##### Το παρόν έγγραφο αποτελεί τις εγκεκριμένες πληροφορίες προϊόντος για το Tysabri, ενώ επισημαίνονται οι αλλαγές που επήλθαν στις πληροφορίες προϊόντος σε συνέχεια της προηγούμενης διαδικασίας (EMEA/H/C/000603/IB/0149). Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Tysabri>

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**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 ανά 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 (βλ. παράγραφο 4.4 για περισσότερες πληροφορίες).

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Άχρωμο, 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 πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) 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 πολλαπλή σκλήρυνση, 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 (MRI) 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 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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, 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, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατεσταλμένοι (βλ. 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 φαρμακευτικού προϊόντος 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

*Ηλικιωμένοι*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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.

Μετά τις πρώτες 12 ενδοφλέβιες δόσεις του Tysabri, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Εάν οι ασθενείς δεν έχουν παρουσιάσει αντιδράσεις από την έγχυση, ο χρόνος παρακολούθησης μετά τη χορήγηση της δόσης μπορεί να μειωθεί ή να απαλειφθεί με βάση με την κλινική εκτίμηση.

Οι ασθενείς που ξεκινούν εκ νέου θεραπεία με natalizumab μετά από κενό στη θεραπεία ≥ 6 μηνών πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας για τις πρώτες 12 ενδοφλέβιες εγχύσεις μετά την επανέναρξη της θεραπείας.

Το Tysabri 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να χορηγείται ως στιγμιαία (bolus) ένεση εφόδου.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
* Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 natalizumab και είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγουμένως 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, *Ενδοφλέβια χορήγηση κάθε έξι εβδομάδες [Q6W]*). Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης.

Ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να συνεχίζουν αυτή τη θεραπεία 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 υποστηρικτικές πληροφορίες για τη στρωματοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας 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 Oδηγίες Διαχείρισης.

Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML

Πριν την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 natalizumab σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες στη συγκεκριμένη θεραπεία 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 natalizumab).

Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιουδήποτε ασθενούς με ΠΣ 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 natalizumab.

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

Ο ειδικευμένος 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 ΠΣ 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 σκιαγραφικό (συγκριτική με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) 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 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 πληροφορήσουν 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 natalizumab 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 θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, 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 ανιχνεύτηκαν επίσης σε ασθενείς με ΠΣ που υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυτή η θεραπεία 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 πολλαπλή σκλήρυνση που λάμβαναν αυτή τη θεραπεία (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(ΟΑΝ) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβληστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η ΟΑΝ έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 ΟΑΝ. Μετά την κλινική διάγνωση της ΟΑΝ, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς.

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

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

Εκπαιδευτική καθοδήγηση

Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφήσουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 natalizumab 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 κατά 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 σε θεραπεία. 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.

Αυτό το προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινάει η κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερευαισθησίας.

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

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά

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

Σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 για την ΠΣ με ενδοφλέβια έγχυση natalizumab, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 της θεραπείας 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 natalizumab 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.

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.

Η τεριφλουνομίδη αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της τεριφλουνομίδης 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 τεριφλουνομίδης, 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 τεριφλουνομίδη σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Η αλεμτουζουμάμπη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μετά την αλεμτουζουμάμπη, 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρής διάρκειας έκθεση σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 natalizumab (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατικά περιστατικά

Σοβαρές αυθόρμητες ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). 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. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιατρικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία. 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διακόπτεται.

Θρομβοπενία

Με τη χρήση του natalizumab έχει αναφερθεί θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας (*Ιmmune thrombocytopenic purpura*, ITP). Η καθυστέρηση στη διάγνωση και τη θεραπεία της θρομβοπενίας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή επακόλουθα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να αναφέρουν στον γιατρό τους αμέσως, εάν παρουσιάσουν, οποιαδήποτε σημεία ασυνήθιστης ή παρατεταμένης αιμορραγίας, πετεχειών ή αυτόματου μωλωπισμού. Εάν διαπιστωθεί θρομβοπενία, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του natalizumab.

Διακοπή της θεραπείας

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 ΠΣ 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 σε νάτριο

Πριν από την αραίωση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 52 mg νατρίου ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος που ισοδυναμεί με το 2,6% των 2 g νατρίου που αποτελούν τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα πρόσληψης από τον ΠΟΥ για έναν ενήλικα.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

Ανοσοποιήσεις

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΠΣ 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

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 στο natalizumab 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 ΠΣ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες της θεραπείας με natalizumab σε έγκυες γυναίκες.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και αναιμία σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη σε νεογνά γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει natalizumab, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του natalizumab.

Θηλασμός

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

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 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Tysabri έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.8).

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΠΣ 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%).

Σε κλινικές δοκιμές σε 6.786 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση και υποδόρια ένεση), οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία (32%), ρινοφαρυγγίτιδα (27%), κόπωση (23%), ουρολοίμωξη (16%), ναυτία (15%), αρθραλγία (14%) και ζάλη (11%) σχετιζόμενες με τη χορήγηση natalizumab.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές παρουσιάζονται στον Πίνακα 1, παρακάτω. Στην κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, αναφέρονται με τις ακόλουθες επικεφαλίδες: Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), Πολύ σπάνιες (<1/10.000), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA | Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Πολύ συχνές* | *Συχνές* | *Όχι συχνές* | *Σπάνιες* | *Μη γνωστής συχνότητας* |
| *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις* | Ρινοφαρυγγίτιδα  Ουρολοίμωξη | Ερπητική λοίμωξη | Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια | Έρπης οφθαλμικός | Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ερπητική  JCV νευρωνοπάθεια των κοκκιωδών κυττάρων  Νεκρωτική ερπητική αμφιβληστροειδοπάθεια |
| *Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος* |  | Αναιμία | Θρομβοπενία, Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP),  Ηωσινοφιλία | Αιμολυτική αναιμία  Εμπύρηνα ερυθροκύτταρα |  |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος* |  | Υπερευαισθησία | Αναφυλακτική αντίδραση  Φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης |  |  |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* | Ζάλη  Κεφαλαλγία |  |  |  |  |
| *Αγγειακές διαταραχές* |  | Έξαψη |  |  |  |
| *Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου* |  | Δύσπνοια |  |  |  |
| *Γαστρεντερικές διαταραχές* | Ναυτία | Έμετος |  |  |  |
| *Ηπατοχολικές διαταραχές* |  |  |  | Υπερχολερυθριναιμία | Ηπατική βλάβη |
| *∆ιαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* |  | Κνησμός  Εξάνθημα  Κνίδωση |  | Αγγειοοίδημα |  |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* | Αρθραλγία |  |  |  |  |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης* | Κόπωση | Πυρεξία  Ρίγη  Αντίδραση της θέσης έγχυσης  Αντίδραση της θέσης ένεσης | Οίδημα προσώπου |  |  |
| *Παρακλινικές εξετάσεις* |  | Αύξηση ηπατικών ενζύμων  Ειδικό αντίσωμα κατά φαρμάκου θετικό |  |  |  |
| *Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών* | Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση |  |  |  |  |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR)*

