.1). Δόσεις που έχουν παραλειφθεί δεν θα πρέπει να χορηγούνται τον ίδιο ημέρα με άλλη προγραμματισμένη δόση.

Παρακολούθηση ασθενών: Η θεραπεία συνίσταται ως μια αρχική αγωγή 2 συνεδριών και μέχρι 2 επιπρόσθετες εφόσον χρειάζεται (βλ. δοσολογία) με παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών από την έναρξη της πρώτης συνεδρίας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση της δεύτερης συνεδρίας. Στην περίπτωση χορήγησης επιπλέον τρίτης ή τέταρτης συνεδρίας, απαιτείται συνέχεια της παρακολούθησης της ασφάλειας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). **Προβλεπόμενη:** Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προβλεπόμενη με κορτικοστεροειδή αμέσως πριν από τη χορήγηση του LEMTRADA σε καθεμία από τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική αγωγή με 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης για τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας με LEMTRADA. Προκαταρκτική λήψη αντιισταμινικών και/ή αντινευρικών πριν τη χορήγηση του LEMTRADA, μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο. Πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς από τον στόματο προφυλακτική αγωγή κατά της λοίμωξης από έρπητα η οποία να ξεκινά από την πρώτη ημέρα κάθε συνεδρίας και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. επίσης τον ενότητα «Λοιμώξεις» στην παράγραφο 4.4). Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν σε ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή άλλη ισοδύναμη αγωγή. **Ηλεκτιογράμματα:** Οι κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν ασθενείς άνω των 61 ετών. Δεν έχει διαπιστωθεί εάν ο πληθυσμός αυτός ανταποκρίνεται διαφορετικά απ' ό,τι οι νεότεροι ασθενείς. **Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία:** Το LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικές πληθυσμίες:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε παιδιά με ΠΣ ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αλεμτζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Το LEMTRADA πρέπει να αραιωθεί πριν την έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 4 ώρων. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Λοιμωξη από τον ή ανθρώπινου ανοσοεπιπάρκεια (HIV). Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη έως την αποδρομή. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το LEMTRADA δεν ενδείκνυται για ασθενείς με μη ενεργό νόσο ή για εκείνους που είναι σταθεροποιημένοι με τον τρέχουσα θεραπεία. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζουν θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός

Ασθενούς. Πριν την αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και τα οφέλη, καθώς και για την ανάγκη δέσμευσής τους σε παρακολούθηση από την έναρξη της αγωγής μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση της δεύτερης συνεδρίας με LEMTRADA. Στην περίπτωση χορήγησης επιπλέον συνεδρίας, απαιτείται συνέχεια της παρακολούθησης της ασφάλειας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση. **Αυτοαναιμία:** Η αγωγή ενδέχεται να οδηγήσει στη δημιουργία αυτοαντισωμάτων και να αυξήσει τον κίνδυνο αυτόνομων παθήσεων, όπως η αυτόνοση θρομβοκυτταρική πορφύρα (ITP), οι θυρεοειδικές διαταραχές ή, σπάνια, κάποιες νεφροπάθειες (π.χ., νόσος κατά της βασικής μεμβράνης του σπερμάτος). Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενες αυτόνομες παθήσεις εκτός της ΠΣ, παρότι τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει επίδειξη των προϋπαρχόντων αυτόνομων παθήσεων μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. **Αυτόνοση θρομβοκυτταρική πορφύρα (ITP):** Σοβαρά συμβλήματα ITP έχουν παρατηρηθεί σε 12 (1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ΠΣ [αντισώματα σε εμποτισμένο ποσοστό 4,7 συμβάντα/1.000 έτη-ασθενών]. Έχουν παρατηρηθεί 12 επιπλέον σοβαρά συμβλήματα ITP σε διάμεσο περίοδο παρακολούθησης 6,1 έτων [μέγιστη διάρκεια 12 έτη] [αθροιστικό εμποτισμένο ποσοστό 2,8 συμβάντα/1.000 έτη-ασθενών]. Ένας ασθενής ανέπτυξε ITP που παρέμεινε αδιάγνωστο πριν τη εφαρμογή των απαιτήσεων για μνισία αιματολογική παρακολούθηση και απεινώσεως από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Σε 79,5% των περιπτώσεων η εκδήλωση της ITP παρατηρήθηκε κατά κανόνα στα 4 πρώτα έτη μετά από την πρώτη έγχυση. Πάντως σε κάποιες περιπτώσεις η ITP εκδηλώθηκε έτη αργότερα. Τα συμπτώματα της ITP μπορούν να περιλαμβάνουν [χωρίς να περιορίζονται σε] εύκολη δημιουργία μώλωπα, αιτώσεις, αυτόματη βλεννογονοδερματική αιμορραγία [π.χ. επίτοξη, απέκτιση] και εμμηνορροια εντονότερη από το κανονικό ή ακανόνιστη. Η αμύση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη νόσου anti-GBM (βλ. παρακάτω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θυμίζεται στον ασθενή ότι θα πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεσα ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι και 48 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτή την χρονική περίοδο, εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται βάσει των κλινικών ευρημάτων που υποδηλώνονται. Εάν υπάρχουν υποψίες για ITP, πρέπει να γίνεται αμέσως γενική εξέταση αίματος. Εάν επιβεβαιωθεί η εκδήλωση ITP, θα πρέπει να ξεκινάσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την άμεση παραμολή σε ειδικό ιατρό. Στοιχεία από κλινικές δοκιμές στην ΠΣ έχουν δείξει ότι η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις αιματολογικής παρακολούθησης και η εκπαίδευση σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της ITP έχουν οδηγήσει στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ITP, με τα περισσότερα περιστατικά να ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανάληψη της αγωγής με LEMTRADA μετά από την εκδήλωση ITP είναι άγνωστος. **Νεφροπάθειες:** Νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπερμάτος [anti-GBM], παρατηρήθηκαν σε 6 (0,4%) ασθενείς σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ σε διάμεσο περίοδο παρακολούθησης 6,1 έτων [μέγιστη διάρκεια 12 έτη] και γενικά εκδηλώθηκαν εντός 39 μηνών μετά από την τελευταία χορήγηση του LEMTRADA. Στις κλινικές δοκιμές υπήρξαν 2 περιπτώσεις νόσου anti-GBM. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν σοβαρές, αναγνωρίστηκαν έγκαιρα μέσω κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης και οδήγησαν σε βητική έκβαση μετά από θεραπευτική αγωγή. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφροπάθειας ενδέχεται να περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, αιματουρία ή/και πρωτεϊνουρία. Αν και δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές, κυψελιδική αιμορραγία που εκδηλώνεται ως αμύση ενδέχεται να εμφανιστεί με τη νόσο anti-GBM. Η αμύση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη ITP (βλ. παραπάνω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στον ασθενή ότι πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που ενδέχεται να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεσα ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Η νόσος anti-GBM ενδέχεται να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια που χρείζει αμοκάθαρσης ή/και μεταμόσχευσης αν δεν αντιμετωπιστεί γρήγορα, ενώ μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή αν δεν αντιμετωπιστεί καθόλου. Πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Πρέπει να γίνεται ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση πριν την έναρξη και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Η παρατήρηση κλινικών σημαντικών αλλαγών σε σχέση με τις τιμές αναφοράς στα επίπεδα κρεατινίνης ορού, η ανεξήγητη αιματουρία ή/και η πρωτεϊνουρία πρέπει να οδηγούν σε περαιτέρω αξιολόγηση για νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης παραμολήσεως σε ειδικό ιατρό. Η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των νεφροπαθειών ενδέχεται

