

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TYSABRI 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg natalizumab.

Όταν αραιώνεται (βλ. παράγραφο 6.6), 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.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3 mmol (ή 52 mg) νατρίου. Όταν διαλύεται σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Αχρωμο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TYSABRI ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- Ασθενείς με υψηλής δραστηριότητας νόσο παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (*Disease Modifying Therapy, DMT*) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους έκπλυσης βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

ή

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας με TYSABRI θα πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, σε κέντρα με έγκαιρη πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI πρέπει να χορηγείται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους του TYSABRI, ιδιαιτέρως για τον αυξημένο κίνδυνο της Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς επίσης και σε αυτούς που τους φροντίζουν, ως προς τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML.

Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας και πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία.

Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να έχουν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μιτοξαντρόνη, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης δόσεων. Επομένως, πριν ξεκινήσει η θεραπεία με το TYSABRI, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατεσταλμένοι (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Το TYSABRI 300 mg χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης μία φορά κάθε 4 εβδομάδες.

Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί προσεκτικά σε ασθενείς που δε δείχνουν σημεία θεραπευτικού οφέλους πέραν των 6 μηνών.

Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του natalizumab στα 2 έτη προέκυψαν από ελεγχόμενες, διπλά τυφλές μελέτες. Μετά από 2 έτη η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται μόνο μετά από επαναξιολόγηση ενδεχόμενου οφέλους και κινδύνου. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML, όπως η διάρκεια της θεραπείας, η χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI και η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού John Cunningham (JCV) (βλ. παράγραφο 4.4).

Επαναχορήγηση

Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης. Για την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.4.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένα άτομα

Το TYSABRI δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας.

Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκινητική του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Το TYSABRI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Μετά την αραίωση (βλ. παράγραφο 6.6), η έγχυση πρέπει να γίνεται για διάστημα περίπου 1 ώρας και οι ασθενείς να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της για τυχόν σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Το TYSABRI δεν πρέπει να χορηγείται ως στιγμιαία (bolus) ένεση εφόδου.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο natalizumab ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML).

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Συνδυασμός με άλλα DMTs.

Γνωστές ενεργές κακοήθειες, πλην των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Η χρήση του TYSABRI έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο PML μιας ευκαιριακής λοίμωξης που οφείλεται στον ιό JC, η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με το TYSABRI θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο ιός JC προκαλεί επίσης JCV νευρωνοπάθεια των κοκκιωδών κυττάρων (*granule cell neuronopathy*, GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TYSABRI. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (δηλαδή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο).

Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML.

- Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC.

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

Ασθενείς θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλ. είναι θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC **και** έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερα από 2 έτη **και** έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML.

Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI και είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγούμενως ανοσοκατασταλτικά, το επίπεδο της αντισωματικής ανταπόκρισης έναντι του ιού JC (δείκτης) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML.

Σε ασθενείς που είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC, η χορήγηση δόσεων TYSABRI με εκτεταμένο μεσοδιάστημα (μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης δόσεων περίπου 6 εβδομάδων) δεικνύει ότι σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML σε σύγκριση με την εγκεκριμένη χορήγηση δόσεων. Εάν χρησιμοποιηθεί χορήγηση δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα, απαιτείται προσοχή γιατί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα δεν έχει τεκμηριωθεί και η αντίστοιχη σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι επί του παρόντος γνωστή (βλ. παράγραφο 5.1). Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης.

Σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, η θεραπεία με TYSABRI θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης.

Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC

Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC παρέχουν πληροφορίες στήριξης για τη στρωματοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με το TYSABRI. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI ή σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως μια νέα λοίμωξη από τον ιό JC, κυμαινόμενη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος εξέτασης. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μήνες των ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC. Συνιστάται κάθε 6 μήνες η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αφού φτάσουν στο σημείο θεραπείας των 2 ετών.

Η δοκιμασία αντισωμάτων έναντι του ιού JC (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης/ανταλλαγής πλάσματος (PLEX) ή ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIg) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία των εξετάσεων για αντισώματα έναντι του ιού JC στον ορό. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού JC σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της αφαίρεσης των αντισωμάτων από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIg (δηλαδή 6 μήνες = 5x χρόνο ημίσειας ζωής για ανοσοσφαιρίνες). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντισώματα έναντι του ιού JC, βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης.

Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML

Πριν την έναρξη της θεραπείας με το TYSABRI, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη μαγνητική τομογραφία (MRI) αναφοράς (που έχει ληφθεί συνήθως εντός των τελευταίων 3 μηνών),

και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον επί ετήσιας βάσης. Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότερη παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύντομο πρωτόκολλο, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής:

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

ή

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

Τα τρέχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη (βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI).

Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιουδήποτε ασθενούς με ΣΚΠ που λαμβάνει TYSABRI ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML με βάση τη μαγνητική τομογραφία και θετικό DNA του ιού JC στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Οι γιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση του κινδύνου της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI.

Αν υπάρχουν υπόνοιες για PML ή JCV GCN, η περαιτέρω χορήγηση δόσεων πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποκλειστεί η PML.

Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή για να καθορίσει αν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει κάτι τέτοιο, αν τα συμπτώματα αυτά είναι τυπικά της ΣΚΠ ή πιθανόν υποδηλωτικά της PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει μαγνητική τομογραφία κατά προτίμηση με αντίθεση (συγκριτική με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει την PML και/ή την JCV GCN (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων απεικόνισης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων εάν παραμένουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων του TYSABRI μπορεί να ξαναρχίσει.

Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδηλωτικών της PML ή της JCV GCN, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστικά, ψυχιατρικά συμπτώματα ή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορηθούν σχετικά με τη θεραπεία τους το

σύντροφο ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας, καθώς αυτοί ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν έχει αντιληφθεί ο ασθενής.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά PML κατόπιν διακοπής του TYSABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ευρήματα που να υποδηλώνουν PML κατά τη χρονική στιγμή της διακοπής. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο παρακολούθησης και να είναι σε εγρήγορση για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν PML, για διάστημα περίπου 6 μηνών μετά τη διακοπή του TYSABRI.

Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων TYSABRI πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση.

Βάσει μιας αναδρομικής ανάλυσης ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab από την έγκρισή του και μετά, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη διετή επιβίωση μετά τη διάγνωση PML μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PLEX και εκείνων που δεν υποβλήθηκαν. Για άλλα ζητήματα σχετικά με τη διαχείριση της PML, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης.

PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης)

Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν TYSABRI μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Πρέπει να γίνεται παρακολούθηση για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συσχετιζόμενης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης).

Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων

Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση του TYSABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική συννοσηρότητα. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρότητες δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8).

Το TYSABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλίτιδας και μηνιγγίτιδας που προκαλούνται από τον ιό του απλού έρπητα και τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα. Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα.

Η οξεία αμφιβληστροειδική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κερανοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβληστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται TYSABRI και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική οξύτητα, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβληστροειδούς για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του TYSABRI σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι συνταγογραφούντες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλάβουν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TYSABRI. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων.

Αν ένας ασθενής που λαμβάνει TYSABRI αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Εκπαιδευτική καθοδήγηση

Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφήσουν το TYSABRI πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης.

Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TYSABRI και να τους εφοδιάζουν με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με το TYSABRI.

Οι ιατροί πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερευαισθησία).

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν συσχετιστεί με το TYSABRI, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονταν συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέχρι 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της. Ο κίνδυνος υπερευαισθησίας ήταν μεγαλύτερος με τις αρχικές εγχύσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρής διάρκειας έκθεση (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεκτέθηκαν στο TYSABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορηγούμενη έγχυση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Διακόψτε τη χορήγηση του TYSABRI και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερευαισθησίας.

Σε ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση υπερευαισθησίας θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία με το TYSABRI.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά

Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με το TYSABRI ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για την ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TYSABRI.

Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI, βλ. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επαναφορά στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίζουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκαταστολής πριν από την έναρξη θεραπείας με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.3).

Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε TYSABRI, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφεύγεται μια πρόσθετη ανοσολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη του TYSABRI για να διασφαλίζεται ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (δηλ., κυτταροπενία).

Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν κατευθείαν από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιραμέρη σε TYSABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμφοπενία.

Κατά την αλλαγή από φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI.

Μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων σταδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI.

Η περιφλουνομίδη αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της περιφλουνομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της περιφλουνομίδης, ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από περιφλουνομίδη σε TYSABRI.

Η αλεμουζουμάμπη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με TYSABRI μετά την αλεμουζουμάμπη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή.

Ανοσογονικότητα

Παροξύνσεις της νόσου ή συμβάντα που σχετίζονται με την έγχυση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται, καθώς η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρής διάρκειας έκθεση στο TYSABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης

αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερευαισθησίας κατά την επαναχορήγηση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με TYSABRI.

Ηπατικά περιστατικά

Σοβαρές αυθόρμητες ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιατρικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TYSABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ηπατικής βλάβης, η χορήγηση του TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται.

Διακοπή της θεραπείας με TYSABRI

Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ιντερφερόνη και η οξική γλατιραμέρη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΣΚΠ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετη ανοσοκατασταλτική δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλυσης του natalizumab. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές.

Περιεκτικότητα του TYSABRI σε νάτριο

Το TYSABRI περιέχει 2,3 mmol (ή 52 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406 mg) νατρίου ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το TYSABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3).