Σε ελεγχόμενες διετείς κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ, 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 ΠΣ 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 ΠΣ, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. 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 ΠΣ. 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 natalizumab 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 ΠΣ, 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 ΠΣ. 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' ότι 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 πολλαπλή σκλήρυνση που λάμβαναν natalizumab. Η διάρκεια της θεραπείας με natalizumab 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 ΟΑΝ σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα). Σοβαρά περιστατικά ΟΑΝ, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφότερους τους οφθαλμούς, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία που αναφέρθηκε σε αυτά τα περιστατικά περιλάμβανε αντιιική 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 ΠΣ, η θεραπεία με το natalizumab συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και εμπύρηνα 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 με ενδοφλέβια χορήγηση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την ενδοφλέβια μορφή αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, 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 x 106/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/mm3) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων υποχώρησαν.

*Θρομβοπενία*

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP) με ένδειξη συχνότητας «όχι συχνές».

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ 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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η ασφάλεια των δόσεων που υπερβαίνουν τα 300 mg δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς. Δεν έχει καθορισθεί η μέγιστη ποσότητα natalizumab που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερβολική δόση natalizumab. Η θεραπεία συνίσταται στη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου και στην υποστηρικτική θεραπεία, όπως απαιτείται.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L04AG03.

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 φιμπρονεκτίνης, που συνδέει το τμήμα‑1 (CS‑1). Το natalizumab αναστέλλει την αλληλεπίδραση της α4β7 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 ΠΣ, 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 ΠΣ, 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 ΠΣ και αναστέλλει περαιτέρω τη στρατολόγηση των ανοσοκυττάρων στο φλεγμαίνοντα ιστό, περιορίζοντας έτσι το σχηματισμό ή τη διεύρυνση των βλαβών της ΠΣ.

Κλινική αποτελεσματικότητα

*Κλινική μελέτη AFFIRM*

Η αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπεία αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 2 ετών (μελέτη AFFIRM) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ, 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 Τ2 διεξάγονται σε ετήσια βάση.

Τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

| **Πίνακας 2. Μελέτη AFFIRM: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
| Σχεδιασμός | | Μονοθεραπεία. Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή παράλληλων ομάδων διάρκειας 120 εβδομάδων | |
| Συμμετέχοντες | | 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 | |
| Συμμετέχοντες | | 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 ΠΣ, 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 CI95% 0,26, 0,41 | |
| Δύο έτη | | Αναλογία ποσοστού 0,32 CI95% 0,26, 0,40 | |
| Χωρίς υποτροπές | |  |  |
| Μετά από ένα έτος | | 53% | 76% |
| Μετά από δύο έτη | | 41% | 67% |
|  | |  |  |
| Αναπηρία | |  |  |
| Αναλογία εξέλιξης1(Επιβεβαίωση στις 12 εβδομάδες, κύριο αποτέλεσμα) | | 29% | 17% |
|  | | Αναλογία κινδύνου 0,58, CI95% 0,43, 0,73, p<0,001 | |
| Αναλογία εξέλιξης1(Επιβεβαίωση στις 24 εβδομάδες) | | 23% | 11% |
|  | | Αναλογία κινδύνου 0,46, CI95% 0,33, 0,64, p<0,001 | |
| Μαγν. τομογραφία (0-2 έτη) | |  |  |
| Μέση αλλαγή όγκου (%) σε υπέρπυκνες βλάβες T2 | | +8,8% | -9,4%  (p<0,001) |
| Μέσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών Τ2 | | 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 >=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 ΠΣ (ασθενείς με 2 ή περισσότερες υποτροπές και 1 ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν Gd), το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών ήταν 0,282 στην ομάδα θεραπείας με το natalizumab (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.

*Πρόγραμμα Παρατήρησης του Tysabri (TOP)*

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 ετησιοποιημένο 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στο ετησιοποιημένο 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 natalizumab για αυτή την υποομάδα ασθενών.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Διεξήχθη μια μετα-ανάλυση μετά την κυκλοφορία στην αγορά χρησιμοποιώντας δεδομένα από 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ υπό αγωγή με natalizumab (διάμεση ηλικία τα 17 έτη, το εύρος ήταν 7 έως 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).

*Δοσολογικό σχήμα εκτεταμένου μεσοδιαστήματος*

Σε μια προκαθορισμένη, αναδρομική ανάλυση ασθενών στις Η.Π.Α. υπό αγωγή με Tysabri ενδοφλεβίως χορηγούμενο που είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC (Πρόγραμμα Συνταγογράφησης 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 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 έως 0,22).

Η αποτελεσματικότητα μοντελοποιήθηκε για ασθενείς που άλλαξαν σε χορήγηση δόσεων μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος μετά από ≥1 έτος λήψης θεραπείας με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με ενδοφλέβια χορήγηση 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 ΠΣ σε ασθενείς που αλλάζουν σε χορήγηση δόσεων μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται δόσεις με μεσοδιάστημα ≥7 εβδομάδων. Δεν έχουν ολοκληρωθεί προοπτικές κλινικές μελέτες για την επικύρωση αυτών των ευρημάτων.

Η αποτελεσματικότητα του natalizumab όταν χορηγείται σύμφωνα με το EID δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, η σχέση οφέλους-κινδύνου για το EID δεν είναι γνωστή (βλ. *«Ενδοφλέβια χορήγηση κάθε έξι εβδομάδες [Q6W]»*).