ται να μειώσουν τον κίνδυνο θύσεων έκβασης. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, πρέπει να γίνεται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανάληψη της θεραπείας με LEMTRADA μετά από εκδήλωση νεφροπάθειας είναι άγνωστος. **Θυροειδικές διαταραχές:** Ενδοκρινικές διαταραχές του θυροειδούς, συμπεριλαμβανομένων των αυτόνομων θυροειδικών διαταραχών, παρατηρήθηκαν στο 36,8% των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 6,1 έτη (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA. Η επίπτωση συμβαμάτων από τον θυροειδή ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ιστορικό ιστορικό θυροειδικών διαταραχών τόσο στην ομάδα αγωγής με LEMTRADA όσο και στην ομάδα αγωγής με ιντερφερόνη Β-1a (IFNB 1a). Σε ασθενείς με εξελισσόμενες θυροειδικές διαταραχές, το LEMTRADA πρέπει να χορηγείται εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τους πιθανούς κινδύνους. Οι αυτόνομες θυροειδικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν υπερθυροειδισμό ή υποθυροειδισμό. Το περισσότερο συμβάματα ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας. Σοβαρά ενδοκρινικά συμβάματα εκδήλωθηκαν στο 4,4% των ασθενών, ενώ η νόσος Basedow (γνωστή και ως νόσος του Graves), ο υπερθυροειδισμός, ο υποθυροειδισμός, η αυτόνομη θυροειδοπάθεια και η βρογχοκήλη εκδήλωθηκαν σε περισσότερους από έναν ασθενείς. Τα περισσότερα συμβάματα από τον θυροειδή αντιμετωπίστηκαν με συμβατική ιατρική θεραπεία, ωστόσο, κάποιοι ασθενείς χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση. Σε κλινικές δοκιμές, στους ασθενείς που ανέπτυξαν συμβάματα από τον θυροειδή, επιτράπηκε να λάβουν ξανά θεραπεία με LEMTRADA. Αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη, οι ασθενείς που έλαβαν ξανά θεραπεία, γενικά, δεν εκδήλωσαν επιδείνωση της σοβαρότητας των θυροειδικών διαταραχών. Η περαιτέρω θεραπεία με LEMTRADA θα πρέπει να εξετάζεται, ανά περίπτωση, αφού ληφθεί υπόψη η κλινική κατάσταση που συγκεκριμένου ασθενούς. Θα πρέπει να γίνεται εξετάσεις της λειτουργίας του θυροειδούς, όπως μέτρηση των επιπέδων θυροειδοτρόπου ορμόνης, πριν από την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, θα πρέπει να γίνεται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν θυροειδική δυσλειτουργία. Η νόσος του θυροειδούς συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για γυναικές, οι οποίες είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6). Σε κλινικές δοκιμές, το 74% των ασθενών που ήταν θετικοί στα αντισώματα έναντι της θυροειδικής υπεροξειδάσης [anti-TPO] πριν την αγωγή εκδήλωσαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τον θυροειδή σε σύγκριση με το 38% των ασθενών που ήταν αρνητικοί πριν την αγωγή. Η συντριπτική πλειοψηφία (περίπου 80%) των ασθενών που εκδήλωσαν σύμβαμα από τον θυροειδή μετά την αγωγή ήταν αρνητικοί στη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO. Συνεπώς, ανεξάρτητα από την κατάσταση των αντισωμάτων anti-TPO πριν από την αγωγή, οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητη ενέργεια από τον θυροειδή και πρέπει να κάνουν περιοδικά όλες τις εξετάσεις, όπως περιγράφεται παραπάνω. **Κυταροπενίες:** Πιθανολογούμενες αυτόνομες κυταροπενίες, όπως ουδεροπενία, αιμολιτική αναιμία και πανκυταροπενία, δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Τα αποτελέσματα της γενικής εξέτασης αίματος (βλ. παραπάνω στην ενότητα περί ITP) πρέπει να χρησιμοποιούνται για να παρακολουθούνται οι ασθενείς για κυταροπενία. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία κυταροπενίας, θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την παραπομπή σε ειδικό ιατρό. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (AZE):** Στις κλινικές δοκιμές, ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (AZE) ορίστηκε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδήλωθηκε κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την έγχυση του LEMTRADA. Οι περισσότερες από αυτές ενδέχεται να οφείλονται στην έκλυση κυταροκινών κατά την έγχυση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, εκδήλωσαν ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας AZE κατά τη διάρκεια ή/και μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση του LEMTRADA 12 mg. Η επίπτωση των AZE ήταν υψηλότερη στη συνδερίδα 1 σε σύγκριση με τις επόμενες συνδερίδες. Με βάση όλες τις διαθέσιμες περιόδους παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν επιπλέον συνδερίδες, οι πιο συχνές AZE περιλαμβάνονται κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρετός, ναυτία, κνίδωση, κνησμός, άπνοια, ρίγη, εξάψη, κόπωση, δύσπνοια, δυσοαεσία, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο εξάνθημα, ταχυκαρδία, βροδοκαρδία, δυσπεψία, ζάλη και άλγος. Σοβαρές αντιδράσεις εκδήλωθηκαν στο 3% των ασθενών και περιλάμβαναν περιπτώσεις κεφαλαλγίας, πυρετός, κνίδωση, ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή, ναυτία, θωρακική δυσφορία και υπόταση. Οι κλινικές εκδηλώσεις αναφύλαξης ενδέχεται να μοιάζουν με τις κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά τείνουν να είναι πιο σοβαρές ή ενδοχόμενες απειλητικές για τη ζωή. Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που αποδίδονται σε αναφύλαξη, σε αντίθεση με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, προκειμένου οι επιδράσεις από τις αντιδράσεις στην έγχυση να είναι πιο ήπιες (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότεροι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έλαβαν αντιισταμινικά ή/και αντιπυρετικά πριν από τουλάχιστον μία έγχυση LEMTRADA. AZE ενδέχεται να εκδηλωθούν παρά την προκαταρκτική αγωγή. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν αντιδράσεις στην έγχυση, κατά τη διάρκεια και για 2 ώρες μετά την έγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθεί AZE, θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Εάν η έγχυση δεν είναι καλώς ανεκτή, η διάρκεια της μπορεί να παραταθεί. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις σοβαρής μορφής στην έγ-

χυση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της ενδοφλέβιας έγχυσης. Στις κλινικές δοκιμές, η αναφύλαξη ή οι σοβαρές αντιδράσεις που επέβαλαν τη διακοπή της αγωγής ήταν πολύ σπάνιες. Οι Ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιολογικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αναφύλαξης ή σοβαρών αντιδράσεων. **Λοιμώξεις:** Λοιμώξεις εκδήλωθηκαν στο 71% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με LEMTRADA 12 mg έναντι του 53% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη Β-1a (IFNB 1a) υποδορίως (44 μg 3 φορές εβδομαδιαίως) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ με διάρκεια έως και 2 έτη και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας. Οι λοιμώξεις που εκδήλωθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA απ' ό,τι στους ασθενείς υπό IFNB 1a περιλάμβαναν ρινοφαρυγγίτιδα, ουρολοιμώξη, λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κολπίτιδα, στοματικό έρπητα, γρίπη και βρογχίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εκδήλωθηκαν στο 2,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA συγκρινόμενο με 1% των ασθενών που έλαβαν IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του LEMTRADA περιλάμβαναν: ακαθολοιοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, έρπητα ζωστήρα και οδοντικές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είχαν κατά κανόνα τη συνήθη διάρκεια και υποχώρησαν μετά από συμβατική ιατρική αγωγή. Το θρομβιστικό επεισοπιαιμένο ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,99 σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA, σε σύγκριση με 1,27 σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Σοβαρές λοιμώξεις από ιο ανεμοβλογιά-ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς ανεμοβλογιάς και της επανενηγοποίησης του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, εκδήλωθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA 12 mg (0,4% στις κλινικές δοκιμές συγκριτικά με την IFNB-1a (0%). Έχει αναφερθεί τραχηλική λοιμώξη από τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου (HPV), συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας του τραχήλου, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg (2%). Συνιστάται επίσης προσημοματικός έλεγχος για τον HPV στις θηλές ασθενείς. Έχει αναφερθεί ψωμιάσιος στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA και IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ενεργή και λανθάνουσα ψωμιάσιος αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA, με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές ενδημικής της νόσου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τόσο για ενεργό, όσο και για ανενεργό («λανθάνουσα») λοιμώξη ψωμιάσιος, όπως ορίζουν οι κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες. Λατινική/μουντζιπάδα από λατινική έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA, γενικά εντός ενός μηνός από την έγχυση LEMTRADA. Για να μειωθεί ο κίνδυνος λοιμώξεων, οι ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση ωμών ή μη επεξεργασμένων μαγειρεμένων κρέατων, τα μαλακά τυριά και τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα δύο εβδομάδες πριν, κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την έγχυση του LEMTRADA. Επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις, ιδίως καντιντίαση του στόματος και κοιλιακή καντιντίαση, εκδήλωθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (112% απ' ό,τι στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με IFNB 1a (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Έχει αναφερθεί πνευμονιτίδα σε ασθενείς που έλαβαν έγχυσης LEMTRADA. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός του πρώτου μήνα μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν συμπτώματα πνευμονιτίδας, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, βήχα, συριγμό, άλγος ή αίσθημα σφύριξης στον θώρακα και αιμόπτυση. Η έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA θα πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοιμώξη έως την αποδοχή. Στους ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον Ιατρό. Η προφυλακτική αγωγή με κάσιον από του στόματος παράγοντα κατά του έρπητα θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ημέρα της αγωγής με LEMTRADA και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από κάθε συνδερίδα. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΣ ταυτόχρονα με ή μετά από αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του LEMTRADA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδοχόμενες ανοσοστατικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η ταυτόχρονη χρήση του LEMTRADA με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκαταστολής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση του LEMTRADA με την επανενηγοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) ή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς οι ασθενείς με ενδείξεις ενεργής ή χρόνιας λοίμωξης αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προσημοματικού έλεγχου των ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, εάν απαιτείται προοδική κατά τη συνταγογράφηση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς του HBV ή/και του HCV, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο μη-αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης σχετιζόμενης με πιθανή επανενηγοποίηση του ιού ως συνέπεια της προϋπάρχουσας κατάστασης τους. **Κακοήθεια:** Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προσοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή/και εξελισσόμενη κακοήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο το LEMTRADA