Ανοσοποιήσεις

Σε μια τυχαίοποιημένη, ανοιχτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χυμική ανοσολογική ανταπόκριση σε αναμνηστικό εμβολιασμό (τοξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστερημένη και μειωμένη χυμική ανοσολογική ανταπόκριση στο νεοαντιγόνο KLH (keyhole limpet haemocyanin- την αιμοκυανίνη από πεταλίδες *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με το TYSABRI για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μητρώο κύησης, από περιστατικά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε TYSABRI στην έκβαση της εγκυμοσύνης.

Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρώο κύησης για το TYSABRI περιλαμβάνονταν 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι εκβάσεις ήταν διαθέσιμες. Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώντων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μείζονες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μητρώα κύησης στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη του TYSABRI.

Σε περιστατικά από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν παροδική ήπια έως μέτρια θρομβοπενία και αναιμία, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε TYSABRI κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Συνεπώς, συνιστάται τα νεογνά γυναικών που εκτίθενται στο φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης να παρακολουθούνται για πιθανές αιματολογικές ανωμαλίες.

Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το TYSABRI, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν. Κατά την αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του TYSABRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και η πιθανή επιστροφή της ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Θηλασμός

Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνήνα/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI.

Γονιμότητα

Μείωση της γονιμότητας των θηλέων ινδικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερέβαιναν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον απίθανο ότι το natalizumab θα επηρεάσει τις επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του TYSABRI στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένης της ζάλης που έχει αναφερθεί πολύ συχνά, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι αυτή να υποχωρήσει.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που

έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%).

Η υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας όταν το natalizumab χορηγείται στη συνιστώμενη δόση, αναφέρθηκαν ως ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγος σχετιζόμενα με την έγχυση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το natalizumab με επίπτωση κατά 0,5% μεγαλύτερη από εκείνη που αναφέρθηκε με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τους προτιμώμενους όρους της συνθήκης MedDRA σύμφωνα με την κύρια κατηγορία οργάνου συστήματος της MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοιμώξη	Πολύ συχνές
	ΡΙνοφαρυγγίτιδα	Πολύ συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Κνίδωση	Συχνές
	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
	Ζάλη	Πολύ συχνές
	Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος	Συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ρίγη	Συχνές
	Πυρεξία	Συχνές
	Κόπωση	Πολύ συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις στην έγχυση

Σε ελεγχόμενες διετεείς κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, ορίστηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με την έγχυση μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από την ολοκλήρωσή της. Αυτές συνέβησαν σε 23,1% των ασθενών με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 18,7%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονταν πιο συχνά με το natalizumab από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονταν ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν TYSABRI. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονταν συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρας μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες σημειώθηκαν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπέρταση, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, επιπλέον πιο συνηθισμένων συμπτωμάτων όπως εξάνθημα και κνίδωση.

Ανοσογονικότητα

Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύτηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Επιμένοντα αντι-natalizumab αντισώματα (μια θετική εξέταση που αναπαράγεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύτηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονταν με την έγχυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονταν ρίγη, ναυτία, έμετος και έξαψη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμβάντων σχετικών με την έγχυση, αυτά μπορούν να ανιχνευτούν και να επιβεβαιωθούν με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμένοντα αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων.

Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις

Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, το ποσοστό λοίμωξης ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab όσο και στους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Μία περίπτωση διάρροιας από κρυπτοσπορίδιο αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΣΚΠ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιπρόσθετων ευκαιριακών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν διέκοψε τη θεραπεία με natalizumab κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων και με την κατάλληλη θεραπεία υπήρξε ανάκαμψη.

Σε κλινικές δοκιμές, λοιμώξεις από έρπη (ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, ιός του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν το natalizumab απ' ό,τι σε ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας και μηνιγγίτιδας που είχαν προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα ή τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI. Η διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI πριν από την εκδήλωση κυμαινόταν από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν TYSABRI. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα). Σοβαρά περιστατικά OAN, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφοτέρους τους οφθαλμούς, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία που αναφέρθηκε σε αυτά τα

περιστατικά περιλάμβανε αντιική θεραπεία και σε ορισμένες περιπτώσεις χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις PML από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από την παθητική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η PML συνήθως οδηγεί σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις JCV GCN κατά τη διάρκεια της χρήσης του TYSABRI μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML.

Ηπατικά περιστατικά

Αυθόρμητα περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερχολερυθριναιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναιμία και αιμολυτική αναιμία

Σοβαρά περιστατικά αναιμίας και αιμολυτικής αναιμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TYSABRI σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Κακοήθειες

Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοηθειών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. Βλ. παράγραφο 4.3.

Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις

Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, η θεραπεία με το TYSABRI συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και εμπύρηνια ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση $0,1 \times 10^6/l$). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επέστρεψαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές ηωσινοφιλίας (αριθμός ηωσινοφίλων $> 1.500/mm^3$) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων υποχώρησαν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΚΠ που συμπεριλήφθησαν σε μια μετα-ανάλυση (βλ. επίσης Παράγραφο 5.1). Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σήματα ασφάλειας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1 περιστατικό ερπητικής μηνιγγίτιδας αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό PML στη μετα-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA23.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το natalizumab είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των μορίων - προσκόλλησης και δεσμεύεται στην α4-υπομονάδα των ανθρώπινων ιντεγκρινών, η οποία εκφράζεται δυναμικά στην επιφάνεια όλων των λευκοκυττάρων, με εξαίρεση τα ουδετερόφιλα. Συγκεκριμένα, το natalizumab δεσμεύεται στην α4β1 ιντεγκρίνη, αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση με τον συγγενικό της υποδοχέα, το αγγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης-1 (VCAM-1), τους συνδέτες της οστεοποντίνης και ένα εναλλακτικά συνδετικό πεδίο φμπρονεκτίνης, που συνδέει το τμήμα-1 (CS-1). Το natalizumab αναστέλλει την αλληλεπίδραση της α4β1 ιντεγκρίνης με το μόριο κυτταρικής προσκόλλησης βλεννογονική αντρεσίνη-1 (MadCAM-1). Η διακοπή αυτών των μοριακών αλληλεπιδράσεων εμποδίζει τη μετανάστευση των μονοπύρηνων λευκοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου στο φλεγμαίνοντα παρεγχυματικό ιστό. Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός δράσης του natalizumab ενδέχεται να είναι η καταστολή των υπό εξέλιξη φλεγμονωδών αντιδράσεων σε νοσούντες ιστούς μέσω της αναστολής της αλληλεπίδρασης των λευκοκυττάρων α4-εκφραστών με τους συνδέτες τους στον εξωκυττάριο χώρο και στα παρεγχυματικά κύτταρα. Υπ' αυτήν την έννοια, το natalizumab ενδέχεται να δρα ως καταστολέας της φλεγμονώδους δράσης που υπάρχει στο σημείο της νόσου και να αναστέλλει περαιτέρω τη στρατολόγηση των ανοσοκυττάρων στους φλεγμαίνοντες ιστούς.

Στην ΣΚΠ, οι βλάβες θεωρείται ότι συμβαίνουν όταν ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB). Η μετανάστευση λευκοκυττάρων μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προϋποθέτει την αλληλεπίδραση μεταξύ των μορίων προσκόλλησης που βρίσκονται επί των φλεγμονωδών κυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος. Η αλληλεπίδραση μεταξύ α4β1 και των στόχων της αποτελεί σημαντική συνιστώσα της παθολογικής φλεγμονής στον εγκέφαλο και η διακοπή αυτών των αλληλεπιδράσεων οδηγεί στον περιορισμό της φλεγμονής. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το VCAM-1 δεν εκφράζεται στο παρέγχυμα του εγκεφάλου. Ωστόσο, υπό την παρουσία προφλεγμονωδών κυτοκινών, το VCAM-1 αυξάνεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ενδεχομένως στα νευρογλοιακά κύτταρα κοντά στα σημεία της φλεγμονής. Σε κατάσταση φλεγμονής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην ΣΚΠ, η αλληλεπίδραση της α4β1 με το VCAM-1, CS-1 και την οστεοποντίνη, είναι αυτή που παίζει διαμεσολαβητικό ρόλο στην σταθερή προσκόλληση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο παρέγχυμα του εγκεφάλου και ενδεχομένως συντηρεί τη φλεγμονώδη αλληλουχία στον ιστό του ΚΝΣ. Ο αποκλεισμός των μοριακών αλληλεπιδράσεων της α4β1 με τους στόχους της περιορίζει τη φλεγμονώδη δράση που υπάρχει στον εγκέφαλο στην ΣΚΠ και αναστέλλει περαιτέρω τη στρατολόγηση των ανοσοκυττάρων στο φλεγμαίνοντα ιστό, περιορίζοντας έτσι το σχηματισμό ή τη διεύρυνση των βλαβών της ΣΚΠ.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπεία αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 2 ετών (μελέτη AFFIRM) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΣΚΠ, οι οποίοι είχαν εμφανίσει τουλάχιστον μία κλινική υποτροπή κατά τη διάρκεια του έτους προ της εισόδου στη μελέτη και είχαν βαθμολογία στη Διευρυμένη

Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) Kurtzke μεταξύ 0 και 5. Η μέση ηλικία ήταν 37 έτη, με μέση διάρκεια της ασθένειας τα 5 έτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λαμβάνουν TYSABRI 300 mg (n = 627) ή εικονικό φάρμακο (n = 315) κάθε 4 εβδομάδες και για έως 30 εγχύσεις. Νευρολογικές αξιολογήσεις διεξάγονται κάθε 12 εβδομάδες και όποτε υπήρχε υποψία για υποτροπή. Αξιολογήσεις με μαγνητική τομογραφία (MRI) για Gd προσλαμβάνουσες βλάβες T1 και ιδιαίτερα υπέρπυκνες βλάβες T2 διεξάγονται σε ετήσια βάση.

Τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον πιο κάτω πίνακα.

Μελέτη AFFIRM: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα		
Σχεδιασμός	Μονοθεραπεία. Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή παράλληλων ομάδων διάρκειας 120 εβδομάδων	
Υποκείμενα	RRMS (Κριτήρια McDonald)	
Θεραπεία	Εικονικό φάρμακο / Natalizumab 300 mg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες	
Καταληκτικό σημείο ενός έτους	Ποσοστό υποτροπών	
Καταληκτικό σημείο δύο ετών	Εξέλιξη στην EDSS	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	Μεταβλητές που απορρέουν από το ποσοστό υποτροπών / Μεταβλητές που απορρέουν από τη μαγνητική τομογραφία	
Υποκείμενα	Εικονικό φάρμακο	Natalizumab
Κατόπιν τυχαιοποίησης	315	627
Ολοκλήρωση 1 έτους	296	609
Ολοκλήρωση 2 ετών	285	589
Ηλικία, σε έτη, διάμεσος (εύρος)	37 (19-50)	36 (18-50)
Έτη ιστορικού ΣΚΠ, διάμεσος (εύρος)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Χρόνος σε έτη από τη διάγνωση, διάμεσος (εύρος)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Υποτροπές στους προηγούμενους 12 μήνες, διάμεσος (εύρος)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-Αρχική τιμή, διάμεσος (εύρος)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ		
Ετήσιο ποσοστό υποτροπών		
Μετά από ένα έτος (κύριο καταληκτικό σημείο)	0,805	0,261
Μετά από δύο έτη	0,733	0,235
Ένα έτος	Αναλογία ποσοστού 0,33 CI _{95%} 0,26, 0,41	
Δύο έτη	Αναλογία ποσοστού 0,32 CI _{95%} 0,26, 0,40	
Χωρίς υποτροπές		
Μετά από ένα έτος	53%	76%
Μετά από δύο έτη	41%	67%
Αναπηρία		
Αναλογία εξέλιξης ¹ (Επιβεβαίωση στις 12 εβδομάδες, κύριο αποτέλεσμα)	29%	17%
	Αναλογία κινδύνου 0,58, CI _{95%} 0,43, 0,73, p<0,001	
Αναλογία εξέλιξης ¹ (Επιβεβαίωση στις 24 εβδομάδες)	23%	11%
	Αναλογία κινδύνου 0,46, CI _{95%} 0,33, 0,64, p<0,001	
Μαγν. τομογραφία (0-2 έτη)		

Μελέτη AFFIRM: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα		
Μέση αλλαγή όγκου (%) σε υπέρπυκνες βλάβες T2	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Μέσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών T2	11,0	1,9 (p<0,001)
Μέσος αριθμός υπόπυκνων βλαβών T1	4,6	1,1 (p<0,001)
Μέσος αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν Gd	1,2	0,1 (p<0,001)

¹ Η εξέλιξη της αναπηρίας ορίστηκε ως η αύξηση τουλάχιστον 1,0 βαθμού στην κλίμακα EDSS από μια EDSS βάση αναφοράς $\geq 1,0$ που διατηρήθηκε για 12 ή 24 εβδομάδες ή η αύξηση τουλάχιστον 1,5 βαθμού στην EDSS από μια EDSS βάση αναφοράς =0 που διατηρήθηκε για 12 ή 24 εβδομάδες.

Στην υπο-ομάδα των ασθενών με ένδειξη για τη θεραπεία ταχέως εξελισσόμενης υποτροπιάζουσας διαλείπουσας ΣΚΠ (ασθενείς με 2 ή περισσότερες υποτροπές και 1 ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν Gd), το ετήσιο ποσοστό υποτροπών ήταν 0,282 στην ομάδα θεραπείας με το TYSABRI (n= 148) και 1,455 στην ομάδα θεραπείας με το εικονικό φάρμακο (n= 61) (p <0,001). Η αναλογία κινδύνου για την εξέλιξη της αναπηρίας ήταν 0,36 (95% CI: 0,17, 0,76) p = 0,008. Τα αποτελέσματα αυτά λήφθηκαν από μια εκ των υστέρων ανάλυση και θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη σοβαρότητα των υποτροπών πριν να συμπεριληφθούν οι ασθενείς στη μελέτη.

Η ενδιάμεση ανάλυση των αποτελεσμάτων (από τον Μάιο του 2015), από το Πρόγραμμα Παρατήρησης του TYSABRI (TYSABRI Observational Program - TOP) που είναι σε εξέλιξη, μια φάσης 4, πολυκεντρική, μελέτη ενός σκέλους (n = 5.770) κατέδειξε ότι οι ασθενείς που άλλαξαν από βήτα-ιντερφερόνη (n = 3.255) ή οξική γλατιραμέρη (n = 1.384) σε TYSABRI παρουσίασαν μια σταθερή, σημαντική μείωση στο ετήσιο ποσοστό υποτροπών (p< 0,0001). Οι μέσες βαθμολογίες στην EDSS παρέμειναν σταθερές πάνω από 5 χρόνια. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που άλλαξαν από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιραμέρη σε TYSABRI, στους ασθενείς που άλλαξαν από φινγκολιμόδη (n = 147) σε TYSABRI, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στο ετήσιο ποσοστό υποτροπών (*annualised relapse rate*, ARR), το οποίο παρέμεινε σταθερό πάνω από 2 χρόνια, και οι μέσες βαθμολογίες στην EDSS παρέμειναν παρόμοιες από την αρχή έως το Έτος 2. Κατά την ερμηνεία αυτών των δεδομένων πρέπει να ληφθεί υπόψη το περιορισμένο μέγεθος δείγματος και η μικρότερη διάρκεια της έκθεσης σε TYSABRI για αυτή την υποομάδα ασθενών.

Διεξήχθη μια μετα-ανάλυση μετά την κυκλοφορία στην αγορά χρησιμοποιώντας δεδομένα από 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΚΠ υπό αγωγή με TYSABRI (διάμεση ηλικία τα 17 έτη, το εύρος ήταν 7-18 ετών, 91% ηλικίας ≥ 14 ετών). Εντός αυτής της ανάλυσης, μια περιορισμένη υποκατηγορία ασθενών με δεδομένα διαθέσιμα πριν από τη θεραπεία (158 από τους 621 ασθενείς) κατέδειξε μείωση στο ARR από 1,466 (95% CI 1,337, 1,604) πριν από τη θεραπεία σε 0,110 (95% CI 0,094, 0,128).

Σε μια προκαθορισμένη, αναδρομική ανάλυση ασθενών στις Η.Π.Α. υπό αγωγή με TYSABRI που είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC (μητρώο TOUCH), συγκρίθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης PML μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα εκτεταμένου μεσοδιαστήματος όπως προσδιορίστηκε κατά τους τελευταίους 18 μήνες έκθεσης [(EID, *Extended Interval Dosing*) χορήγηση δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα, μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης δόσεων περίπου 6 εβδομάδων]. Η πλειονότητα (85%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με EID είχε λάβει θεραπεία με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα για ≥ 1 χρόνο πριν από τη μετάβαση σε EID. Η ενδιάμεση ανάλυση κατέδειξε χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με το EID (αναλογία κινδύνου = 0,06 95% CI της αναλογίας κινδύνου = 0,01-0,22). Η αποτελεσματικότητα του TYSABRI όταν χορηγείται σύμφωνα με το EID δεν έχει τεκμηριωθεί και συνεπώς η σχέση οφέλους-κινδύνου για το EID δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.4).

Η αποτελεσματικότητα μοντελοποιήθηκε για ασθενείς που άλλαξαν σε χορήγηση δόσεων μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος μετά από ≥ 1 έτος λήψης θεραπείας με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα του TYSABRI και οι οποίοι δεν εκδήλωσαν υποτροπή στο έτος πριν από την αλλαγή. Η τρέχουσα φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική στατιστική μοντελοποίηση και προσομοίωση υποδεικνύει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ενεργότητας της νόσου ΣΚΠ σε ασθενείς που αλλάζουν σε χορήγηση δόσεων μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με σωματικό βάρος >80 kg ή σε αυτούς στους οποίους χορηγούνται δόσεις με μεσοδιάστημα ≥ 7 εβδομάδων. Δεν έχουν ολοκληρωθεί προοπτικές κλινικές μελέτες για την επικύρωση αυτών των ευρημάτων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση δόσης natalizumab 300 mg σε ασθενείς με ΣΚΠ, η μέση μέγιστη συγκέντρωση που παρατηρήθηκε στον ορό ήταν 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Ο μέσος όρος των μέσων συγκεντρώσεων του natalizumab σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης των δόσεων κυμαίνονταν από 23 $\mu\text{g/ml}$ έως 29 $\mu\text{g/ml}$. Ο προβλεπόμενος χρόνος στην σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 24 εβδομάδες.