*Ενδοφλέβια χορήγηση κάθε έξι εβδομάδες (Q6W)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αξιολογήθηκαν σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, παρεμβατική, ελεγχόμενη, ανοιχτή, τυφλοποιημένων αξιολογητών, διεθνή μελέτη φάσης 3 (NOVA, 101MS329), η οποία περιλάμβανε συμμετέχοντες με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ, σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald του 2017, που λάμβαναν ενδοφλέβια θεραπεία με natalizumab κάθε έξι εβδομάδες. Η μελέτη είχε σχεδιαστεί για την εκτίμηση μιας διαφοράς στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων κάθε έξι εβδομάδων (Q6W) και κάθε τεσσάρων εβδομάδων (Q4W).

Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 499 συμμετέχοντες ηλικίας 18‑60 ετών, με βαθμολογία στην EDSS ≤ 5,5 κατά τη διαλογή, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον για 1 έτος θεραπεία με natalizumab ενδοφλεβίως Q4W και ήταν κλινικά σταθεροί (καμία υποτροπή τους τελευταίους 12 μήνες, καμία T1 βλάβη που να προσλάμβανε γαδολίνιο (Gd) κατά τη διαλογή). Στη μελέτη, οι συμμετέχοντες που άλλαξαν σε Q6W μετά από τουλάχιστον ένα έτος ενδοφλέβιας θεραπείας Q4W με natalizumab αξιολογήθηκαν σε σχέση με τους συμμετέχοντες που συνέχισαν την ενδοφλέβια θεραπεία Q4W.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά αναφοράς των υποομάδων ως προς την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια έκθεσης στο natalizumab, τη χώρα, το σωματικό βάρος, την κατάσταση έναντι του JCV και του αριθμού υποτροπών στο έτος πριν από την πρώτη δόση, τον αριθμό υποτροπών κατά τη θεραπεία με natalizumab, τον αριθμό προηγούμενων DMT και τον τύπο προηγούμενης DMT ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας χορηγούμενης Q6W και Q4W.

| **Πίνακας 3. Μελέτη NOVA: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα** | | |
| --- | --- | --- |
| Σχεδιασμός | Μονοθεραπεία. Προοπτική, τυχαιοποιημένη, παρεμβατική, ελεγχόμενη, ανοιχτή, τυφλοποιημένων αξιολογητών, διεθνής μελέτη φάσης 3β | |
| Συμμετέχοντες | RRMS (κριτήρια McDonald) | |
| Χορήγηση θεραπείας (μέρος 1) | Natalizumab Q4W  300 mg ενδοφλεβίως | Natalizumab Q6W  300 mg ενδοφλεβίως |
| Τυχαιοποιημένοι | 248 | 251 |
| ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | | |
| Πληθυσμός mITTα για το μέρος 1 την εβδομάδα 72 | 242 | 247 |
| Νέες/προσφάτως διευρυμένες (N/NE) βλάβες T2 από την έναρξη έως την Eβδομάδα 72  Συμμετέχοντες με αριθμό βλαβών = 0 | 189 (78,1%) | 202 (81,8%) |
| = 1 | 7 (3,6%) | 5 (2,0%) |
| = 2 | 1 (0,5%) | 2 (0,8%) |
| = 3 | 0 | 0 |
| = 4 | 0 | 0 |
| ≥ 5 | 0 | 2\* (0,8%) |
| ελλείπουσες | 45 (18,6%) | 36 (14,6%) |
| Προσαρμοσμένη μέση τιμή N/NE υπέρπυκνων βλαβών T2 (κύριο καταληκτικό σημείο)\*  95% CIβ,γ | 0,05  (0,01, 0,22) | 0,20  (0,07, 0,63) |
|  | p = 0,0755 | |
| Ποσοστό συμμετεχόντων που ανέπτυξαν N/NE βλάβες T2 | 4,1% | 4,3% |
| Ποσοστό συμμετεχόντων που ανέπτυξαν υπόπυκνες βλάβες T1 | 0,8% | 1,2% |
| Ποσοστό συμμετεχόντων που ανέπτυξαν Gd προσλαμβάνουσες βλάβες | 0,4% | 0,4% |
| Προσαρμοσμένο ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών | 0,00010 | 0,00013 |
| Ποσοστό συμμετεχόντων ελεύθερων υποτροπής\*\* | 97,6% | 96,9% |
| Ποσοστό ελεύθερων από επιβεβαιωμένη στις 24 εβδομάδες επιδείνωση βάσει EDSS | 92% | 90% |
| α Πληθυσμός mITT (τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία), ο οποίος περιλάμβανε όλους τους τυχαιοποιημένους συμμετέχοντες που έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση από τη θεραπεία της μελέτης (natalizumab με τυπικό μεσοδιάστημα χορήγησης [SID] ή natalizumab με εκτεταμένο μεσοδιάστημα χορήγησης [EID]) και είχαν τουλάχιστον 1 αποτέλεσμα, μετά την έναρξη, από τις ακόλουθες αξιολογήσεις κλινικής αποτελεσματικότητας: αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας βάσει MRI, υποτροπές, EDSS, 9-HPT (Δοκιμασία εννιά οπών και πασσάλων), T25FW (Δοκιμασία χρονομετρούμενης βάδισης 25 ποδιών), SDMT (Δοκιμασία κωδικοποίησης συμβόλων-ψηφίων), TSQM (Ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από τη θεραπεία για τη φαρμακευτική αγωγή), κλίμακα CGI (Κλίμακα συνολικής κλινικής εντύπωσης).  β Εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας αρνητική διωνυμική παλινδρόμηση, με τη θεραπεία ως μεταβλητή ταξινόμησης, και το σωματικό βάρος αναφοράς (≤ 80 έναντι > 80 kg), τη διάρκεια της έκθεσης στο natalizumab κατά την έναρξη (≤ 3 έναντι > 3 έτη) και την περιοχή (Βόρεια Αμερική, Ηνωμένο Βασίλειο, Ευρώπη και Ισραήλ, και Αυστραλία) ως συμμεταβλητές.  γ Οι παρατηρηθείσες βλάβες περιλαμβάνονται για ανάλυση ανεξάρτητα από συνοδά συμβάντα και οι ελλείπουσες τιμές λόγω αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας (6 συμμετέχοντες άλλαξαν σε χορήγηση Q4W και από 1 συμμετέχων σε χορήγηση Q6W και Q4W διέκοψαν τη θεραπεία) καταλογίζονται από τη χειρότερη περίπτωση συμμετεχόντων υπό θεραπεία στην ίδια επίσκεψη, στην ίδια ομάδα θεραπείας ή διαφορετικά μέσω πολλαπλού καταλογισμού.  \* Η αριθμητική διαφορά που παρατηρήθηκε στις N/NE βλάβες μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας προκλήθηκε από έναν υψηλό αριθμό βλαβών που παρουσιάστηκαν σε δύο συμμετέχοντες στο σκέλος Q6W – έναν συμμετέχοντα που παρουσίασε βλάβες τρεις μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας και έναν δεύτερο συμμετέχοντα που διαγνώστηκε με ασυμπτωματική PML την εβδομάδα 72.  \*\* Υποτροπές – οι κλινικές υποτροπές αξιολογήθηκαν ως οριζόμενες από νέα ή υποτροπιάζοντα νευρολογικά συμπτώματα που δεν συσχετίζονταν με πυρετό ή λοίμωξη και είχαν ελάχιστη διάρκεια 24 ώρες. | | |