φέρει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θυρεοειδικών κακοηθειών, αφού η θυρεοειδική αυτονομία ενδέχεται να αποτελεί η ίδια παράγοντα κίνδυνο για κακοήθειες του θυρεοειδούς. Αντισύλληψη: Μεταφορά δι-αμέσου του πλακούντα και δυναμική φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε ποπτικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.6). Εμβόλια: Συνιστάται οι ασθενείς να έχουν ολοκληρωθεί τις κατά τύπου υποχρεώσεις ανοσοποίησης τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με το LEMTRADA. Η δυναμότητα άμυνας ανοσολογικής από-νωσης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ιούς μετά από μια συνεδρία με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνεπώς αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνεδρία LEMTRADA. Εξετάσεις ανοτιωμάτων / εμβολιασμός κατά το ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα: Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, προτού ξεκινήσουν μια συνεδρία με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς εμβολιασμό έναντι του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) πρέπει να εξεταστούν για την παρουσία αντισωμάτων κατά το VZV. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού των άνωθεντων για αντισώματα ασθενών έναντι του VZV πριν την έναρξη αγωγής με LEMTRADA. Προκειμένου να φθάσει στην πλήρη δραστηριότητα το εμβολιασμός κατά το VZV, αναβάλλεται την αγωγή με LEMTRADA με 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συστιωμένες εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών: Εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε περιοδικά διαστήματα έως 48 μήνες μετά από την τελευταία συνεδρία με LEMTRADA προκειμένου να παρακολουθούνται οι ασθενείς για πρώ-ια σημεία αυτοάνοσης νόσου: • Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου [πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα] • Επίπεδο κρεατινίνης στον ορό [πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα] • Ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση [πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα] • Έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας, όπως επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης [πριν την έναρξη της αγωγής και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια] Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, τυχόν κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες ή διαταραχή του θυρεοειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξετάσεις. Πληροφορίες από τη χρήση της αλεμτουζουμπίνης πριν την άδεια κυκλοφορίας του LEMTRADA στην αγορά πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας: Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναγνωρίστηκαν πριν από την έναρξη του LEMTRADA, κατά τη χρήση της αλεμτουζουμπίνης για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφκυτταρικής λευκαίμιας Β κύτταρων (B-ΧΜ), καθώς και για την αγωγή άλλων διαταραχών, συνήθως σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερα χορηγούμενες (π.χ. 30 mg) από αυτές που συνιστώνται για την αγωγή της ΠΣ. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται αυθόρμητα από έναν πληθυσμό αδέσμιων μεγέθους, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητας ή η τεκμηρίωση της αιτιολογικής σχέσης τους με την έκθεση στην αλεμτουζουμπίνη. Αυτοάνοση νόσος: Τα αυτοάνοσα σφάλματα που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αλεμτουζουμπίνη περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία [συμπεριλαμβανομένης ενίοτε θανατηφόρου περιστατικού], επίκτητη αιμοροφιλία, νόσο anti-GBM και νόσο του θυρεοειδούς. Σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αυτοάνοσα φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, της αυτοάνοσης θρομβοπενίας, της απλαστικής αναιμίας, του συνδρόμου Guillain-Barré και της χρόνιας φλεγμονώδους σπομυελιατικής πολυριζουενοπάθειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμπίνη. Ένα θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλεμτουζουμπίνη. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοσχεύματος-έναντι-ξενιστή, σχετιζόμενη με μεταγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλεμτουζουμπίνη. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έναρξη: Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βρογχόσπασμο, οπξία, σκηκική, πνευμονικές διηθητικές, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνευστική ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμπίνη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχουν αναφερθεί επίσης σοβαρά αναφυλαξία και άλλες αντιδράσεις υπερεαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοίδηματος. Λοιμώξεις και παρασιτώσεις: Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ιογενείς, βακτηριακές, πρωτοζωϊκές και μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που σφειλιούνται σε επανενεργοποίηση λανθάνουσων λοιμώξεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμπίνη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί προκύουσα πολυσεπτική λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με B-ΧΜM και η χωρίς αγωγή με αλεμτουζουμπίνη. Η συχνότητα της ΠΠΛ στους ασθενείς με B-ΧΜM που έλαβαν αλεμτουζουμπίνη δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό. Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: Σοβαρές μορφές αυτοαυτοαγώνιες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ. Καρδιακές διαταραχές: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς

χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμπίνη που είχαν αντιμετωπιστεί προηγούμενες με δυναμικές καρδιοτοξικές παραγόντων. Λεμφοίπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιού Epstein-Barr: Λεμφοίπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιού Epstein Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις: Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων με το LEMTRADA χρησιμοποιώντας τη δόση που συνιστάται για τους ασθενείς με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για την ΠΣ, ασθενείς που είχαν πρόσφατα αντιμετωπιστεί με Β-ιντερφερόνη και οξική γλαυταμίνη χρειάστηκε να διακοφθούν την αγωγή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. 4.6 Γονιότητα, κύηση και γαλουκία: Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενόσω μια συνεδρία με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά τη συνεδρία. Εγκυμοσύνη: Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του LEMTRADA στις έγκυες γυναίκες. Το LEMTRADA θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Είναι γνωστό ότι η ανθρβήλη ιGg μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντικό φραγμό* η αλεμτουζουμπίνη ενδέχεται να διαπεράσει επίσης τον πλακουντικό φραγμό και συνεπώς να αποτελέσει δυναμικό κίνδυνο για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμπίνη μπορεί να βλάψει το έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η νόσος του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.4 θυρεοειδικές διαταραχές) συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για τη γυναικεία που είναι έγκυες. Εάν ο υποθυρεοειδισμός δεν αντιμετωπιστεί κατά την κύηση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολής και επιπτώσεων στο έμβryo, όπως διανοητική καθυστέρηση και νανισμό. Στις μητέρες με νόσο του Graves, τα μητρικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης μπορούν να μεταβιβαστούν στο αναπτυσσόμενο έμβryo και μπορούν να προκαλέσουν παροδική νοσηρότητα για το Graves. Θηλασμός: Η αλεμτουζουμπίνη ανιχνεύθηκε στο γάλα και στα νεογνά θηλακών ποπτικών που γαλουχούσαν. Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια κάθε θεραπευτικής συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά την τελευταία έναρξη κάθε συνεδρίας. Ωστόσο, τα οφέλη από την ανσοσία που προσδίδεται μέσω του μητρικού γάλακτος ενδέχεται να υπερσχύουν των κινδύνων από την δυναμική έκθεση του θηλάζοντος βρέφους στην αλεμτουζουμπίνη. Γονιότητα: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα κλινικής ασφάλειας σχετικά με την επίδραση του LEMTRADA στη γονιμότητα. Σε μια υπο-μελέτη με 13 άνδρες ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA [είτε 12 mg είτε 24 mg], δεν παρατηρήθηκε اسپερμια, αζωοσπερμια, σταθερά μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων, διαταραχές κινητικότητας ή αύξηση στις μορφολογικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων. Είναι γνωστό ότι η CD52 σπανιάται στους αναπαραγωγικούς ιστούς του ανθρώπου και των τρωκτικών. Τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επίδρασεις στη γονιμότητα ανθρβοποποιημένων ποντικών (βλ. παράγραφο 5.3), ωστόσο μια δυναμική επίδραση στην ανθρβήνη γονιμότητα κατά τη διάρκεια της έκθεσης είναι άγνωστη με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη επίδραση του LEMTRADA στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι περισσότεροι ασθενείς εκδόθηκαν ΑΣΕ οι οποίες παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την αγωγή με το LEMTRADA. Κάποιες από αυτές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έναρξη ΑΣΕ (π.χ. ζάλη) ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανές και απαιτείται προσοχή μέχρι να υποχωρήσουν. 4.8 Ανειθιμότητες ενέργειες: Περιληψη του προφίλ ασφάλειας σε κλινικές δοκιμές: Συνολικά 1.486 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12 mg ή 24 mg) αποτέλεσαν τον πληθυσμό ασφάλειας σε μια συγκριτική ανάλυση των κλινικών μελετών της ΠΣ με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 6,1 ετών [μέγιστη διάρκεια 12 έτη], η οποία είχε ως αποτέλεσμα ένα παρακολούθημα της ασφάλειας επί 8.635 έτη-ασθενών. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αυτοάνοση (ΙΤΡ, θυρεοειδικές διαταραχές, νεφροπάθειες, κυτταροπενία), οι ΑΣΕ και οι λοιμώξεις. Αυτές περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το LEMTRADA (σε ≥20% των ασθενών) ήταν το εξάνθημα, η κεφαλαλγία, η πυρεξία και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Ο παρακάτω πίνακας βασίζεται στα συγκριτικά δεδομένα ασφάλειας από όλους τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg κατά τη διάρκεια του συνόλου της διαθέσιμης παρακολούθησης σε κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδόθηκαν σε ≥0,5% των ασθενών παρατίθενται κατά Κατηγορία/Όργανο Σύστημα [ΚΟΣ] και κατά Προτιμώμενο Όρο [ΠΟ] του Ιατρικού Λεξιλογίου για Κανονιστικές Δραστηριότητες [MedDRA]. Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/100), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας,