Διεξήχθη μια επικαιροποιημένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, αποτελούμενη από 11 μελέτες και από δεδομένα με λήψη δειγμάτων ΦΚ σε σειρά, όπως μετρήθηκαν από πρότυπη δοκιμασία του κλάδου. Συμπεριλήφθηκαν περισσότεροι από 1.286 συμμετέχοντες που λάμβαναν δόσεις οι οποίες κυμαίνονταν από 1 έως 6 mg/kg και σταθερές δόσεις 150/300 mg. Ο διάμεσος εκτιμητής της γραμμικής κάθαρσης του πληθυσμού ήταν 6,21 ml/h (5,60-6,70 ml/h, διάστημα εμπιστοσύνης 95%), ο διάμεσος όγκος κατανομής στον πληθυσμό σε σταθερή κατάσταση ήταν 5,58 l (5,27-5,92 l, διάστημα εμπιστοσύνης 95%) και ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 26,8 ημέρες. Οι τιμές 95^{οο} εκατοστημορίου του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής κυμαίνονται από 11,6 έως 46,2 ημέρες. Η πληθυσμιακή ανάλυση των 1.286 ασθενών διερεύνησε τις επιδράσεις επιλεγμένων συμμεταβλητών συμπεριλαμβανομένου του σωματικού βάρους, της ηλικίας, του φύλου, της παρουσίας αντισωμάτων αντι-natalizumab και της σύνθεσης του σκευάσματος στη φαρμακοκινητική. Μόνο το σωματικό βάρος, η παρουσία αντισωμάτων αντι-natalizumab και η σύνθεση του σκευάσματος που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες φάσης 2 βρέθηκαν να επηρεάζουν τη διάθεση του natalizumab. Η κάθαρση του natalizumab αυξήθηκε με το σωματικό βάρος με έναν τρόπο λιγότερο από αναλογικό, έτσι ώστε μια μεταβολή $\pm 43\%$ στο σωματικό βάρος είχε ως αποτέλεσμα μεταβολή μόνο -38% έως 36% στην κάθαρση. Η παρουσία αντισωμάτων αντι-natalizumab που εμμένουν αύξησε την κάθαρση του natalizumab περίπου κατά 2,54 φορές, κάτι που συμφωνούσε με τις μειωμένες συγκεντρώσεις natalizumab στον ορό που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς θετικούς στην επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του natalizumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΚΠ δεν έχουν τεκμηριωθεί. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του natalizumab σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Σύμφωνα με τη φαρμακολογική δράση του natalizumab, αλλοιωμένη μετακίνηση λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκε υπό τη μορφή αυξήσεων στα λευκοκύτταρα καθώς και αυξημένου βάρους του σπληνός στις περισσότερες μελέτες *in vivo*. Αυτές οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες και δεν φάνηκαν να έχουν οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες τοξικολογικές συνέπειες.

Σε μελέτες που έγιναν σε ποντικούς, η ανάπτυξη και η μετάσταση ογκοκυττάρων μελανώματος και λεμφοβλαστικής λευχαιμίας δεν αυξήθηκε με τη χορήγηση του natalizumab.

Δεν παρατηρήθηκε κλαστογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση του natalizumab στις δοκιμασίες Ames ή σε δοκιμασίες χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπους. Το natalizumab δεν έδειξε καμία επίδραση

σε δοκιμασίες *in vitro* ως προς τον πολλαπλασιασμό σειράς όγκων θετικών στην α4-ιντεγκρίνη ή κυτταροτοξικότητα.

Μείωση της γονιμότητας των θηλέων ινδικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερέβαιναν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων.

Η επίδραση του natalizumab στην αναπαραγωγή αξιολογήθηκε σε 5 μελέτες, 3 σε ινδικά χοιρίδια και 2 σε πιθήκους *cynomolgus*. Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν στοιχεία τερατογόνων επιδράσεων ή επιδράσεων στην ανάπτυξη των απογόνων. Σε μια μελέτη με ινδικά χοιρίδια, παρατηρήθηκε μικρή μείωση στην επιβίωση των νεογνών. Σε μια μελέτη με πιθήκους, ο αριθμός των αποβολών διπλασιάστηκε στις ομάδες θεραπείας με natalizumab 30 mg/kg έναντι των αντιστοίχων ομάδων ελέγχου. Αυτό ήταν το αποτέλεσμα μιας υψηλής επίπτωσης αποβολών στις υπό θεραπεία ομάδες της πρώτης ομάδας πληθυσμού, το οποίο δεν παρατηρήθηκε στη δεύτερη ομάδα πληθυσμού. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ποσοστό αποβολών σε οποιαδήποτε άλλη μελέτη. Μια μελέτη σε εγκύους πιθήκους *cynomolgus* έδειξε αλλοιώσεις στο έμβρυο που σχετίζονταν με το natalizumab, οι οποίες περιλάμβαναν ήπια αναιμία, μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, αυξημένα βάρη σπληνός και μειωμένα βάρη ήπατος και θύμου αδένα. Αυτές οι αλλοιώσεις σχετίζονταν με αυξημένη σπληνική εξωμυελική αιμοποίηση, θυμική ατροφία και μειωμένη ηπατική αιμοποίηση. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν επίσης μειωμένος σε απογόνους που προέρχονται από μητέρες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με natalizumab μέχρι τον τοκετό, ωστόσο δεν υπήρχαν στοιχεία αναιμίας στους απογόνους αυτούς. Όλες οι αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις μεγαλύτερες από τη δόση για τον άνθρωπο και αναστρέφονταν μετά την αποβολή του natalizumab.

Σε πιθήκους *cynomolgus* που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab μέχρι τον τοκετό, ανιχνεύτηκαν χαμηλά επίπεδα natalizumab στο μητρικό γάλα μερικών ζώων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο φωσφορικό, δισόξινο, μονοϋδρικό
Νάτριο φωσφορικό, μονόξινο, επταϋδρικό
Νάτριο χλωριούχο
Πολυσορβικό 80 (E433)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το TYSABRI δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
4 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

Μετά την αραιώση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), συνιστάται άμεση χρήση. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να φυλαχτεί σε θερμοκρασία 2°C - 8°C και να γίνει η έγχυσή του εντός 8 ωρών από την αραιώση. Οι χρόνοι φύλαξης του έτοιμου προς χρήση διαλύματος και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

15 ml πυκνού διαλύματος σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα (ελαστικό από χλωροβουτύλιο) και σφράγισμα (αλουμίνιο) με αποσπώμενο καπάκι.

Συσκευασία του ενός φιαλιδίου ανά κουτί.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης:

- Πριν από την αραίωση και τη χορήγηση να επιθεωρείτε το φιαλίδιο του TYSABRI για τυχόν σωματίδια. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και το υγρό μέσα στο φιαλίδιο δεν είναι άχρωμο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.
- Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική όταν προετοιμάζετε το διάλυμα TYSABRI για ενδοφλέβια (IV) έγχυση. Αφαιρέστε το αποσπώμενο καπάκι από το φιαλίδιο. Εισαγάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του ελαστικού πώματος και αφαιρέστε 15 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- Προσθέστε τα 15 ml του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε 100 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Αναστρέψτε απαλά το διάλυμα TYSABRI για να αναμειχθεί τελείως. Μην το ανακινήσετε.
- Το TYSABRI δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή αραιωτικά.
- Πριν τη χορήγηση να επιθεωρείτε οπτικά το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν για τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχει αποχρωματισμός ή παρατηρηθούν σωματίδια ξένης ύλης.
- Το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατόν και εντός 8 ωρών από την αραίωση. Αν το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν φυλαχτεί σε θερμοκρασία 2°C - 8°C (μην καταψύχετε), αφήστε το διάλυμα να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έγχυση.
- Η έγχυση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να γίνεται ενδοφλεβίως εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρας με ρυθμό περίπου 2 ml/λεπτό.
- Αφού ολοκληρωθεί η έγχυση, ξεπλύνετε την ενδοφλέβια γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση μόνο.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/346/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC 27709-4627
ΗΠΑ

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Δανία

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Δανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Με βάση τον τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς σε θεραπεία με TYSABRI παρακολουθούνται προς το παρόν, σε εθνικό επίπεδο, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα συζητήσει και θα συμφωνήσει με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές τα μέτρα για την περαιτέρω βελτίωση της παρακολούθησης (π.χ. μητρώα καταγραφής, μελέτες παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία) ως αρμόζει. Ο ΚΑΚ πρέπει να εφαρμόζει τα συμφωνηθέντα μέτρα της παρακολούθησης μέσα σε χρονικό πλαίσιο το οποίο συμφωνείται με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές.