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση δόσης natalizumab 300 mg σε ασθενείς με ΠΣ, η μέση μέγιστη συγκέντρωση που παρατηρήθηκε στον ορό ήταν 110 ± 52 μg/ml. Ο μέσος όρος των μέσων ελαχίστων (trough) συγκεντρώσεων του natalizumab σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης των δόσεων κυμαίνονταν από 23 μg/ml έως 29 μg/ml στη χορήγηση Q4W. Σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο, οι μέσες ελάχιστες (trough) συγκεντρώσεις για το σχήμα Q6W ήταν περίπου 60 έως 70% χαμηλότερες από εκείνες για το σχήμα Q4W. Ο προβλεπόμενος χρόνος στην σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 24 εβδομάδες. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού περιλαμβάνει 12 μελέτες και 1.781συμμετέχοντες που λάμβαναν δόσεις οι οποίες κυμαίνονταν από 1 έως 6mg/kg και σταθερές δόσεις 150/300mg.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν 5,96l (5,59‑6,38l, διάστημα εμπιστοσύνης 95%).

Αποβολή

Ο διάμεσος εκτιμητής της γραμμικής κάθαρσης του πληθυσμού ήταν 6,08ml/h (5,75-6,33ml/h, διάστημα εμπιστοσύνης 95%) και o εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 28,2ημέρες. Οι τιμές 95ου εκατοστημορίου του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής κυμαίνονται από 11,6 έως 46,2 ημέρες.

Η πληθυσμιακή ανάλυση των 1.781 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 +/-43% στο σωματικό βάρος είχε ως αποτέλεσμα μεταβολή μόνο -33% έως 30% στην κάθαρση. Η παρουσία αντισωμάτων αντι-natalizumab που εμμένουν αύξησε την κάθαρση του natalizumab περίπου κατά 2,45 φορές, κάτι που συμφωνούσε με τις μειωμένες συγκεντρώσεις natalizumab στον ορό που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς θετικούς στην επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του natalizumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ δεν έχουν τεκμηριωθεί.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του natalizumab σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του natalizumab σε ασθενείς με 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 κλαστογόνος ή μεταλλαξιογόνος 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 (Ε 433)

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Το Tysabri 300mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 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

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του αραιωμένου διαλύματος για 72 ώρες σε θερμοκρασία 2 – 8 °C και έως τους 30 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, μετά την αραίωση 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 έως 8 °C και να γίνει η έγχυσή του εντός 24 ωρών από την αραίωση. 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 έως 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 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 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 για να αναμειχθεί τελείως. Μην το ανακινήσετε.
* Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 24 ωρών από την αραίωση. Αν το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν φυλαχτεί σε θερμοκρασία 2 °C έως 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 ανά 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(OΙ) AΔEIAΣ KYKΛOΦOPIAΣ**

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 [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml περιέχει 150 mg natalizumab.

Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγκρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μυός μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA.

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

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση)

Άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, ελαφρώς ιριδίζον έως ιριδίζον διάλυμα.

1. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
   1. **Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Tysabri ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) 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 πολλαπλή σκλήρυνση 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 (MRI) εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία.
  1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η έναρξη και η συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, με έγκαιρη πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πρώιμα σημεία και συμπτώματα Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης).

Σε περίπτωση χορήγησης από έναν επαγγελματία υγείας εκτός του κλινικού περιβάλλοντος, αυτοχορήγησης ή χορήγησης από ένα φροντιστή (βλ. παρακάτω), θα πρέπει να παρέχεται ο Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.4 για εκπαιδευτική καθοδήγηση).

Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους, ιδιαιτέρως για τον αυξημένο κίνδυνο της 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. Τα δεδομένα για την υποδόρια μορφή στον πρωτοθεραπευόμενο με Tysabri πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.4).

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, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατεσταλμένοι (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση για την υποδόρια χορήγηση είναι 300 mg κάθε 4 εβδομάδες. Καθώς κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 150 mg natalizumab, πρέπει να χορηγηθούν δύο προγεμισμένες σύριγγες.

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 (ενδοφλέβια έγχυση) 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 φαρμακευτικού προϊόντος 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).

Οποιαδήποτε αλλαγή στην οδό χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να πραγματοποιείται 4 εβδομάδες μετά την προηγούμενη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

Τρόπος χορήγησης

To Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται μόνο για υποδόρια (*subcutaneous*, SC) ένεση. Δεν προορίζεται για ενδοφλέβια (*intravenous*, IV) έγχυση.

Θα πρέπει να χορηγούνται δύο προγεμισμένες σύριγγες (συνολική δόση 300 mg), η μία μετά την άλλη χωρίς σημαντική καθυστέρηση. Η δεύτερη ένεση θα πρέπει να χορηγείται το αργότερο 30 λεπτά μετά την πρώτη ένεση.