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη 1, 2, 3 και 4 που παρατηρήθηκαν σε ≥0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg και κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα, ¹ λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα ²	Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα, καντιντίαση του στόματος, αιδοιοκολπική καντιντίαση, γρίπη, λοίμωξη του ωτός, πνευμονία, λοίμωξη του κόλπου	Οδοντική λοίμωξη, οδοντική απόστημα, ουνομυκητίαση, ιογενής γαστρεντερίτιδα, ουλίτιδα, μυκητιασική δερματική λοίμωξη, αμυγδαλίτιδα, εξεισχυρίτιδα, βακτηριακή κολίτιδα, κυτταρίτιδα, πνευμονίτιδα	Λιστερίωση/μηνιγγίτιδα από λίστέρια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία, αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων, ανομία, μειωμένος αιματοκρίτης, ουδετεροφιλία, αυξημένος αριθμός πωσινοφίλων	Μονοκυττάρωση	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Νόσος του Basedow, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, βρογχοκίλη, εξέταση για αντιθυρεοειδικά αντισώματα θετική		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία*, άγχος, κατάθλιψη		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Υποτροπή της ΠΣ, ζόλη*, υπαισθησία, παραισθησία, τρόμος, δυσγευσία*	Διαταραχή αισθητικότητας, υπεραισθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα, ενδοκρινική οφθαλμοπάθεια, όραση θαμπή	Διπλωπία	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	Όταλιγα	
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία*	Βραδυκαρδία*, αίσθημα παλμών		
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη*	Υπόταση*, υπέρταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια*, βήχας, επίσπασξη, λόξυγκας, άλγος στοματοφάρυγγα	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, ερεθισμός του λαιμού, άσθμα, παραγωγικός βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κολικό αόλος, έμετος, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ουλορραγία, ξηροστομία, δυσφαγία, διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, αιματοεσία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*, γενικευμένο εξάνθημα*	Ερύθημα, εκχύμωση, αλωπεκία, υπεριδρωσία, ακμή	Φύκταινα, νυκτερινοί ιδρώτες, βλάβη δέρματος, οίδημα του προσώπου, έκζεμα, δερματίτιδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος άκρου, μυϊκοί σπασμοί, σκελεταλγία	Μυοσκελετικός πόνος, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, δυσφορία άκρου	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία, αιματοουρία	Νεφρολιθίαση, κетουουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση	Δυσπλασία τραχήλου (μήτρας), αμνιόρροια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*, ριγή*	Θωρακική δυσφορία*, άλγος*, περιφερικό οίδημα, εξασθένιση, γριπιοειδές σύνδρομο, κακουχία, άλγος στη θέση έγχυσης		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων, θετική εστεράση λευκοκυττάρων ούρων	Σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, θετικό αποτέλεσμα σε βακτηριακή δοκιμασία, μειωμένη σκέση CD4/CD8, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένος μέσος κυτταρικός άγκος	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπας, σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Όρεξη μειωμένη	
Νεοπλασμάτα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Θήλωμα του δέρματος	

[1] Στις λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα συμπεριλαμβάνονται οι: στοματικός έρπης, απλός έρπης, έρπης των γεννητικών οργάνων, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα, ιός του απλού έρπητα των γεννητικών οργάνων, δερματίτιδα από έρπητα, απλός οφθαλμικός έρπης, θετικός ορολογικός έλεγχος για τον ιό του απλού έρπητα.

[2] Στις λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρα συμπεριλαμβάνονται οι: έρπης ζωστήρας, δερματικός διάλυτος έρπης ζωστήρας, οφθαλμικός έρπης ζωστήρας, οφθαλμικός έρπης ζωστήρας, οφθαλμικός έρπης ζωστήρας με εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, μηνιγγίτιδα από έρπητα ζωστήρα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Οι όροι που επισημαίνονται με αστέρισκο (*) στον Πίνακα 1 περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι ΑΣΕ περιλαμβάνουν επίσης την κολπική μαρμαρυγή και την αναφυλαξία, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστό μικρότερο από την οριακή τιμή 0,5% για τα σχετιζόμενα συμβάματα (βλ. παράγραφο 4.4). **Προφίλ ασφάλειας κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση:** Ο τύπος των ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας και της βαρύτητας, που παρατηρήθηκαν στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με LEMTRADA από όλες τις διαθέσιμες περιόδους παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν επιπλέον συνεδρίες, ήταν παρόμοιος με εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες με

δραστικό παράγοντα μελέτες. Η επίπτωση των ΑΣΕ στη συνεδρία 1 ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τις επόμενες συνεδρίες. Στους ασθενείς που συνεχίσαν από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και δεν έλαβαν επιπλέον LEMTRADA μετά τις αρχικές 2 συνεδρίες, το ποσοστό [συμβαίνει ανά άτομο-έτος] των περισσότερο ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο ή μειωμένο στα έτη 3 έως 6 σε σύγκριση με τα έτη 1 και 2. Το ποσοστό των θυρεοειδικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο το έτος τρία και στη συνέχεια μειώθηκε. **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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδόσολογία: Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, δύο ασθενείς με ΠΣ έλαβαν τυχαία μέχρι 60 mg LEMTRADA [δλαδή τη συνολική δόση για την πρώτη συνεδρία] με μία έγχυση και εκδήλωσαν σοβαρές αντιδράσεις [κεφαλαλγία, εξάνθημα και είτε υπόταση είτε φλεβοκομβική ταχυκαρδία]. Δόσεις LEMTRADA μεγαλύτερες από αυτές που δοκίμασθηκαν στις κλινικές μελέτες ενδέχεται να αυξηθούν την ένταση ή/και τη διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση ή τις ανοσολογικές επιδράσεις του. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδόσολογία της αλεμτουζουμάμπης. Η αγωγή αποτελείται από διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηρικτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA34. **Μηχανισμός δράσης:** Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρακοποιμένο μονοκλωνικό αντισώμα που παράγεται από DNA και στρέφεται κατά της γλυκοκοιταίνης CD52 της κυτταρικής επιφάνειας, μεγέθους 21-28 kD. Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα κάπνα αντισώμα IgG1 με δομή από ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές και σταθερές περιοχές, και με περιοχές καθορισμού συμπληρωματικής από μονοκλωνικό αντισώμα τρωκτικού [αρουραίου]. Το αντισώμα έχει κατά προσέγγιση μοριακό βάρος 150 kD. Η αλεμτουζουμάμπη συνδέεται με το CD52, ένα αντιγόνο της κυτταρικής επιφάνειας που ανιχνεύεται σε υψηλά επίπεδα στα T [CD3+] και τα B [CD19+] λεμφοκύτταρα και σε χαμηλότερα επίπεδα στα φυσικά φωνικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η ποσότητα του CD52 που ανιχνεύεται στα ουδετερόφιλα, τα πλάσμακύτταρα και τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι μικρή ή μηδενική. Η αλεμτουζουμάμπη δρα μέσω αντισωματοεξαρτώμενης δια κυττάρων επιτελούμενης κυτταρόλυσης

και μέσω λύσης που επιτελείται από το συμπλήρωμα, μετά τη σύνδεσή της με την κυτταρική επιφάνεια των T και των B λεμφοκυττάρων. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το LEMTRADA ασκεί τη θεραπευτική του δράση στην ΠΣ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Παρόσο, έρευνες δείχνουν ότι ασκεί ανοσοτροποιοτική δράση μέσω εξάλειψης και επαναποικισμού των λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των εξής: • Μεταβολές στον αριθμό, τις αναλογίες και τις ιδιότητες ορισμένων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών μετά τη θεραπεία • Αυξημένη παρουσία ρυθμιστικών υποπληθυσμών T κυττάρων • Αυξημένη παρουσία T και B λεμφοκυττάρων μνήμης • Παροδικές επιδράσεις σε συστατικά της εγγενούς ανασίας [δλαδή, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, φυσικά φωνικά κύτταρα]. Η μείωση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων B και T κυττάρων από το LEMTRADA και ο επακόλουθος επαναποικισμός τους ενδέχεται να ελαττώνουν την πιθανότητα υποτροπής, το οποίο τελικά επιδραδούν την εξέλιξη της νόσου. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** Το LEMTRADA εξαλείφει τα κυκλοφορούντα T και B λεμφοκύτταρα μετά από κάθε συνεδρία, με τις κατώτατες τιμές να παρατηρούνται 1 μήνα μετά από μία συνεδρία [το πρωτότερο χρονικό σημείο μετά τη θεραπεία στις μελέτες φάσης 3]. Τα λεμφοκύτταρα επαναποικίζουν με την πάροδο του χρόνου, με την ανάκαμψη των B κυττάρων συνήθως να ολοκληρώνεται εντός 6 μηνών. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων CD3+ και CD4+ αυξάνονται πιο αργά προς το φυσιολογικό, αλλά γενικά δεν επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέχρι τους 12 μήνες μετά την αγωγή. Το 40% των ασθενών περίπου παρουσίασε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το κατώτερο φυσιολογικό όριο [LLN] μέχρι τους 6 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, και το 80% των ασθενών περίπου είχε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το LLN μέχρι τους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία. Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα και τα φυσικά φωνικά κύτταρα επηρεάζονται μόνο παροδικά από το LEMTRADA. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA αξιολογήθηκαν σε 3 τυχαίοποιημένες, τυφλές ως προς τον αξιολογητή κλινικές δοκιμές, σε σύγκριση με δραστική ουσία και σε 1 μη ελεγχόμενη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης σε ασθενείς με RRMS.