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας οφείλει, μετά από συζήτηση και συμφωνία με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές στο κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το TYSABRI, να φροντίσει για τη διάθεση σε όλους τους ιατρούς που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν το TYSABRI, ενός ιατρικού πακέτου που να περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Πληροφορίες για τον ιατρό σχετικά με το TYSABRI
- Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς.
- Έντυπο έναρξης και έντυπο συνέχισης θεραπείας
- Έντυπο διακοπής θεραπείας

Οι πληροφορίες για τον ιατρό σχετικά με το TYSABRI πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα σημαντικά στοιχεία:

- Η θεραπεία με TYSABRI πρέπει να ξεκινά και να επιτηρείται συνεχώς από ειδικούς ιατρούς με πείρα στη διάγνωση και αντιμετώπιση νευρολογικών καταστάσεων, σε κέντρα με έγκαιρη πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία (MRI).
- Πληροφορίες σχετικές με το ότι άτυπες/ευκαιριακές λοιμώξεις, ιδιαίτερα η PML, μπορεί να παρουσιαστούν με το TYSABRI, και περιλαμβάνουν τα εξής:
 - Ευκαιριακές λοιμώξεις (εκτός της PML):
 - Το TYSABRI αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας και οξείας αμφιβληστροειδικής νέκρωσης (OAN) που προκαλούνται από τον ιό του απλού έρπητα και τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα
 - Οδηγίες σχετικά με τον έλεγχο για OAN.
 - Ο κίνδυνος της PML αυξάνεται με τη μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας και η θεραπεία πέρα από τους 24 μήνες συνεπάγεται επιπλέον κίνδυνο, καθώς και ότι άλλοι παράγοντες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PML
 - Παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC
 - Επίπεδο αντισωματικής ανταπόκρισης (δείκτης) για ασθενείς χωρίς ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας
 - Θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά πριν τη χρήση του TYSABRI
 - Στρωματοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης PML με βάση τους ταυτοποιημένους παράγοντες κινδύνου και παρουσίαση του κινδύνου εμφάνισης PML σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα θεραπείας, καθώς επίσης και τον αθροιστικό κίνδυνο εμφάνισης PML
 - Ο αλγόριθμος εκτίμησης κινδύνου για PML συνοψίζει τον κίνδυνο για PML με βάση την κατάσταση των αντισωμάτων έναντι του ιού John Cunningham (JCV), την προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών και τη διάρκεια της θεραπείας (με βάση τα έτη θεραπείας) και στρωματοποιεί τον κίνδυνο αυτό βάσει τιμής δείκτη, όπου εφαρμόζεται.

- Σύσταση ότι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία (MRI) κατά τα παρακάτω χρονικά διαστήματα:
 - Εντός 3 μηνών πριν την έναρξη του TYSABRI
 - Ετησίως κατά τη θεραπεία με το TYSABRI
 - Συχνότερη παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες) για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο PML.
 - Όταν παρουσιαστούν τα πρώτα σημεία οποιωνδήποτε συμπτωμάτων ενδεικτικών της πιθανότητας PML.
- Περιγραφή των πρωτοκόλλων μαγνητικής τομογραφίας αναφοράς, τακτικής παρακολούθησης καθώς και στην περίπτωση υποψίας για PML
- Ο έλεγχος για αντισώματα έναντι του ιού JC, η συχνότητα του ελέγχου, η ερμηνεία των ποιοτικών και των ποσοτικών αποτελεσμάτων, ο επιπολασμός των αντισωμάτων του ιού JC στον ορό και το ποσοστό ορομετατροπής με την πάροδο του χρόνου
- Διάγνωση και πρόγνωση της συμπτωματικής και ασυμπτωματικής PML
 - διαφοροποίηση μεταξύ PML και ΣΚΠ
 - η έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση μπορεί να βελτιώσουν την έκβαση

Συζήτηση για την PML με ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI

Κατά τη διάρκεια εκτεταμένων προ-εγκριτικών μελετών, αναφέρθηκαν δύο περιστατικά PML σε ασθενείς με ΣΚΠ και μια πλήρης αξιολόγηση της ασφάλειας αποκάλυψε ένα ακόμα περιστατικό σε ασθενή με νόσο Crohn που συμμετείχε σε κλινική μελέτη. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, ο κίνδυνος της PML είναι καλώς χαρακτηρισμένος για το διάστημα των 6 πρώτων χρόνων θεραπείας, με την αναγνώριση διαφορετικών επιπέδων κινδύνου για PML στις διαφορετικές υποκατηγορίες ασθενών.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου PML (δηλ. είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερα από 2 χρόνια και έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για PML. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με TYSABRI που είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα και δεν έχουν χρησιμοποιήσει ανοσοκατασταλτικά στο παρελθόν, το επίπεδο της ανταπόκρισης των αντι-JCV αντισωμάτων (δείκτης) συσχετίζεται με το επίπεδο κινδύνου για PML (δηλ. ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε εκείνους με υψηλό δείκτη αντισωμάτων συγκριτικά με εκείνους με χαμηλό δείκτη). Τα στοιχεία που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος για PML είναι χαμηλός όταν ο δείκτης είναι ίσος με ή μικρότερος από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές άνω του 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 χρόνια.

Ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου για PML, απαιτείται αυξημένη κλινική επαγρύπνηση για PML σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

- Περιγραφή της PML και επίπτωση. Η ανάλυση του STRATIFY JCV κατέδειξε ότι ο επιπολασμός των αντι-JCV αντισωμάτων είναι περίπου 55%. Ο επιπολασμός των αντι-JCV αντισωμάτων στην Ε.Ε. αναφέρθηκε ότι κυμαινόταν από 48,8% έως 69,5% σε μια διατμηματική μελέτη επιπολασμού ασθενών με ΣΚΠ ανεξαρτήτως θεραπείας. Στον πληθυσμό με ΣΚΠ, ο επιπολασμός των αντι-JCV αντισωμάτων αυξανόταν με την ηλικία και ήταν χαμηλότερος στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες σε όλες τις ομάδες που εξετάστηκαν. Γενικά, ο επιπολασμός των αντι-JCV αντισωμάτων δεν φάνηκε να επηρεάζεται από προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών, προηγούμενη έκθεση στο TYSABRI ή τη διάρκεια της έκθεσης στο TYSABRI.

- Οι ασθενείς, οι σύντροφοι και οι φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα τα οποία ενδέχεται να υποδηλώνουν πρόωμη PML και να συμβουλευούνται σχετικά με την ανάγκη να είναι σε επαγρύπνηση για αυτά τα συμπτώματα ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI, αλλά και για περίπου 6 μήνες μετά την τελευταία δόση TYSABRI (PML έχει επίσης αναφερθεί έως και 6 μήνες μετά την τελευταία δόση TYSABRI σε ασθενείς χωρίς ευρήματα που να υποδηλώνουν PML κατά τη στιγμή της διακοπής).
- Παρεχόμενες σχετικές πληροφορίες – Σε όλες τις περιπτώσεις όπου ενδείκνυται περαιτέρω διερεύνηση μιας μεταβολής της νευρολογικής κατάστασης ή μιας μεταβολής στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI), το TYSABRI πρέπει να διακόπτεται και να μην επαναχορηγείται μέχρι να αποκλειστεί με βεβαιότητα η μη σχετιζόμενη με τη ΣΚΠ παθολογία. Η διακοπή της θεραπείας με TYSABRI, για ένα σύντομο χρονικό διάστημα (ημέρες ή εβδομάδες), δεν αναμένεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βάση τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του φαρμάκου.

Η απόφαση για διακοπή του TYSABRI σε οποιοδήποτε στάδιο μπορεί να βασίζεται στην αρχική κλινική εικόνα, τα ευρήματα MRI, την εξέλιξη των συμπτωμάτων ή των σημείων ή/και την ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

- Επιβεβαίωση ότι το TYSABRI πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση επιβεβαιωμένης PML
- Διαχείριση της PML
- Στρατηγική παρακολούθησης μετά τη διακοπή της θεραπείας με TYSABRI
- Ανάγκη πληροφόρησης των ασθενών σχετικά με τα οφέλη και τον κίνδυνο του TYSABRI και εφοδιασμός τους με:
 - Αντίγραφο του εντύπου έναρξης θεραπείας
 - Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς, στην οποία συμπεριλαμβάνεται και ένα βασικό κείμενο που έχει συμφωνηθεί με την CHMP
- Εάν η θεραπεία πρόκειται να συνεχιστεί για περισσότερο από 24 μήνες, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο κίνδυνο της PML και να τους παρέχεται ένα αντίγραφο του εντύπου συνέχισης της θεραπείας
- Παροχή μιας περιγραφής του Φλεγμονώδους Συνδρόμου Ανοσολογικής Αποκατάστασης (IRIS)

Κλινική νευρολογική επιδείνωση σε ασθενείς με PML ή/και JCV GCN μπορεί να προκληθεί από διαμεσολαβούμενη από τον JCV καταστροφή του ιστού του ΚΝΣ, ή κατά την αποκατάσταση της ανοσολογικής λειτουργίας, από μια ενδοεγκεφαλική ανοσολογική φλεγμονώδη αντίδραση γνωστή ως φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης (IRIS). Υποψία για IRIS υπάρχει γενικά όταν οι ασθενείς με PML εμφανίζουν σημεία κλινικής επιδείνωσης συνοδευόμενης συνήθως, αλλά όχι πάντα, από Gd προσλαμβάνουσες βλάβες της PML με ή χωρίς χωροκατακτητική βλάβη στην MRI εγκεφάλου. Η κλινική επιδείνωση είναι αποτέλεσμα τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος, και εκδηλώνεται ως επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν ημιπάρεση, αταξία, διαταραχές του λόγου, οπτικές διαταραχές, μεταβολές στη γνωστική λειτουργία/τη συμπεριφορά και επιληπτική κρίση (ανάλογα με τη θέση του IRIS). Μπορεί να σημειωθούν σοβαρά επακόλουθα, συμπεριλαμβανομένων κόματος και θανάτου. Παρόλο που το ιικό φορτίο JC στο ENY μπορεί να αναμένεται να μειωθεί στην περίπτωση IRIS, είναι