Τα κατάλληλα σημεία για την εκτέλεση της υποδόριας ένεσης είναι ο μηρός, η κοιλιά (τουλάχιστον 6 εκατοστά μακριά από τον ομφαλό) ή η οπίσθια πλευρά του άνω βραχίονα (η τελευταία μόνο σε περίπτωση ένεσης από έναν επαγγελματία υγείας ή ένα φροντιστή). Η ένεση δεν θα πρέπει να γίνεται σε περιοχή του σώματος όπου το δέρμα είναι ερεθισμένο, ερυθρό, μωλωπισμένο, μολυσμένο ή έχει ουλές. Κατά την αφαίρεση της σύριγγας από το σημείο της ένεσης, θα πρέπει να αφήσετε το έμβολο ενώ τραβάτε τη βελόνα έξω. Αφήνοντας το έμβολο, ο μηχανισμός κάλυψης της βελόνας θα καλύψει τη βελόνα. Η δεύτερη ένεση θα πρέπει να απέχει περισσότερο από 3 εκατοστά από την πρώτη θέση ένεσης (βλ. οδηγίες χορήγησης στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Οι πρωτοθεραπευόμενοι με το natalizumab ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της ένεσης και για 1 ώρα μετά, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας, για τις πρώτες έξι δόσεις του natalizumab. Για ασθενείς που τη δεδομένη στιγμή λαμβάνουν natalizumab και οι οποίοι έχουν ήδη λάβει τουλάχιστον έξι δόσεις, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης του natalizumab που χρησιμοποιήθηκε για τις πρώτες έξι δόσεις, ο χρόνος παρακολούθησης για 1 ώρα μετά την ένεση για τις επόμενες υποδόριες ενέσεις μπορεί να μειωθεί ή να απαλειφθεί με βάση την κλινική εκτίμηση, εάν οι ασθενείς δεν έχουν παρουσιάσει αντιδράσεις από την ένεση/έγχυση.

*Χορήγηση εκτός του κλινικού περιβάλλοντος (ΕΚΠ)*

Το ενδεχόμενο χορήγησης ενέσεων του natalizumab από έναν επαγγελματία υγείας εκτός του κλινικού περιβάλλοντος (π.χ. κατ’ οίκον) μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως ανεχθεί καλά τουλάχιστον έξι δόσεις του natalizumab, δηλαδή που δεν έχουν εμφανίσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η απόφαση για τη χορήγηση ενέσεων σε έναν ασθενή εκτός του κλινικού περιβάλλοντος θα πρέπει να λαμβάνεται έπειτα από αξιολόγηση και σύσταση από τον ειδικευμένο ιατρό. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML (βλ. παράγραφο 4.4 για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την PML και για εκπαιδευτική καθοδήγηση).

*Αυτοχορήγηση ή χορήγηση από ένα φροντιστή*

Το ενδεχόμενο αυτοχορήγησης από τον ασθενή ή χορήγησης από ένα φροντιστή μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως ανεχθεί καλά τουλάχιστον έξι δόσεις του natalizumab, δηλαδή που δεν έχουν εμφανίσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται έπειτα από αξιολόγηση και σύσταση από τον ειδικευμένο ιατρό.

Οι ασθενείς ή οι φροντιστές πρέπει να χορηγήσουν τουλάχιστον δύο δόσεις μέσω της SC οδού (δύο ενέσεις η καθεμία) υπό την καθοδήγηση ενός επαγγελματία υγείας. Πρέπει να τους δοθεί η οδηγία να διαβάσουν την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να εξετάσουν τον Κατάλογο Ελέγχου Προ της Χορήγησης πριν από κάθε δόση. Οι ασθενείς ή οι φροντιστές πρέπει να προτρέπονται να παραμείνουν σε εγρήγορση για τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML (βλ. παράγραφο 4.4 για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την PML και εκπαιδευτική καθοδήγηση) και, εάν εμφανιστεί αντίδραση υπερευαισθησίας, να διακόψουν τη χορήγηση και να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια.

Μετά από κενό 3 μηνών ή περισσότερο στη θεραπεία, οι έξι επόμενες δόσεις πρέπει να χορηγούνται υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας λόγω της ανησυχίας για αντίδραση υπερευαισθησίας.

* 1. **Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία 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.

* 1. **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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικευμένο 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
* Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 natalizumab και είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγουμένως 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 natalizumab 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). Η μείωση του κινδύνου εμφάνισης PML βασίζεται σε δεδομένα από την ενδοφλέβια οδό χορήγησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα ούτε για την ασφάλεια ούτε για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα μέσω υποδόριας οδού χορήγησης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης.

Ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου με αυτήν τη θεραπεία, θα πρέπει να συνεχίζουν τη θεραπεία 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 υποστηρικτικές πληροφορίες για τη στρωματοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας 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 Oδηγίες Διαχείρισης.

Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML

Πριν την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες στη συγκεκριμένη θεραπεία 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν).

Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιουδήποτε ασθενούς με ΠΣ που λαμβάνει natalizumab 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 natalizumab.

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

Ο ειδικευμένος 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 ΠΣ 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 σκιαγραφικό (συγκριτική με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) για DNA ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. Εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο 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 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 πληροφορήσουν 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 natalizumab.

Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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, 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 θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, 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 ανιχνεύτηκαν επίσης σε ασθενείς με ΠΣ που υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυτή η θεραπεία 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 πολλαπλή σκλήρυνση που λάμβαναν αυτή τη θεραπεία (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 (ΟΑΝ) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβληστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η ΟΑΝ έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 ΟΑΝ. Μετά την κλινική διάγνωση της ΟΑΝ, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι συνταγογραφούντες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας 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 θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων.

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

Εκπαιδευτική καθοδήγηση

Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφήσουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 natalizumab 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

Οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν την υποδόρια ένεση του natalizumab εκτός του κλινικού περιβάλλοντος, π.χ. κατ’ οίκον, πρέπει να εξετάζουν τον Κατάλογο Ελέγχου Προ της Χορήγησης για κάθε ασθενή πριν από κάθε χορήγηση. Σε περίπτωση χορήγησης από τον ασθενή ή από ένα φροντιστή, πρέπει να τους δοθεί η οδηγία να εξετάζουν τον Κατάλογο Ελέγχου Προ της Χορήγησης πριν από κάθε δόση.