Ο σχεδιασμός/τα δημογραφικά στοιχεία των Μελετών 1, 2, 3 και 4 φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Σχεδιασμός Μελέτης και Χαρακτηριστικά κατά την Εισαγωγή για τις Μελέτες 1, 2, 3 και 4			
	Μελέτη 1	Μελέτη 2	Μελέτη 3
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Σχεδιασμός μελέτης	Ελεγχόμενη, τυχαίοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή	Ελεγχόμενη, τυχαίοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή και τη δόση	Ελεγχόμενη, τυχαίοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή
Ιστορικό νόσου	Ασθενείς με ενεργή ΠΣ, οριζόμενη ως τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των προηγούμενων 2 ετών.		Ασθενείς με ενεργή ΠΣ, οριζόμενη ως τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των προηγούμενων 2 ετών και 1 ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν ακιραγραφικό
Διάρκεια	2 έτη	3 χρόνια†	
Πληθυσμός μελέτης	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς	Ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία*	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς
Χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή			
Μέση ηλικία [χρόνια]	33	35	32
Μέση/Διάμεση διάρκεια νόσου	2/1,6 χρόνια	4,5/3,8 χρόνια	1,5/1,3 χρόνια
Μέση διάρκεια προηγούμενης θεραπείας για την ΠΣ [χρόνια ≥1 φαρμάκου]	Καμία	36 μήνες	Καμία
Ποσοστό που είχε λάβει ≥2 προηγούμενες θεραπείες για την ΠΣ	Δεν εφαρμόζεται	28%	Δεν εφαρμόζεται
Μέση Βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή	2,0	2,7	1,9
Μελέτη 4			
Όνομα μελέτης	CAMMS03409		
Σχεδιασμός μελέτης	Μη ελεγχόμενη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης		
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες CAMMS223, CAMMS323 ή CAMMS32400507 (βλ. χαρακτηριστικά αναφοράς παραπάνω)		
Διάρκεια επέκτασης	4 χρόνια		

* Ορίζονται ως οι ασθενείς που εκδήλωσαν τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια θεραπείας με B-ιντερφερόνη ή οξική γλατιμεράμ αφού είχαν ακολουθήσει τη θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν επί 6 μήνες τουλάχιστον.

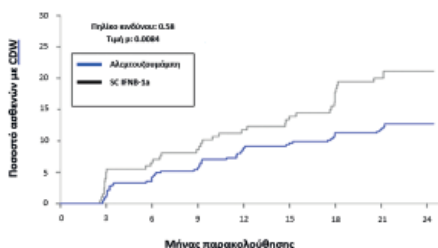
† Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης βαθμολογήθηκε στα 3 έτη. Η πρόσθετη παρακολούθηση παρείχε δεδομένα για ένα διάμεσο διάστημα 4,8 ετών (μέγιστο 6,7).

Τα αποτελέσματα για τις Μελέτες 1 και 2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Βασικά Κλινικά Τελικά Σημεία και Τελικά Σημεία Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) από τις Μελέτες 1 και 2				
Όνομα μελέτης	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Κλινικά τελικά σημεία	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Ποσοστό Υποτροπών ¹ Επηρεασιμότητα ποσοστό υποτροπών (ARR) (95% CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Λόγος ρυθμού επίπτωσης (95% CI) Μείωση κινδύνου	0,45 [0,32, 0,63] 54,9 (p<0,0001)		0,51 [0,39, 0,65] 49,4 (p<0,0001)	
Αναπηρία ¹ Επιβεβαιωμένη Επίδειξη της Αναπηρίας (CDW) ² Ασθενείς με μόνιμη CDW (95% CI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,70 [0,40, 1,23] (p=0,22)		0,58 [0,38, 0,87] (p=0,0084)	
Ασθενείς χωρίς υποτροπή μέχρι το 2ο Έτος (95% CI)	77,6% (72,9, 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% (60,6, 69,7) (p<0,0001)	46,7% (39,5, 53,5)
Μεταβολή από τη βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή ³ στο 2ο Έτος (95% CI)	-0,14 [-0,25, -0,02] (p=0,42)	-0,14 [-0,29, 0,01]	-0,17 [-0,29, -0,05] (p<0,0001)	0,24 [0,07, 0,41]
Τελικά σημεία MRI (0-2 έτη)				
Διάμετρο % μεταβολή στον όγκο των T2 βλαβών σε απεικόνιση MRI	-9,3 [-19,6, -0,2] (p=0,31)	-6,5 [-20,7, 2,5]	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Ασθενείς με νέες ή αυξανόμενες σε μέγεθος T2 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Ασθενείς με βλάβες προσαρμόζουσες Γαδολίνιο μέχρι το 2ο Έτος	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Ασθενείς με νέες υπόπυκνες T1 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Διάμετρο % Μεταβολή στο Κλάσμα Εγκεφαλικού Παρεγχύματος	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810

- 1 Συμπεριλαμβάνονται τελικά σημεία: ARR & CDW. Η μελέτη θεωρείτο επιτυχής αν είχε επηρεαστεί τουλάχιστον ένα από τα τελικά σημεία του συνθέτου πρωτεύοντος τελικού σημείου.
- 2 Η CDW ορίστηκε ως η αύξηση κατά τουλάχιστον 1 βαθμό στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS) από μια βαθμολογία EDSS $\geq 1,0$ κατά την εισαγωγή (αύξηση κατά 1,5 βαθμό για ασθενείς με κατά την εισαγωγή EDSS ίση με 0) που διατηρήθηκε επί 6 μήνες.
- 3 Υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ένα μεικτό μοντέλο για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

Εικόνα 1: Χρόνος μέχρι την άμεση Επιβεβαιωμένη Επίδειξη της Αναπηρίας στη Μελέτη 2



Βαρύτητα υποτροπής: Σε αντιστοιχία με την επίδραση στο ποσοστό υποτροπών, οι υποτροπικές αναλύσεις από τη Μελέτη 1 (CAMMS323) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερες ασθενείς με σοβαρά υποτροπή που βρίσκονταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 61%, p=0,0056) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 58%, p<0,0001) σε σύγκριση με την IFNB-1a. Οι υποτροπικές αναλύσεις από τη Μελέτη 2 (CAMMS32400507) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερες ασθενείς με σοβαρά υποτροπή ενώ βρίσκονταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 48%, p=0,0121) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 56%, p<0,0001) ή σε νοσέλεια (μείωση 55%, p=0,0045) σε σύγκριση με την IFNB-1a. **Επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπηρίας [Confirmed disability improvement, CDI]:** Ο χρόνος μέχρι την έναρξη της CDI ορίστηκε ως η μείωση κατά τουλάχιστον έναν βαθμό στην κλίμακα EDSS από βαθμολογία EDSS ≥ 2 κατά την εισαγωγή, η οποία διατηρήθηκε για 6 μήνες τουλάχιστον. Η CDI είναι μέτρο της εμμένουσας βελτίωσης της αναπηρίας. Το 29% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σημείωσαν CDI στη Μελέτη 2, ενώ μόνο το 13% των ασθενών υπό αγωγή με υποδρία IFNB-1a έφθασαν σε αυτό το τελικό σημείο. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,0002). Η Μελέτη 3 (μελέτη φάσης 2 CAMMS223) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε ασθενείς με RRMS για ένα διάστημα 3 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν EDSS μεταξύ 0-3, τουλάχιστον 2 κλινικά ενοχλητικά ΠΣ κατά τα 2 προηγούμενα χρόνια και ≥ 1 βλάβη προσαρμόζουσα εθολογία κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την ΠΣ. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12

mg/ημέρα (N=108) ή 24 mg/ημέρα (N=108), χορηγούμενο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες τον Μάιο 0 και για 3 ημέρες τον Μάιο 12, ή υποδρία IFNB-1a 44 μ g (N=107) χορηγούμενη 3 φορές ανά εβδομάδα για 3 χρόνια. Σαράντα έξι ασθενείς έλαβαν μια τρίτη υποδρία με LEMTRADA 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 3 ημέρες τον Μάιο 24. Στα 3 χρόνια, το LEMTRADA ελάττωσε τον κίνδυνο μόνιμης CDW κατά 76% [λόγος κινδύνου 0,24 (95% CI: 0,110, 0,545), p<0,0006] και ελάττωσε το ARR κατά 67% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,33 (95% CI: 0,196, 0,552), p<0,0001] σε σύγκριση με την υποδρία IFNB 1a. Το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες EDSS (βελτιωμένες σε σύγκριση με τις βαθμολογίες κατά την εισαγωγή) επί 2 χρόνια παρακολούθησης, σε σύγκριση με την IFNB-1a (p<0,0001). **Δεδομένα μακροχρόνια αποτελεσματικότητας:** Η Μελέτη 4 ήταν μία Φάση 3, πολικεντρική, ανοικτή, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας για ασθενείς με RRMS οι οποίοι συμμετείχαν στις Μελέτες 1, 2 ή 3 (προηγούμενες μελέτες φάσης 3 και 2) για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του LEMTRADA. Η μελέτη παρέχει δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για μία διάμεση περίοδο 6 ετών από την έναρξη στις Μελέτες 1 και 2. Οι ασθενείς στη μελέτη επέκτασης (Μελέτη 4) πληρούσαν τα κριτήρια για να λάβουν, κατ'επίκληση, επιπλέον συνδεδεμένες με LEMTRADA κατόπι τεκμηριωμένης επανεμφάνισης ενεργότητας της νόσου, που ορίστηκε ως εμφάνιση ≥ 1 υποτροπής της ΠΣ και/ή ≥ 2 νέων ή αυξανόμενων βλαβών στον εγκέφαλο ή στο νωτιαίο μυελό στη μαγνητική τομογραφία (MRI). Οι πρόσθετες συνδεδεμένες LEMTRADA χορηγήθηκαν ως 12 mg/ημέρα για 3 διαδοχικές ημέρες (ισοιολογικό όσος 36 mg), τουλάχιστον 12 μήνες μετά από την προηγούμενη συνδεδεμένη. Στη Μελέτη 4 εντάχθηκαν το 91,8 % των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg στις Μελέτες 1 και 2. Το 82,7% αυτών των ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Περίπου το ήμισυ (51,2%) των ασθενών που έλαβαν αρχικά LEMTRADA 12 mg/ημέρα στη Μελέτη 1 ή 2 έλαβαν επιπλέον συνδεδεμένη κατόπι τεκμηριωμένων ενδείξεων ενεργότητας της ΠΣ (υποτροπή και/ή MRI) και της απόφασης του θεράποντος ιατρού για επανέναρξη της θεραπείας. Κανένα χαρακτηριστικό κατά την εισαγωγή στη μελέτη δεν οδήγησε στον εντοπισμό των ασθενών οι οποίοι ορίσθησαν να λάβουν μια ή περισσότερες επιπλέον συνδεδεμένες. Καθ'όλη τη διάρκεια των 6 ετών από την αρχική θεραπεία με LEMTRADA, οι ασθενείς που συνέχισαν στη φάση παρακολούθησης επέδειξαν ποσοστά υποτροπής της ΠΣ, σχηματισμού εγκεφαλικών βλαβών στην MRI και απώλειας εγκεφαλικού όγκου που ήταν σε συμφωνία με τις επιδόσεις της θεραπείας με LEMTRADA που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των Μελετών 1 και 2, καθώς επίσης και ως επί το πλεί-