επίσης πιθανό να αυξηθεί λόγω της διάσπασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) και της απελευθέρωσης JCV από κύτταρα που λύνονται κατά τη διάρκεια του IRIS.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TYSABRI, το IRIS σημειώθηκε μέσα σε μερικές ημέρες έως αρκετές εβδομάδες μετά την απομάκρυνση του TYSABRI με πλασμαφαίρεση (PLEX) ή ανοσοπροσρόφηση (IA). Παρόλο που η φλεγμονώδης αντίδραση μετά την ανοσολογική αποκατάσταση μπορεί να είναι ένα αναγκαίο βήμα για την απομάκρυνση των κυττάρων που έχουν προσβληθεί από τον JCV, ενδέχεται να καταστεί απαραίτητο να αντιμετωπιστεί η ενεργός ανοσολογική αντίδραση προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανή βλάβη λόγω του IRIS (Talan 2009, Elston and Thacker 2009) και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και συνεπώς να απαιτεί αντιμετώπιση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Κατά συνέπεια, μετά από PLEX ή IA, μπορεί να είναι χρήσιμη η περιοδική κλινική παρακολούθηση των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης με MRI, για την έγκαιρη ανίχνευση του IRIS. Η διάγνωση και η διαχείριση του IRIS αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα και δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την αντιμετώπισή του. Ωστόσο, έχει προσφάτως υποστηριχθεί ότι τα κορτικοστεροειδή μπορεί να είναι χρήσιμα για τη θεραπεία του IRIS, ιδίως σε ασθενείς με βαριάς μορφής έως απειλητικό για τη ζωή IRIS (Tan *et al.*, 2009, Clifford *et al.*, 2010). Τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα με στεροειδή έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία για τη θεραπεία του IRIS:

1) Από του στόματος πρεδνιζόνη 1,5 mg/kg/ημέρα x 2 εβδομάδες με σταδιακή μείωση της δόσης σε μια περίοδο 2 μηνών

2) Ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη (1 g/ημέρα για 3 ή 5 ημέρες) με από του στόματος σταδιακή μείωση σε μια περίοδο 2 μηνών

Αν σημειωθεί περαιτέρω επιδείνωση κατά τη σταδιακή μείωση των στεροειδών και κριθεί ότι οφείλεται σε συνεχιζόμενες ή νέες φλεγμονώδεις αντιδράσεις, μπορεί να απαιτείται ένα περαιτέρω σχήμα υψηλότερης δόσης στεροειδών.

Η προφυλακτική θεραπεία με στεροειδή δεν συνιστάται επί του παρόντος. Καθώς η επιστημονική και ιατρική γνώση αναφορικά με τα διαγνωστικά κριτήρια και τη διαχείριση του IRIS εξελίσσεται ταχέως, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το Ιατρικό Τμήμα της χώρας σας για τις πιο επικαιροποιημένες πληροφορίες αναφορικά με τις συστάσεις θεραπείας.

- Πιθανότητα άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων
- Την ανάγκη ενημέρωσης της Αρμόδιας Εθνικής Αρχής για τυχόν περιστατικά PML
- Πληροφορίες για οποιοδήποτε μητρώο ή άλλο σύστημα παρακολούθησης που έχει δημιουργηθεί στο Κράτος Μέλος και πώς γίνεται η καταχώρηση των ασθενών

Πληροφορίες για τη χορήγηση δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα (EID)

- Υπενθύμιση για την εγκεκριμένη δοσολογία. Παραπομπή στην ΠΧΠ της Ε.Ε.
- Παρουσίαση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης TOUCH που έδειξαν κλινικά και στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου PML σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με EID (διάστημα χορήγησης δόσεων 6 εβδομάδων) συγκριτικά με το τυπικό διάστημα χορήγησης δόσεων (διάστημα χορήγησης δόσεων 4 εβδομάδων).
- Η μετάβαση συνήθως λάμβανε χώρα μετά από 1 χρόνο (διάμεση τιμή 25 δόσεων τυπικού μεσοδιαστήματος) στον δευτερεύοντα ορισμό.
- Ενημέρωση σχετικά με μια μελέτη σε εξέλιξη που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα, την ανοχή και την ασφάλεια της μετάβασης σε EID μετά από τουλάχιστον 12 μήνες λήψης εγκεκριμένης δόσης.

- Παρουσίαση δεδομένων ενός μοντέλου ΦΚ/ΦΔ/αποτελεσματικότητας από δεδομένα κλινικών δοκιμών που υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα χορήγησης δόσεων ανά 6 εβδομάδες μοιάζει περισσότερο με την αποτελεσματικότητα χορήγησης ανά 4 εβδομάδες εάν συμβεί >1 χρόνο θεραπείας με το δοσολογικό σχήμα ανά 4 εβδομάδες.
- Παρουσίαση δεδομένων ενός μοντέλου ΦΚ/ΦΔ/αποτελεσματικότητας από τη μελέτη RESTORE, που υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος επαναδραστηριοποίησης της νόσου της ΣΚΠ είναι πιο πιθανός στην περίπτωση αυξημένου σωματικού βάρους (>80 kg) ή μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος χορήγησης δόσης (>7 εβδομάδες). Παρακολούθηση για πιθανά σημεία επαναδραστηριοποίησης της ΣΚΠ σε ασθενείς που αλλάζουν μεσοδιάστημα χορήγησης δόσεων.

Στο έντυπο έναρξης θεραπείας πρέπει να περιλαμβάνονται τα παρακάτω:

- Ότι σκοπός του εντύπου έναρξης θεραπείας είναι η παροχή προς τους ασθενείς πληροφοριών σχετικών με την PML και το σύνδρομο IRIS
- Πληροφορίες για την PML και το σύνδρομο IRIS, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου ανάπτυξης PML κατά τη θεραπεία με TYSABRI στρωματοποιημένου από προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά και λοίμωξη από τον JCV
- Επιβεβαίωση ότι ο γιατρός έχει συζητήσει τους κινδύνους της PML και τους κινδύνους του IRIS σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας εάν υπάρχουν υπόνοιες PML
- Επιβεβαίωση της κατανόησης από τους ασθενείς των κινδύνων της PML και ότι αυτοί έχουν λάβει αντίγραφο του εντύπου και κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
- Στοιχεία του ασθενούς, υπογραφή και ημερομηνία
- Όνομα και υπογραφή συνταγογραφούντος και ημερομηνία

Το έντυπο συνέχισης της θεραπείας θα πρέπει να περιέχει τα στοιχεία του εντύπου έναρξης θεραπείας και, επιπλέον, αναφορά ότι ο κίνδυνος της PML αυξάνεται με τη διάρκεια της θεραπείας και ότι η θεραπεία πέραν των 24 μηνών συνεπάγεται επιπλέον κίνδυνο.

Έντυπο διακοπής της θεραπείας

- Ενημέρωση του ασθενούς ότι PML έχει αναφερθεί έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή λήψης του Tysabri
- Υπενθύμιση των συμπτωμάτων της PML
- Πότε μπορεί να δικαιολογείται η απεικόνιση MRI
- Σύσταση να έχουν την κάρτα προειδοποίησης μαζί τους μετά τη διακοπή της θεραπείας
- Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

- Υπενθύμιση να επιδεικνύεται η κάρτα σε οποιονδήποτε γιατρό εμπλέκεται στη θεραπεία τους
- Υπενθύμιση να διαβάσουν προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από την έναρξη λήψης του Tysabri
- Υπενθύμιση να έχουν την κάρτα μαζί τους για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση Tysabri
- Υπενθύμιση σε ασθενείς και φροντιστές να επιδεικνύουν την κάρτα και παροχή μιας λίστας συμπτωμάτων που μπορεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη PML
- Υπενθύμιση να μην ξεκινήσει η λήψη Tysabri, αν υπάρχει σοβαρό πρόβλημα με το ανοσοποιητικό τους σύστημα
- Υπενθύμιση να μην λαμβάνεται καμία άλλη μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή για τη ΣΚΠ όσο λαμβάνεται το Tysabri
- Περιγραφή της PML, των πιθανών συμπτωμάτων και της αντιμετώπισης της PML
- Υπενθύμιση σχετικά με τις σοβαρές λοιμώξεις και την ανάγκη να μιλήσουν με τον γιατρό τους, εάν εμφανίσουν κάποια σοβαρή επίμονη λοίμωξη
- Υπενθύμιση για το πού πρέπει να αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες
- Λεπτομέρειες για τον ασθενή, τον θεράποντα ιατρό και την ημερομηνία έναρξης λήψης του Tysabri

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TYSABRI 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
natalizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 15 ml περιέχει 300 mg natalizumab (20 mg/ml). Όταν αραιωθεί το διάλυμα για έγχυση περιέχει περίπου 2,6 mg/ml natalizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Νάτριο φωσφορικό, δισόξινο, μονοϋδρικό. Νάτριο φωσφορικό, μονόξινο, επταϋδρικό. Νάτριο χλωριούχο. Πολυσορβικό 80 (E433) και ύδωρ για ενέσιμα.

Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Φιαλίδιο 1 x 15 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Αραιώστε πριν από την έγχυση.
Μην το ανακινείτε μετά την αραιώση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/346/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΤΥΣΑΒΡΙ 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
natalizumab
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αραιώστε πριν από την έγχυση. Μετά την αραιώση μην το ανακινείτε.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

15 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

TYSABRI 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. natalizumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

Εκτός από το παρόν φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το TYSABRI (που προφέρεται ως Ταϊσάμπρι) και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης και την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Ίσως χρειαστεί να τα διαβάσετε ξανά. Να έχετε μαζί σας το φύλλο οδηγιών χρήσης και την Κάρτα Προειδοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί έξι μήνες μετά την τελευταία δόση του TYSABRI, επειδή μπορεί να υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TYSABRI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το TYSABRI
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TYSABRI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TYSABRI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το TYSABRI και ποια είναι η χρήση του

Το TYSABRI περιέχει τη δραστική ουσία natalizumab. Αυτό το δραστικό συστατικό αναφέρεται ως μονοκλωνικό αντισώμα. Αυτά τα αντισώματα δρουν δημιουργώντας δεσμούς με πρωτεΐνες του σώματος, εξαλείφοντας την επιβλαβή επίδραση αυτών των πρωτεϊνών.