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν συσχετιστεί με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, συμπεριλαμβανομένων, για την ενδοφλέβια έγχυση, των σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονταν συνήθως εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Ο κίνδυνος υπερευαισθησίας ήταν μεγαλύτερος κατά 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 (3 μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεκτέθηκαν σε θεραπεία. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορήγηση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των υποδόριων ενέσεων και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή τους, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Σε περίπτωση χορήγησης από τον ασθενή ή από ένα φροντιστή, πρέπει να τους παρέχεται ενημέρωση για τα σημεία και τα συμπτώματα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Εάν εμφανιστεί αντίδραση υπερευαισθησίας, οι ασθενείς ή οι φροντιστές πρέπει να προτρέπονται να διακόψουν τη χορήγηση και να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινάει η κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερευαισθησίας.

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

Τα δεδομένα για την υποδόρια μορφή στον πρωτοθεραπευόμενο με Tysabri πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά

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

Σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 για την ΠΣ με ενδοφλέβια έγχυση natalizumab, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 της θεραπείας 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 natalizumab 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.

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.

Η τεριφλουνομίδη αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της τεριφλουνομίδης 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 τεριφλουνομίδης, 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 τεριφλουνομίδη σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

Ανοσογονικότητα

Παροξύνσεις της νόσου ή συμβάντα που σχετίζονται με την ένεση 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρής διάρκειας έκθεση σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, 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 natalizumab (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατικά περιστατικά

Σοβαρές αυθόρμητες ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). 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. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιατρικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία. 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διακόπτεται.

Θρομβοπενία

Με τη χρήση του natalizumab έχει αναφερθεί θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας (*Ιmmune thrombocytopenic purpura*, ITP). Η καθυστέρηση στη διάγνωση και τη θεραπεία της θρομβοπενίας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή επακόλουθα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να αναφέρουν στον γιατρό τους αμέσως, εάν παρουσιάσουν, οποιαδήποτε σημεία ασυνήθιστης ή παρατεταμένης αιμορραγίας, πετεχειών ή αυτόματου μωλωπισμού. Εάν διαπιστωθεί θρομβοπενία, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του natalizumab.

Διακοπή της θεραπείας

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 ΠΣ 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 σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση (300 mg natalizumab), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

* 1. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

Ανοσοποιήσεις

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΠΣ 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια.

* 1. **Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 ΠΣ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες της θεραπείας με natalizumab σε έγκυες γυναίκες.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και αναιμία σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη σε νεογνά γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει natalizumab, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του natalizumab.

Θηλασμός

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

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 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Tysabri έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη μετά τη χορήγηση natalizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε για το natalizumab που χορηγείται υποδορίως ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του natalizumab που χορηγείται ενδοφλεβίως, με εξαίρεση το άλγος της θέσης ένεσης. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης του άλγους της θέσης ένεσης ήταν συχνή 4% (3/71) για τα άτομα που λάμβαναν natalizumab 300 mg, κάθε 4 εβδομάδες, με υποδόρια χορήγηση.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΠΣ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση) 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%).

Σε κλινικές δοκιμές σε 6786 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση και υποδόρια ένεση), οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία (32%), ρινοφαρυγγίτιδα (27%), κόπωση (23%), ουρολοίμωξη (16%), ναυτία (15%), αρθραλγία (14%) και ζάλη (11%) σχετιζόμενες με τη χορήγηση natalizumab.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Στην κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, αναφέρονται με τις ακόλουθες επικεφαλίδες: Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), Πολύ σπάνιες (<1/10.000), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA | Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Πολύ συχνές* | *Συχνές* | *Όχι συχνές* | *Σπάνιες* | *Μη γνωστής συχνότητας* |
| *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις* | Ρινοφαρυγγίτιδα  Ουρολοίμωξη | Ερπητική λοίμωξη | Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια | Έρπης οφθαλμικός | Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ερπητική JCV νευρωνοπάθεια των κοκκιωδών κυττάρων  Νεκρωτική ερπητική αμφιβληστροειδοπάθεια |
| *Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος* |  | Αναιμία | Θρομβοπενία, Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP),  Ηωσινοφιλία | Αιμολυτική αναιμία  Εμπύρηνα ερυθροκύτταρα |  |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος* |  | Υπερευαισθησία | Αναφυλακτική αντίδραση  Φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης |  |  |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* | Ζάλη  Κεφαλαλγία |  |  |  |  |
| *Αγγειακές διαταραχές* |  | Έξαψη |  |  |  |
| *Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου* |  | Δύσπνοια |  |  |  |
| *Γαστρεντερικές διαταραχές* | Ναυτία | Έμετος |  |  |  |
| *Ηπατοχολικές διαταραχές* |  |  |  | Υπερχολερυθριναιμία | Ηπατική βλάβη |
| *∆ιαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* |  | Κνησμός  Εξάνθημα  Κνίδωση |  | Αγγειοοίδημα |  |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* | Αρθραλγία |  |  |  |  |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης* | Κόπωση | Πυρεξία  Ρίγη  Αντίδραση της θέσης έγχυσης  Αντίδραση της θέσης ένεσης | Οίδημα προσώπου |  |  |
| *Παρακλινικές εξετάσεις* |  | Αύξηση ηπατικών ενζύμων  Ειδικό αντίσωμα κατά φαρμάκου θετικό |  |  |  |
| *Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών* | Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση |  |  |  |  |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας συνήθως εμφανίζονταν εντός μίας ώρας μετά την ολοκλήρωση των υποδόριων ενέσεων. Ο αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν στις μελέτες DELIVER και REFINE ήταν μικρός (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ που λάμβαναν natalizumab ενδοφλεβίως, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. 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 ΠΣ που λάμβαναν natalizumab ενδοφλεβίως. 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 natalizumab 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). Στη μελέτη DELIVER διάρκειας 32 εβδομάδων σε ασθενείς με ΠΣ χωρίς προηγούμενη έκθεση σε natalizumab, επιμένοντα αντι-natalizumab αντισώματα αναπτύχθηκαν σε 1 άτομο (4%) από τα 26 άτομα που έλαβαν natalizumab υποδορίως. Τα αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο μία φορά σε άλλα 5 άτομα (19%). Στη μελέτη REFINE διάρκειας 60 εβδομάδων σε ασθενείς με ΠΣ, κανένα άτομο (136 άτομα) που άλλαξε από ενδοφλέβια χορήγηση natalizumab σε υποδόρια χορήγηση δεν είχε ανιχνεύσιμα αντισώματα φαρμάκου κατά τη διάρκεια της μελέτης (βλ. παράγραφο 5.1)