στον, σταθερές ή βελτιωμένες βαθμολογίες αναπνήρας. Συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης στη μελέτη 4 (επίκτηση), οι ασθενείς που αρχικά θεραπεύθηκαν με Lemtrada στη μελέτη 1 και 2, αντίστοιχα, είχαν ετασιοποιημένο αριθμό υποτροπών 0,17 και 0,23, επιβεβαιωμένη επίδειξη της αναπνήρας 22,3% και 29,7%, ενώ επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπνήρας επετεύχθη σε 32,7% και 42,5% σε κάθε ένα χρόνο από τη μελέτη 4, οι ασθενείς και από τις δύο μελέτες αυξήθηκαν να δειχθούν ένα μικρότερο κίνδυνο σχηματισμού νέων T2 (27,4% έως 33,2%) ή ενιακωμένων με γαδολίνιο βλαβών (9,4% έως 13,5%) και το διάμεσο ετασιοποιημένο ποσοστό αλλαγών στο κλάσμα του γεφυρωμένου παρεγχύματος κυμαινόνταν από 0,19% σε -0,09%. Ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν μία ή δύο επιπλέον συνεδρίες με LEMTRADA, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στο ποσοστό υποτροπών, την MRI ενεργότητα και το μέσο βαθμό αναπνήρας κατά την επανάληψη της θεραπείας [συνεδρίες 3 και 4] όταν συγκρίθηκαν με την έκβαση το προηγούμενο έτος. Γι' αυτούς τους ασθενείς, το ετασιοποιημένο ποσοστό υποτροπών μειώθηκε από 0,79 το προηγούμενο έτος από τη συνεδρία 3 σε 0,18 το επόμενο έτος και η μέση βαθμολογία στην EDSS από 2,89 σε 2,69. Το ποσοστό των ασθενών με νέες ή αυξανόμενες T2 βλάβες μειώθηκε από 50,8% το έτος πριν από τη συνεδρία 3 σε 35,9% ένα έτος αργότερα και οι ενιακωμένες με γαδολίνιο βλάβες από 32,2% σε 11,9%. Παρόμοια βελτιώσεις στο ετασιοποιημένο ποσοστό υποτροπών, τη μέση βαθμολογία στην EDSS και τις νέες ή αυξανόμενες T2 και ενιακωμένες με γαδολίνιο βλάβες παρατηρήθηκαν μετά από τη συνεδρία 4, όταν συγκρίθηκαν με το αμέσως προηγούμενο έτος. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στη συνέχεια, αλλά δε μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα [πλν 3 και 4 έτη μετά από τις επιπλέον συνεδρίες] γιατί πολλοί ασθενείς συμπλήρωσαν τη μελέτη πριν να φτάσουν σε αυτά τα χρονικά σημεία. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη χορήγηση 5 ή περισσότερων συνεδριών δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως. **Ανοσοανεπάρκεια:** Όπως με όλες τις θεραπευτικές προτιμές, υπάρχει πιθανότητα για ανοσοανεπάρκεια. Τα δεδομένα αντικαταπρίζονται το ποσοστό των ασθενών των οποίων τα αποτελέσματα εξετάστη θεωρήθηκαν θετικά για αντισώματα κατά της αλμυλοζουμίνης, με μια ενζυμική δοκιμή ανοσοπροσροφής (ELISA) και επιβεβαιώθηκαν με μια δοκιμή ανταγωνιστικής δέσμησης. Τα θετικά δείγματα αξιολογήθηκαν περαιτέρω για ενδείξεις αναστολής in vitro με χρήση μιας μεθόδου κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ έδωσαν δείγματα ορού στον 1, στους 3 και στους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, για να προσδιοριστούν τα αντισώματα κατά της αλμυλοζουμίνης. Το 85% περίπου των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA ήταν θετικοί για αντισώματα κατά της αλμυλοζουμίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης και το >90% αυτών των ασθενών ήταν επίσης θετικοί για αντισώματα που αντέλεξαν τη δέσμευση του LEMTRADA in vitro. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά της αλμυλοζουμίνης, το έκαναν μέχρι τους 15 μήνες μετά την αρχική έκθεση. Στη διάρκεια 2 συνεδριών δεν υπήρξε συσχέτιση της παρουσίας αντισωμάτων κατά της αλμυλοζουμίνης ή ανασταλτικών αντισωμάτων κατά της αλμυλοζουμίνης με μέγιστη στην αποτελεσματικότητα, μεταβολή στη φαρμακοδυναμική ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων κατά της αλμυλοζουμίνης που παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς συσχετίστηκαν με μη πλήρη εξάλειψη των λεμφοκυττάρων μετά την τρίτη ή την τέταρτη συνεδρία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σαφής επίδραση των αντισωμάτων κατά της αλμυλοζουμίνης στο προφίλ κλινικής αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας του LEMTRADA. Η επίπτωση των αντισωμάτων εξαρτάται σημαντικά από την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου ανάλυσης. Επιπλέον, η παρατηρούμενη επίπτωση θετικού αποτελέσματος για τα αντισώματα [συμπεριλαμβανομένων και των ανασταλτικών αντισωμάτων] σε κάποιο μέθοδο ανάλυσης ενδέχεται να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η μεθοδολογία της ανάλυσης, ο χειρισμός των δειγμάτων, ο χρόνος δειγματοληψίας, οι συγχρονισμένες φαρμακευτικές αγωγές και η υποκείμενη νόσος. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της επίπτωσης των αντισωμάτων κατά του LEMTRADA με την επίπτωση των αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική. **Παιδιατρικά πληθυσμοί:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε παιδιά από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην RRMS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA αξιολογήθηκε σε 216 συνολικά ασθενείς με RRMS, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες εγχύσεις είτε 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα σε 5 διαδοχικές ημέρες, ακολουθούμενες από 3 διαδοχικές ημέρες στον 12 μήνα μετά την αρχική συνεδρία. Οι συγκεντρώσεις στον ορό αυξάνονται με κάθε επόμενη χορήγηση μιας συνεδρίας, με τη υψηλότερη συγκεντρώση να παρατηρούνται μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Η χορήγηση 12 mg/ημέρα απέδωσε μέση Cmax 3014 ng/ml την ημέρα 5 της πρώτης συνεδρίας και 2276 ng/ml την ημέρα 3 της δεύτερης συνεδρίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής α ήταν περίπου 4-5 ημέρες και ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των συνεδριών, καταλήγοντας σε χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στον ορό μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Η αλμυλοζουμίνη είναι πρωτεΐνη για την οποία η αναμενόμενη οδός μεταβολισμού είναι η αποικοδόμηση σε μικρά πεπτιδικά και μεμονωμένα αμινοξέα από ευρέως διασπάρσιμα πρωτεολυτικά ένζυμα. Δεν έχουν διεξαχθεί κλασικές μελέτες βιομετασχηματισμού. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της φύλης και του φύλου στη φαρμακοκινητική του LEMTRADA. Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την**