Το TYSABRI χρησιμοποιείται στην αγωγή της σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ). Η ΣΚΠ προκαλεί φλεγμονή στον εγκέφαλο, που προκαλεί βλάβη στα νευρικά κύτταρα. Το TYSABRI εμποδίζει τα κύτταρα που προκαλούν τη φλεγμονή να προχωρήσουν στον εγκέφαλο. Έτσι μειώνεται η βλάβη των νευρών που προκαλείται από την ΣΚΠ.

Ποια είναι τα συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας;

Τα συμπτώματα της ΣΚΠ ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή και ενδέχεται να εμφανίσετε μερικά ή και κανένα από αυτά.

Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται: προβλήματα στο βάδισμα, μούδιασμα στο πρόσωπο, τους βραχίονες ή τα κάτω άκρα, προβλήματα στο να δείτε πράγματα, κόπωση, αίσθημα απώλειας της ισορροπίας ή ζάλη, προβλήματα κύστης και εντέρων, δυσκολία στη σκέψη και τη συγκέντρωση, κατάθλιψη, οξύ ή χρόνιο άλγος, σεξουαλικά προβλήματα, δυσκαμψία και σπασμοί των μυών. Όταν τα

συμπτώματα είναι σε έξαρση, αυτό ονομάζεται υποτροπή (επίσης γνωστή ως παρόξυνση ή προσβολή). Όταν εμφανιστεί υποτροπή, μπορεί να παρατηρήσετε τα συμπτώματα ξαφνικά, εντός λίγων ωρών ή να τα δείτε να εξελίσσονται αργά μέσα σε διάστημα αρκετών ημερών. Κατόπιν τα συμπτώματά σας συνήθως βελτιώνονται σταδιακά (αυτό ονομάζεται ύφεση).

Σε κλινικές δοκιμές, το TYSABRI περιόρισε περίπου κατά το ήμισυ την εξέλιξη των επιπτώσεων της ΣΚΠ που οδηγούν σε αναπηρία και επίσης μείωσε τον αριθμό των προσβολών της ΣΚΠ κατά τα δύο τρίτα περίπου. Όταν λαμβάνετε το TYSABRI, ενδέχεται να μην παρατηρήσετε καμία βελτίωση, ωστόσο το TYSABRI μπορεί να εξακολουθεί να δρα προκειμένου να εμποδίσει την επιδείνωση της ΣΚΠ.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το TYSABRI

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το TYSABRI, είναι σημαντικό να συζητήσετε με το γιατρό σας τα οφέλη που θα περιμένατε από αυτήν τη θεραπεία και τους κινδύνους που συνδέονται μ' αυτήν.

Μην χρησιμοποιήσετε το TYSABRI

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο natalizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που ο γιατρός σας σάς έχει πει ότι έχετε προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Η PML είναι μια σπάνια λοίμωξη του εγκεφάλου.
- Σε περίπτωση που ο γιατρός σας σάς πει ότι έχετε σοβαρό πρόβλημα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα (για παράδειγμα, λόγω κάποιας ασθένειας όπως είναι το HIV ή λόγω κάποιου φαρμάκου που παίρνετε ή που έχετε πάρει στο παρελθόν).
- Σε περίπτωση που παίρνετε φάρμακα που καταστέλλουν ή τροποποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΣΚΠ. Αυτά τα φάρμακα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί με το TYSABRI (βλ. Χρήση άλλων φαρμάκων, παρακάτω).
- Σε περίπτωση που έχετε ενεργό καρκίνο (εκτός αν πρόκειται για έναν τύπο καρκίνου του δέρματος που λέγεται βασικοκυτταρικό καρκίνωμα).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το TYSABRI.

Λοιμώξεις

Ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας εάν έχετε, ή νομίζετε ότι έχετε, οποιοδήποτε είδος λοίμωξης (βλ. ανεπιθύμητες ενέργειες). Ορισμένες λοιμώξεις, διαφορετικές από την PML, μπορεί επίσης να είναι σοβαρές και μπορεί να οφείλονται σε ιούς, βακτήρια ή άλλες αιτίες.

Υπήρξαν περιστατικά μιας σπάνιας εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), που εμφανίστηκε σε ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί το TYSABRI. Η PML μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο.

- Τα συμπτώματα της PML μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά της υποτροπής της ΣΚΠ (π.χ. αδυναμία ή οπτικές αλλαγές). Επομένως, αν θεωρήσετε ότι τα συμπτώματά σας της ΣΚΠ επιδεινώνονται ή αν παρατηρήσετε τυχόν νέα συμπτώματα ενώ λαμβάνετε θεραπεία με TYSABRI ή για έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με TYSABRI, είναι πολύ σημαντικό να μιλήσετε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

- Μιλήστε με το σύντροφό σας ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας και πληροφορήστε τους για τη θεραπεία σας. Θα μπορούσαν να υπάρχουν συμπτώματα τα οποία εσείς δεν θα αντιλαμβανόσασταν, όπως αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά, διαλείψεις της μνήμης, δυσκολίες στην ομιλία και την επικοινωνία, τις οποίες ο γιατρός σας μπορεί να χρειάζεται να διερευνήσει περαιτέρω για να αποκλειστεί η PML. Θα πρέπει να συνεχίσετε να είστε σε επαγρύπνηση για τυχόν συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με TYSABRI.
- Θα βρείτε αυτές τις πληροφορίες και στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που σας έδωσε ο γιατρός σας. Έχει σημασία να φυλάξετε την Κάρτα Προειδοποίησης και να τη δείξετε στο σύντροφό σας ή στο πρόσωπο που σας φροντίζει.

Η PML σχετίζεται με ανεξέλεγκτη αύξηση του ιού JC στον εγκέφαλο, παρόλο που δεν είναι γνωστός ο λόγος για την αύξηση αυτή σε ορισμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TYSABRI. Μια κατάσταση που ονομάζεται JCV GCN (JC νευρωνοπάθεια κοκκιωδών κυττάρων) προκαλείται επίσης από τον ιό JC και έχει παρουσιαστεί σε μερικούς ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί TYSABRI. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML. Ο ιός JC είναι κοινός ιός ο οποίος προσβάλλει πολλούς ανθρώπους αλλά συνήθως δεν προκαλεί αισθητή νόσο.

Πριν την έναρξη της θεραπείας σας με το TYSABRI, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει αν υπάρχουν στο αίμα σας αντισώματα έναντι του ιού JC. Αυτά τα αντισώματα είναι σημείο ότι έχετε προσβληθεί από τον ιό JC. Ο γιατρός σας μπορεί να επαναλάβει αυτή την εξέταση αίματος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με TYSABRI, για να ελέγξει εάν έχει αλλάξει κάτι.

Ο κίνδυνος της PML είναι υψηλότερος με το TYSABRI:

- Εάν έχετε στο αίμα σας αντισώματα έναντι του ιού JC.
- Όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος χορήγησης της θεραπείας, ιδιαίτερα αν η θεραπεία σας χορηγείται για περισσότερα από 2 χρόνια.
- Εάν έχετε πάρει προηγουμένως φάρμακο γνωστό ως ανοσοκατασταλτικό. Αυτά τα φάρμακα μειώνουν τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος στο σώμα σας.

Εάν έχετε και τους τρεις παραπάνω κινδύνους, έχετε μεγαλύτερη πιθανότητα να προσβληθείτε από PML.

Εάν δεν έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά και έχετε λάβει θεραπεία με TYSABRI για 2 χρόνια ή περισσότερο, το επίπεδο της αντισωματικής ανταπόκρισης έναντι του ιού JC μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης PML.

Για όσους διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο PML, ο γιατρός σας μπορεί να επαναλαμβάνει την εξέταση τακτικά για να ελέγξει εάν έχει αλλάξει κάτι σε περίπτωση που:

- Δεν έχετε αντισώματα έναντι του ιού JC στο αίμα σας Ή
- Έχετε λάβει θεραπεία για περισσότερα από 2 χρόνια και έχετε χαμηλότερο επίπεδο αντισωμάτων ιού JC στο αίμα σας.

Θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας αν το TYSABRI είναι η καταλληλότερη θεραπεία για σας πριν την έναρξη της θεραπείας με το TYSABRI και όταν έχετε ήδη πάρει το TYSABRI για περισσότερα από 2 έτη.

Σε ασθενείς με PML είναι πιθανό να παρουσιαστεί μια αντίδραση γνωστή ως IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης) μετά από θεραπευτική αγωγή για την PML, καθώς το TYSABRI απομακρύνεται από το σώμα. Το σύνδρομο IRIS μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της κατάστασής σας, συμπεριλαμβανομένης και της επιδείνωσης της λειτουργίας του εγκεφάλου.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Μερικοί ασθενείς παρουσίασαν αλλεργική αντίδραση στο TYSABRI. Ο γιατρός σας θα ελέγξει για τυχόν αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά από αυτήν.

Πάντα θα έχει δράση το TYSABRI;

Σε μερικούς ασθενείς που χρησιμοποιούν το TYSABRI, με το πέρασμα του χρόνου η φυσική άμυνα του οργανισμού μπορεί να σταματήσει τη δράση του TYSABRI (ο οργανισμός αναπτύσσει αντισώματα στο TYSABRI). Ο γιατρός σας είναι εκείνος που μπορεί να αποφασίσει αν το TYSABRI δεν έχει την κατάλληλη δράση για σας κάνοντάς σας εξετάσεις αίματος και είναι εκείνος που θα σταματήσει το TYSABRI, αν κάτι τέτοιο είναι απαραίτητο.