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 ΠΣ, το ποσοστό λοίμωξης ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab (ενδοφλεβίως) 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 ΠΣ. 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 (ενδοφλέβια μορφή), λοιμώξεις από έρπη (ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, ιός του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν το natalizumab απ' ότι σε ασθενείς που λάμβαναν 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 πολλαπλή σκλήρυνση που λάμβαναν natalizumab. Η διάρκεια της θεραπείας με natalizumab 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 ΟΑΝ σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα). Σοβαρά περιστατικά ΟΑΝ, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφότερους τους οφθαλμούς, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία που αναφέρθηκε σε αυτά τα περιστατικά περιλάμβανε αντιιική 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 natalizumab 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 ΠΣ, η θεραπεία με το natalizumab συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και εμπύρηνα 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 με ενδοφλέβια χορήγηση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 x 106/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/mm3) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων υποχώρησαν.

*Θρομβοπενία*

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP) με ένδειξη συχνότητας «όχι συχνές».

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ 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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).](file:///C:/Users/gmitsiou/AppData/Roaming/User/Documents/Translations/medicinal/LTA%20LLC/Biogen%20Idec/201-M5552F-BGEN_HB50052_en-US_el-GR/en-US_el-GR/Previous_version%20translated/quot;http:/www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc%26quot)

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η ασφάλεια των δόσεων που υπερβαίνουν τα 300 mg δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς. Δεν έχει καθορισθεί η μέγιστη ποσότητα natalizumab που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερβολική δόση natalizumab. Η θεραπεία συνίσταται στη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου και στην υποστηρικτική θεραπεία, κατά περίπτωση.

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**
   1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L04AG03

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 φιμπρονεκτίνης, που συνδέει το τμήμα‑1 (CS‑1). Το natalizumab αναστέλλει την αλληλεπίδραση της α4β7 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 ΠΣ, 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 ΠΣ, 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 ΠΣ και αναστέλλει περαιτέρω τη στρατολόγηση των ανοσοκυττάρων στο φλεγμαίνοντα ιστό, περιορίζοντας έτσι το σχηματισμό ή τη διεύρυνση των βλαβών της ΠΣ.

Η EC50 του natalizumab που είναι δεσμευτική για την α4β1 ιντεγκρίνη υπολογίζεται σε 2,04 mg/l με βάση ένα φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό μοντέλο πληθυσμού. Δεν υπήρχε διαφορά στην πρόσδεση α4β1 ιντεγκρίνης μετά τη χορήγηση του natalizumab 300 mg κάθε 4 εβδομάδες υποδορίως ή ενδοφλεβίως. Η μέση τιμή ΦΔ (κορεσμός των υποδοχέων της α4 στα μονοπύρηνα λεμφοκύτταρα) ήταν παρόμοια μεταξύ των σχημάτων ενδοφλέβιας χορήγησης Q6W και Q4W, με τη διαφορά στο μέσο % του κορεσμού των υποδοχέων της α4 να κυμαίνεται μεταξύ 9 και 16%.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Με βάση τις ομοιότητες στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική μεταξύ ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης, παρέχονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από την ενδοφλέβια έγχυση, καθώς και τα δεδομένα από τους ασθενείς που έλαβαν υποδόρια ένεση.

*Κλινική μελέτη AFFIRM*

Η αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπεία για ενδοφλέβια έγχυση αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 2 ετών (μελέτη AFFIRM) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ, 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 natalizumab 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 Τ2 διεξάγονται σε ετήσια βάση.

Τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

| **Πίνακας 2: Μελέτη AFFIRM: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα** | | |
| --- | --- | --- |
| Σχεδιασμός | Μονοθεραπεία. Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή παράλληλων ομάδων διάρκειας 120 εβδομάδων | |
| Συμμετέχοντες | 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 | |
| Συμμετέχοντες | 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 ΠΣ, 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 CI95% 0,26, 0,41 | |
| Δύο έτη | Αναλογία ποσοστού 0,32 CI95% 0,26, 0,40 | |
| Χωρίς υποτροπές |  |  |
| Μετά από ένα έτος | 53% | 76% |
| Μετά από δύο έτη | 41% | 67% |
|  |  |  |
| Αναπηρία |  |  |
| Αναλογία εξέλιξης1(Επιβεβαίωση στις 12 εβδομάδες, κύριο αποτέλεσμα) | 29% | 17% |
|  | Αναλογία κινδύνου 0,58, CI95% 0,43, 0,73, p<0,001 | |
| Αναλογία εξέλιξης1(Επιβεβαίωση στις 24 εβδομάδες) | 23% | 11% |
|  | Αναλογία κινδύνου 0,46, CI95% 0,33, 0,64, p<0,001 | |
| Μαγν. τομογραφία (0-2 έτη) |  |  |
| Μέση αλλαγή όγκου (%) σε υπέρπυκνες βλάβες T2 | +8,8% | -9,4%  (p<0,001) |
| Μέσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών Τ2 | 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 >=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 ΠΣ (ασθενείς με 2 ή περισσότερες υποτροπές και 1 ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν Gd), το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών ήταν 0,282 στην ομάδα θεραπείας με το natalizumab (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.

*Πρόγραμμα Παρατήρησης Tysabri (TOP)*

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 ετησιοποιημένο 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στο ετησιοποιημένο 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 natalizumab για αυτή την υποομάδα ασθενών.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Διεξήχθη μια μετα-ανάλυση μετά την κυκλοφορία στην αγορά χρησιμοποιώντας δεδομένα από 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ υπό αγωγή με natalizumab (διάμεση ηλικία τα 17 έτη, το εύρος ήταν 7 έως 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).

*Δοσολογικό σχήμα εκτεταμένου μεσοδιαστήματος*

Σε μια προκαθορισμένη, αναδρομική ανάλυση ασθενών στις Η.Π.Α. υπό αγωγή με Tysabri ενδοφλεβίως χορηγούμενο που είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC (Πρόγραμμα Συνταγογράφησης 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 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 έως 0,22). Η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με ενδοφλέβια χορήγηση 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 ΠΣ σε ασθενείς που αλλάζουν σε χορήγηση δόσεων μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται δόσεις με μεσοδιάστημα ≥7 εβδομάδων. Δεν έχουν ολοκληρωθεί προοπτικές κλινικές μελέτες για την επικύρωση αυτών των ευρημάτων.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα ούτε για την ασφάλεια ούτε για την αποτελεσματικότητα αυτού του δοσολογικού σχήματος εκτεταμένου μεσοδιαστήματος με την υποδόρια οδό χορήγησης.