ασφάλεια: **Καρκινогенέση και μεταλλαξιογένηση:** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση του καρκινогенού ή μεταλλαξιογόνου δυναμικού της αλμυλοζουμίνης. **Γονιμότητα και αναπαραγωγή:** Η αγωγή με ενδοφλέβια αλμυλοζουμίνη σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενες επί 5 διαδοχικές ημέρες [AUC 7,1 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση] δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών διαγονιδιακών ποτικών με ανθρώπινο CD52. Ο αριθμός των φυσιολογικών σπερματοζωαίων ήταν σημαντικά μειωμένος (<10%) σε σχέση με τους μάρτυρες και το ποσοστό αναμμένων σπερματοζωαίων (με απόσπαση ή απουσία κεφαλής) ήταν σημαντικά αυξημένα [μέχρι 3%]. Παρόμοια, οι αλλαγές αυτές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και συνεπώς δεν θεωρήθηκαν δυσμενείς. Σε θηλυκούς ποτικούς που έλαβαν ενδοφλέβια αλμυλοζουμίνη μέχρι 10 mg/kg/ημέρα [AUC 4,7 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση] επί 5 διαδοχικές ημέρες πριν τη συνύπαρξη με αρσενικούς ποτικούς άγριου τύπου, ο μέσος αριθμός ωαρίων ωματίων και των σημείων εμφύτευσης ανά ποτικό ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που έλαβαν φορέα μόνο. Σε σχέση με τους μάρτυρες που έλαβαν φορέα, οι κωφοροποιημένοι ποτικοί που έλαβαν 10 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν μειωμένη αύξηση βάρους κατά την κύηση. Μια μελέτη αναπαραγωγικής τοξικότητας σε κωφοροποιημένους ποτικούς που εκτέθηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις αλμυλοζουμίνης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα [AUC 2,4 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα] επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την κύηση είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση στον αριθμό των μητέρων των οποίων όλα τα έμβρυα νεκρόθηκαν ή απορροφήθηκαν, με παράλληλη μείωση στον αριθμό των μητέρων με βιώσιμα έμβρυα. Δεν παρατηρήθηκε καμία δυσκολία ή παραλλαγή των εξωτερικών οργάνων, των μαστικών μορίων ή του σκελετού σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα. Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και πιθανή φαρμακολογική δράση της αλμυλοζουμίνης παρατηρήθηκαν σε ποτικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Σε μελέτες σε ποτικούς παρατηρήθηκαν μεταβολές στον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε νεογνά που εκτέθηκαν στην αλμυλοζουμίνη κατά τη διάρκεια της κύησης, σε δόσεις 3 mg/kg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες [AUC ίση με 0,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα]. Η γνωστική, η σωματική και η σεξουαλική ανάπτυξη των νεογνών που εκτέθηκαν κατά τη γαλουχία σε δόσεις αλμυλοζουμίνης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Διαντήριο φασφορικό, διυδρικό [E339]. Αιθυλοδιαιθυλοτετραεσθικό διαντήριο έλας, διυδρικό. Κάλιο κλωροϊούχο [E508]. Κάλιο φασφορικό δισόζον [E340]. Πολυσorbitικό 80 [E433]. Νάτριο κλωροϊούχο. Ύδρω για ενέσιμα. **6.2 Ασυμβατότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικών με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάκριση ζωής:** Πυκνό διάλυμα, 3 χρόνια. Ραφιαμένο διάλυμα. Χημικά και φυσικά σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταβείθει για 8 ώρες στους 2°C - 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται αυτό το προϊόν να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C - 8°C, υπό προστασία από το φως. **6.4 Διαιτητικές προϋποθέσεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Πυκνό διάλυμα. Φυλάσσετε σε ψυγείο [2°C - 8°C]. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κούτι για να προστατευτεί από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση των φαρμακευτικών προϊόντων, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Ψύξη και στατιστικά του περιέκτη:** Το LEMTRADA διατίθεται σε διαγυές υαλίνου φιαλίδιου των 2 ml, με πάμα εισαχθέντος από ελαστικό βουτυλίου και σφράγιση ασφαλείας από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πάμα (flip-off). Μέγεθος συσκευασίας: κούτι με 1 φιαλίδιο. **6.6 Διαιτητικές προϋποθέσεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παρουσία σωματιδιακού υλικού ή αλλοίωση του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή εάν το πυκνό διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια πριν τη χρήση. Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναρροφήστε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μία σύριγγα, εφαρμόζοντας άσπρη τεχνική. Εγχύστε την ποσότητα αυτή σε 100 ml διαλυμάτων κλωροϊούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για εγχυσή ή διαλυμάτων γλυκόζης (5%) για εγχυσή. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται με άλλους διαλύτες. Ο σάκος θα πρέπει κατόπιν να αναστραφεί μαλακά για να αναμειχθεί το διάλυμα. Το LEMTRADA δεν περιέχει αντιμικροβιακά αντιληπτικά και συνεπώς απαιτείται προσοχή για να διασφαλιστεί η ασπεία των παρασκευασμένων διαλυμάτων. Συνιστάται το ραφιαμένο προϊόν να χορηγείται αμέσως. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με κάθε κατά τόπου ισχύουσος σχετικός διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park, Oxford, OX4 2SU, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/13/869/01. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2013 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 08/12/2017. Λεπτομέρεια πληροφοριών σχετικά για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Νοσοκομειακή τιμή: €240,14 € • Γραμμή τηλεφώνου: 7503,89 €

Βοήθεια να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα.
Συμπληρώνοντας την «KITPRIN KAPTA»