Άλλα φάρμακα και TYSABRI

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- **Δεν θα πρέπει** να χρησιμοποιήσετε το TYSABRI εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της νόσου της ΣΚΠ
- Ίσως να μην μπορείτε να πάρετε το TYSABRI εάν παίρνετε τώρα ή αν έχετε πάρει στο παρελθόν φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Μην χρησιμοποιήσετε το TYSABRI αν είστε έγκυος, εκτός και αν το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας. Εάν είστε ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- Μη θηλάζετε κατά το διάστημα που χρησιμοποιείτε το TYSABRI. Θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας αν θα επιλέξετε το θηλασμό ή τη χρήση του TYSABRI.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με την επίδραση του TYSABRI στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, αν νιώσετε ζάλη, που είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το TYSABRI περιέχει νάτριο

Κάθε φιαλίδιο TYSABRI περιέχει 2,3 mmol (ή 52 mg) νατρίου. Μετά την αραίωση για χρήση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406 mg) νατρίου ανά δόση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TYSABRI

Το TYSABRI θα σας δοθεί από ένα γιατρό με πείρα στη θεραπεία της ΣΚΠ. Ο γιατρός σας μπορεί να σας αλλάξει κατευθείαν από ένα άλλο φάρμακο για τη ΣΚΠ σε TYSABRI εάν δεν υπάρχουν ενδείξεις διαταραχών που να έχουν προκληθεί από την προηγούμενη θεραπεία σας. Ο γιατρός σας πρέπει να πραγματοποιήσει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει την ύπαρξη τυχόν διαταραχών και εάν έχετε αντισώματα έναντι του ιού JC. Για να αλλάξετε από ορισμένα φάρμακα της ΣΚΠ, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να περιμένετε για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, προκειμένου να διασφαλίσει ότι το μεγαλύτερο μέρος από το προηγούμενο φάρμακο έχει απομακρυνθεί από τον οργανισμό σας. Δεν συνιστάται γενικά η έναρξη της θεραπείας με TYSABRI μετά την αλεμτουζουμάμπη. Εάν έχετε λάβει θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη, απαιτείται μια διεξοδική αξιολόγηση και συζήτηση με τον γιατρό σας για να αποφασισθεί εάν μια αλλαγή σε TYSABRI είναι κατάλληλη για εσάς.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

- Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι 300 mg μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες.
- Το TYSABRI πρέπει να αραιώνεται πριν σας χορηγηθεί. Χορηγείται υπό τη μορφή ενστάλαξης σε φλέβα (με ενδοφλέβια έγχυση), συνήθως στο βραχίονά σας. Για τη διαδικασία αυτή απαιτείται περίπου 1 ώρα.
- Πληροφορίες για γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση του TYSABRI παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.
- Είναι σημαντικό να συνεχίσετε το φάρμακό σας για το διάστημα που εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε ότι σας βοηθά. Η αδιάλειπτη χορήγηση δόσεων του TYSABRI είναι σημαντική, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Αυτό συμβαίνει διότι ασθενείς που έλαβαν μία ή δύο δόσεις του TYSABRI και στη συνέχεια υπήρξε κενό στη θεραπεία για διάστημα τριών μηνών ή περισσότερο, είχαν περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης κατά την επανέναρξη της θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το TYSABRI

Αν ξεχάσετε τη συνήθη δόση σας του TYSABRI, κανονίστε με το γιατρό σας να την πάρετε όσο πιο σύντομα μπορείτε. Στη συνέχεια μπορείτε να συνεχίσετε να λαμβάνετε τη δόση σας του TYSABRI κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με το TYSABRI, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μιλήστε αμέσως στον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα

Συμπτώματα σοβαρών λοιμώξεων, στα οποία περιλαμβάνονται:

- Ανεξήγητος πυρετός
- Σοβαρή διάρροια
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Παρατεταμένη ζάλη
- Πονοκέφαλος
- Απώλεια βάρους
- Νωθρότητα
- Διαταραχή στην όραση
- Πόνος ή ερυθρότητα του(των) ματιού(ών)

Μια ομάδα συμπτωμάτων που προκαλούνται από σοβαρή λοίμωξη του εγκεφάλου, στα οποία περιλαμβάνονται:

- Μεταβολές στην προσωπικότητα και τη συμπεριφορά, όπως σύγχυση, παραλήρημα ή απώλεια συνείδησης, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), κεφαλαλγία, ναυτία/έμετος, αυχενική δυσκαμψία, υπερβολική ευαισθησία στο έντονο φως, πυρετός, εξάνθημα (οπουδήποτε στο σώμα).

Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να προκαλούνται από μια λοίμωξη του εγκεφάλου (*εγκεφαλίτιδα*) ή του στρώματος που τον περιβάλλει (*μηνιγγίτιδα*).

Σημεία αλλεργίας στο TYSABRI, κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή λίγο μετά από αυτήν:

- Κνησμός/εξάνθημα (κνίδωση)
- Πρήξιμο του προσώπου, των χειλέων ή της γλώσσας σας
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Θωρακικό άλγος ή δυσφορία
- Αύξηση ή μείωση στην αρτηριακή σας πίεση (ο γιατρός σας ή η νοσοκόμα θα το προσέξουν εάν παρακολουθούν την πίεσή σας).

Σημεία πιθανού ηπατικού προβλήματος:

- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών σας
- Ασυνήθιστη σκούρα χρώση των ούρων.

Το TYSABRI μπορεί να έχει και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται πιο κάτω με βάση το πόσο συχνά έχουν αναφερθεί στις κλινικές δοκιμές:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους:

- Ουρολοίμωξη
- Πονόλαιμος και καταρροή ή βουλωμένη μύτη
- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Αρθραλγία
- Κόπωση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους:

- Ρίγη
- Κνησμός/εξάνθημα (κνίδωση)
- Αδιαθεσία (έμετος)
- Πυρετός

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους:

- Σοβαρή αλλεργία (υπερευαισθησία)
- Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους:

- Ασυνήθιστες λοιμώξεις (αποκαλούμενες “Ευκαιριακές λοιμώξεις”)
- Σοβαρή αναιμία (μείωση των ερυθροκυττάρων σας, που μπορεί να κάνει το δέρμα σας χλωμό και μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε δυσκολία στην αναπνοή ή έλλειψη ενέργειας)

Μιλήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό, αν νομίζετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη.

Δείξτε την Κάρτα Προειδοποίησης και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης σε οποιοδήποτε γιατρό εμπλέκεται στη θεραπεία σας, όχι μόνο στο νευρολόγο σας.

Θα βρείτε επίσης τις πληροφορίες αυτές και στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που σας δόθηκε από το γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το TYSABRI

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και το κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αραιωμένο διάλυμα:

Μετά την αραιώση, συνιστάται άμεση χρήση. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να φυλαχτεί σε θερμοκρασία 2°C - 8°C και να γίνει η έγχυσή του εντός 8 ωρών από την αραιώση.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε σωματίδια στο υγρό ή/και αν το υγρό μέσα στο φιαλίδιο έχει αποχρωματιστεί.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TYSABRI

Η δραστική ουσία είναι το natalizumab. Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 15 ml περιέχει 300 mg natalizumab (20 mg/ml). Μετά την αραιώση, το διάλυμα για έγχυση περιέχει περίπου 2,6 mg/ml natalizumab.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Νάτριο φωσφορικό, δισόξινο, μονοϋδρικό,

Νάτριο φωσφορικό, μονόξινο, επταϋδρικό,

Νάτριο χλωριούχο (βλ. παράγραφο 2 «Το TYSABRI περιέχει νάτριο»)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Υδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του TYSABRI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το TYSABRI είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς θολό διάλυμα. Κάθε κουτί περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Δανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda
Tel: +351 21 318 8450

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 40

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

1. Πριν από την αραιώση και τη χορήγηση να επιθεωρείτε το φιαλίδιο του TYSABRI για τυχόν σωματίδια. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και το υγρό μέσα στο φιαλίδιο δεν είναι άχρωμο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.
2. Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική όταν προετοιμάζετε το διάλυμα TYSABRI για ενδοφλέβια (IV) έγχυση. Αφαιρέστε το αποσπώμενο καπάκι από το φιαλίδιο. Εισαγάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του ελαστικού πώματος και αφαιρέστε 15 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
3. Προσθέστε τα 15 ml του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε 100 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Αναστρέψτε απαλά το διάλυμα TYSABRI για να αναμειχθεί τελείως. Μην το ανακινείτε.
4. Το TYSABRI δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή αραιωτικά.
5. Πριν τη χορήγηση να επιθεωρείτε οπτικά το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν για τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχει αποχρωματισμός ή παρατηρηθούν σωματίδια ξένης ύλης.
6. Το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατόν και εντός 8 ωρών από την αραιώση. Αν το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν φυλαχτεί σε

θερμοκρασία 2°C - 8°C (μην καταψύχετε), αφήστε το διάλυμα να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έγχυση.

7. Η έγχυση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να γίνεται ενδοφλεβίως εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρας με ρυθμό περίπου 2 ml/λεπτό.
8. Αφού ολοκληρωθεί η έγχυση, ξεπλύνετε την ενδοφλέβια γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
9. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση μόνο.
10. Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, τ ο όνομα (Tysabri) και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.
11. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.