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: MAVENCLAD® 10 MG ΔΙΣΚΙΑ: **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg κλαδριβίνης. Έκδοχα με υψωτή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 64 mg σορβιτόλης. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Δισκίο. Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία διαμέτρου 8,5 mm, με γραμμωμένη την ενδείξη "C" στη μία πλευρά και "10" στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΗΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το MAVENCLAD® ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υψηλή ενεργή υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Λοιμωχή με τον ή της ανθράκινης ανσοανοσπάρκας (ΗIV). Ενεργή χρόνια λοίμωξη (φυματίωση ή ηπατίτιδα). Εναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λαμβάνουν επί του παρόντος ανοσοκατασταλτική ή μολελοκατασταλτική θεραπεία. Ενεργή κακοήθεια. Μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min). Κύηση και γαλουχία. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** 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 λεμφοκυττάρων, 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. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® • κατά το έτος 1, πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® • κατά το έτος 2, 2 και • 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε έτος θεραπείας. Εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι κάτω από 500 κύτταρα/mm³, θα πρέπει να παρακολουθείται ενεργά μέχρι οι τιμές να αυξηθούν ξανά. Για τις αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία με βάση τους αριθμούς λεμφοκυττάρων του ασθενούς και την υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παρακάτω. Λοιμώξεις: Η κλαδριβίνη μπορεί να μειώσει την ανοσολογική άμυνα του οργανισμού και ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα λοιμώξεων. Η λοίμωξη με ΗIV, η ενεργή φυματίωση και η ενεργή ηπατίτιδα πρέπει να αποκλειστούν πριν την έναρξη της κλαδριβίνης. Λανθάνουσες λοιμώξεις μπορεί να ενεργοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης ή της ηπατίτιδας. Συνεπώς, συστήνεται διαλογή των ασθενών για λανθάνουσες λοιμώξεις, ιδίως φυματίωση και ηπατίτιδα Β και C, πριν από την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 1 και το έτος 2. Η έναρξη του MAVENCLAD® θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η λοίμωξη να έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς. Μια καθυστέρηση στην έναρξη της κλαδριβίνης θα πρέπει επίσης να εξεταστεί σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη μέχρι η λοίμωξη να ελεγχθεί πλήρως. Συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή για ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό έκθεσης στον ή ανεμευλοϊκό-ζωστήρα (varicella-zoster). Συστήνεται εμβολιασμός των ανρικών για αντισώματα ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη. Η έναρξη της θεραπείας με MAVENCLAD® πρέπει να καθυστερεί για 4 έως 6 εβδομάδες για να μπορέσει να λάβει χώρα η πλήρης δράση του εμβολίου. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα αυξήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν κλαδριβίνη. Εάν οι αριθμοί λεμφοκυττάρων πέσουν κάτω από 200 κύτταρα/mm³, θα πρέπει να εξετάζεται προφυλάξη κατά τον έρπητα σύμφωνα με την τοπική τυπική πρακτική ή χρονική διάρκεια της λεμφοπενίας βαθμού 4. Ο ασθενής με ερπητική λοίμωξη λεμφοκυττάρων κάτω από 500 κύτταρα/mm³ πρέπει να παρακολουθούνται ενεργά για σημεία και συμπτώματα που υποδεικνύουν λοιμώξεις, ιδίως έρπητα ζωστήρα. Σε περιπτώσεις εμφάνισης τέτοιων σημείων και συμπτωμάτων, θα πρέπει να αρχίσει αντιιομική 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 παρενεργική κλαδριβίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για λευχαιμία τριχαιτών 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 κακοήθους παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. 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 προσηυμωτικού 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 ενημερωθούν σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβryo και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποτρέπουν την εγκυμοσύνη μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν εγκυμοσύνη της αντροφούς τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Μεταγγισιες αιμάτος: Σε ασθενείς που απαιτούν μετάγγιση αίματος, συστήνεται η ακτινοβολή των κυτταρικών συστατικών αίματος πριν από τη χορήγηση για την αποφυγή αντίδρασης τύπου "μοεχομύτης έναντι ξενιστή" (graft-versus-host disease) σχετιζόμενη με τη μετάγγιση. Συστήνεται η συνεργασία με αιματολόγο. Αλλαγή προς και από τη θεραπεία με κλαδριβίνη: Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά ή ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ο τρόπος δράσης και η διάρκεια επίδρασης του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD®. Μια δυνητική πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα θα πρέπει επίσης να εξεταστεί όταν χρησιμοποιούνται τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα μετά τη θεραπεία με MAVENCLAD®. Κατά την αλλαγή από ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν κατά της ΠΣ, πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία κατά την έναρξη (βλ. υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παραπάνω). Ηπατική δυσλειτουργία: Αν και η αποδιδιότητα της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδριβίνης θεωρείται αμελητέα, πριν από την έναρξη της κλαδριβίνης, η χρήση του MAVENCLAD® δεν συστήνεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >6). Δυσανεξία στη φρουκτόζη: Το MAVENCLAD® περιέχει σορβιτόλη. Οι ασθενείς με κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Το MAVENCLAD® περιέχει υδροπυρολιδοβουταδένη, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία συμπλόκων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, δυνητικά οδηγώντας σε μια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας ενός τέτοιου προϊόντος (ειδικά φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλή διαλυτότητα, βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, συστήνεται η χορήγηση οποιοδήποτε άλλο 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 μολελοκατασταλτική θεραπεία με π.χ., μεθοτρεξάτη, κυκλοφωφamide, 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 ανταγωνιστή βήτα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο λεμφοπενίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητας με MAVENCLAD® σε συνδυασμό με άλλες τροποποιητικές της νόσου θεραπείες για ΠΣ δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Η ταυτόχρονη θεραπεία δεν συστήνεται. Αιματολογικά φαρμακευτικά προϊόντα: Λόγω της επαγωγής από την κλαδριβίνη μείωσης του αριθμού των λεμφοκυττάρων, μπορούν να αναμένονται πρόσθετες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν η κλαδριβίνη χορηγηθεί πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αιματολογικό προφίλ (π.χ. καρβαμαζεπίνη). Σε αυτές τις περιπτώσεις, συστήνεται η προεκτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων. Εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου υαί: Η θεραπεία με MAVENCLAD® δεν θα πρέπει να αρχίζει εντός 4 έως 6 εβδομάδων μετά από εμβολιασμό με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου υαί λόγω του κινδύνου ενεργή λοίμωξη από το εμβόλιο. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου υαί 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 μεταφορών ENT1, CNT3 και BCRP: Στο επίπεδο απορρόφησης της κλαδριβίνης, η μόνη διανοητική 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 του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και τη συστηματική έκθεση της κλαδριβίνης. Γνωστοί αναστολείς BCRP, οι οποίοι μπορεί να τροποποιήσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των υποστρωμάτων BCRP κατά 20% *in vivo*, περιλαμβάνουν την ελτροπινοβόνη. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η κλαδριβίνη είναι υπόστρωμα των εξορροητικών νουκλεοσιδικών (ENT1) και συγκεντρικών νουκλεοσιδικών (CNT3) πρωτεϊνών μεταφοράς. Ανολόγως, η βιοδιαθεσιμότητα, η ενδοκυτταρική κατανομή και η νεφρική απέκκριση της κλαδριβίνης μπορεί θεωρητικά να τροποποιηθούν από ισχυρούς αναστολείς μεταφορών ENT1 και CNT3 όπως διλαζεπίνη, υφεδιπίνη, νιμοδιπίνη, αλοσταζόλη, σουλινδάξη 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 ENΤ1, CNТ3 ή BСRР 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 συγχρόνησιμων φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς, ή με ελάχιστες ιδιότητες αναστολής μεταφορών ENТ1, CNТ3 ή BСRР. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, συνιστάται η μείωση της δόσης στην ελάχιστη उपρεωπτική δόση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αυτές τις ενώσεις, η χρήση ή η απόσταση και η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς. **Λογική επαγωγική μεταφορών BСRР και P-gp:** Οι επιδράσεις ισχυρών επαγωγών των μεταφορών εκροής BСRР και Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) στη βιοδιαθεσιμότητα και διάθεση της κλαδριβίνης δεν έχουν μελετηθεί επίσης. Μια πιθανή μείωση της έκθεσης στην κλαδριβίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν συγχρόνησαν ισχυροί επαγωγείς μεταφορών BСRР (π.χ. κορτικοστεροειδή) ή Ρ-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, υπεροκό (St. John's Wort)). **Ορμονικά αντιυπελιπτικά:** Είναι επί του παρόντος άγνωστο εάν η κλαδριβίνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικά επιδρώντων ορμονικών αντιυπελιπτικών. Συνεπώς, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντιυπελιπτικά θα πρέπει να προσθέσουν να μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σε κάθε έτος θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες:** Πριν την έναρξη της θεραπείας τόσο κατά το έτος 1 όσο και κατά το έτος 2, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που θα μπορούσαν δυνητικά να τεκνοποιήσουν πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλείεται πριν από την έναρξη του MAVECLAD® κατά το έτος 1 και το 2, και να αποτρέπεται μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληξης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντιυπελιπτικά θα πρέπει να προσθέσουν για 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 MAVECLAD® θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία. Καθώς η κλαδριβίνη παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA, θα μπορούσαν να αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμετογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, Συνεπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. **Κύηση:** Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο με άλλες ουσίες που αναστέλλουν τη σύνθεση του DNA, η κλαδριβίνη θα μπορούσε να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το MAVECLAD® 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 MAVECLAD® και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.3). **Γονιμότητα:** Στους νοσητικούς, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική λειτουργία των απογόνων. Ωστόσο, επιδράσεις στους όρχις παρατηρήθηκαν στους ποντικούς και στους πιθήκους (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένου ότι η κλαδριβίνη παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA, θα μπορούσαν να αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμετογένεση. Συνεπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι κλινικά πλέον σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΠΣ οι οποίοι έλαβαν κλαδριβίνη στη δεδομένη δρωτική δόση των 3,5 mg/kg για 2 έτη στις κλινικές μελέτες ήταν λεμφopenία και έρπητς ζωστήρας. Η επίπτωση του έρπητς ζωστήρας ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια της περιόδου λεμφopenίας βαθμού 3 ή 4 (<500 έως 200 κύτταρα/mm³ ή <200 κύτταρα/mm³) σε σύγκριση με την περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν λεμφopenία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4). **Κατάλογοι ανεπιθύμητων ενεργειών:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στον παρακάτω κατάλογο προέρχονται από συγκεκριμένα 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 ασφαλείας από αυτές τις μελέτες περιλαμβάνει 923 ασθενείς. Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: Πολύ συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100 έως <1/10), Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), Πολύ σπάνιες (<1/10.000), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:** Συχνές: Στοματικός έρπητς, δερματικός έρπητς ζωστήρας, Πολύ σπάνιες: Φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4). **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:** Πολύ συχνές: Λεμφopenία. Συχνές: Μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Συχνές: Εξάνθημα, αλωπεκία. Περιγραφή των επίελεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, λεμφopenία: 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 λεμφopenία βαθμού 3 ή 4. Λεμφopenία βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με λεμφopenία βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε 2 μήνες μετά την πρώτη δόση της κλαδριβίνης σε κάθε έτος (4,0% και 11,3% των ασθενών με λεμφopenία βαθμού 3 κατά το έτος 1 και το έτος 2, 0% και 0,4% των ασθενών με λεμφopenία βαθμού 4 κατά το έτος 1 και το έτος 2). Αναμένεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν είτε σε φυσιολογικούς αριθμούς λεμφοκυττάρων είτε σε λεμφopenία βαθμού 1 εντός 9 μηνών. Για τη μείωση του κινδύνου για σοβαρή λεμφopenία, οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη (βλ. παράγραφο 4.4) και πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά κριτήρια για την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας με κλαδριβίνη. Κακοήθειες Στις κλινικές μελέτες και στη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που 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. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χολαργός 155 62 Τηλέφωνο: 213 2040 000 Φαξ: +30 210 6549585, Ιστοτόπος: www.eof.gr. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/17/1212/001-006 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Ιούλιος 2018 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικαίωτο τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος Διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή επί ειδικού ιστάρο και παρακολούθηση κατά την διάρκεια της αγωγής

Mavenclad 10mg tab (1)	Mavenclad 10mg tab (4)	Mavenclad 10mg tab (6)
Ενδεικτική Λιανική Τιμή: 2,414,15€	Ενδεικτική Λιανική Τιμή: 9,562,84€	Ενδεικτική Λιανική Τιμή: 14,694, 71 €

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





Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στην ΓΙΛΕΝΙΑ στις επόμενες σελίδες
1.Cohen et al. Ongoing Safety and Effectiveness: An Interim Analysis of Long-Term fingolimod treatment, poster P3-057 presented at AAN 2016. 2.Derfuss et al.The ACROSS study: Long-term efficacy of fingolimod in patients with RRMS (follow-up at 10 years) P1215ECTRIMS 2016, 3.Cohen et al Long-term efficacy of fingolimod treatment in relapsing-remitting patients who did not respond to interferon treatment P1212ECTRIMS 2016

MERCK

Καλωσήρθατε στο
MAVENCLAD®

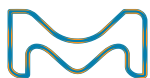
*Η μόνη ανοσοτροποποιητική θεραπεία για Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που μπορεί να προσφέρει έλεγχο της νόσου[†] για 4 έτη με μέγιστη, από του στόματος, διάρκεια θεραπείας τις 20 ημέρες τα πρώτα δύο έτη^{1,2}

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

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

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 113 του εντύπου. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη MERCK.

ΕΙΣ/ΟΑ/Π/Π/019



MAVENCLAD®
cladribine tablets

INNOVATIVELY SIMPLE™