*Κλινική μελέτη REFINE (υποδόρια μορφή, πληθυσμός που έχει λάβει προηγουμένως natalizumab [ενδοφλέβια έγχυση] για τουλάχιστον 12 μήνες)*

Η υποδόρια χορήγηση αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη, τυφλή, παράλληλων ομάδων, μελέτη φάσης 2 (REFINE) που διερευνά την ασφάλεια, την ανοχή και την αποτελεσματικότητα πολλαπλών δοσολογικών σχημάτων natalizumab (300 mg ενδοφλέβιας χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες, 300 mg υποδόριας χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες, 300 mg ενδοφλέβιας χορήγησης κάθε 12 εβδομάδες, 300 mg υποδόριας χορήγησης κάθε 12 εβδομάδες, 150 mg ενδοφλέβιας χορήγησης κάθε 12 εβδομάδες και 150 mg υποδόριας χορήγησης κάθε 12 εβδομάδες) σε ενήλικες συμμετέχοντες (n=290) με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ που διεξήχθη σε περίοδο 60 εβδομάδων. Οι συμμετέχοντες είχαν λάβει natalizumab για τουλάχιστον 12 μήνες και ήταν ελεύθεροι υποτροπών για 12 μήνες πριν από την τυχαιοποίηση. Ο πρωτεύων στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιδράσεων των πολλαπλών σχημάτων natalizumab στην ενεργότητα της νόσου και στην ασφάλεια σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ. Το κύριο τελικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν ο αθροιστικός αριθμός των συνδυασμένων μοναδικών ενεργών βλαβών (CUA) μαγνητικής τομογραφίας (άθροισμα των νέων βλαβών Gd+ σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και νέων ή προσφάτως διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών T2 που δεν σχετίζονται με Gd+ σε T1 σταθμισμένες σαρώσεις). Ο μέσος αριθμός CUA για το σκέλος υποδόριων χορηγήσεων 300 mg κάθε 4 εβδομάδες ήταν χαμηλός (0,02) και συγκρίσιμος με το σκέλος ενδοφλέβιων χορηγήσεων 300 mg κάθε 4 εβδομάδες (0,23). Ο CUA στα σκέλη θεραπείας κάθε 12 εβδομάδες ήταν σημαντικά υψηλότερος από ότι τα σκέλη θεραπείας κάθε 4 εβδομάδες, με αποτέλεσμα την πρόωρη διακοπή των σκελών κάθε 12 εβδομάδες. Λόγω της διερευνητικής φύσης της παρούσας μελέτης, δεν πραγματοποιήθηκαν επίσημες συγκρίσεις της αποτελεσματικότητας.

*Κλινική μελέτη DELIVER (υποδόρια μορφή, πρωτοθεραπευόμενος πληθυσμός με natalizumab)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του natalizumab για υποδόρια χορήγηση στον πρωτοθεραπευόμενο με natalizumab πληθυσμό ΠΣ αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη φάσης 1 με κυμαινόμενη δοσολογία (DELIVER). 12 συμμετέχοντες με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ και 14 συμμετέχοντες με δευτεροπαθή προϊούσα ΠΣ εντάχθηκαν στα σκέλη υποδόριας θεραπείας. Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) και της φαρμακοδυναμικής (ΦΔ) των μονών υποδόριων ή ενδομυϊκών δόσεων natalizumab των 300 mg με την ενδοφλέβια έγχυση δόσεων natalizumab των 300 mg σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ). Οι δευτερεύοντες στόχοι συμπεριλάμβαναν τη διερεύνηση της ασφάλειας, της ανοχής και της ανοσογονικότητας των επαναληπτικών υποδόριων και ενδομυϊκών δόσεων natalizumab.Ένα διερευνητικό τελικό σημείο αυτής της μελέτης περιελάμβανε τον αριθμό των νέων βλαβών Gd+ σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 32. Κανείς από τους συμμετέχοντες που υποβλήθηκαν σε αγωγή με natalizumab δεν παρουσίασε βλάβες Gd+ μετά την έναρξη, ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου (υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ ή δευτεροπαθή ως προϊούσα ΠΣ), την οδό χορήγησης ή την παρουσία βλαβών Gd+ στην έναρξη. Στους πληθυσμούς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ και δευτεροπαθή προϊούσα ΠΣ, 2 ασθενείς στην ομάδα natalizumab 300 mg υποδόριας χορήγησης παρουσίασαν υποτροπές σε σύγκριση με 3 ασθενείς στην ομάδα natalizumab 300 mg ενδοφλέβιας έγχυσης. Τα μικρά μεγέθη δειγμάτων καθώς και η μεταβλητότητα τόσο μεταξύ ασθενών όσο και στον ίδιο ασθενή αποτρέπουν ουσιώδεις συγκρίσεις δεδομένων αποτελεσματικότητας μεταξύ ομάδων.

* 1. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του natalizumab μετά την υποδόρια χορήγηση αξιολογήθηκαν σε 2 μελέτες. Η DELIVER ήταν μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη φάσης 1 με κυμαινόμενη δοσολογία για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων υποδόριου και ενδομυϊκού natalizumab σε άτομα με ΠΣ (υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ ή δευτεροπαθώς προϊούσα ΠΣ) (n = 76). (βλ. παράγραφο 5.1 για μια περιγραφή μελέτης REFINE).

Διεξήχθη μια επικαιροποιημένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, αποτελούμενη από 11 μελέτες (που διεξήχθησαν με υποδορίως και ενδοφλεβίως χορηγούμενο natalizumab) 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.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση από το σημείο της ένεσης στη συστημική κυκλοφορία μετά την υποδόρια χορήγηση χαρακτηρίστηκε από μοντέλο απορρόφησης πρώτης τάξης με εκτιμώμενη καθυστέρηση 3 ωρών. Δεν εντοπίστηκαν συμμεταβλητές.

Η βιοδιαθεσιμότητα του natalizumab μετά την υποδόρια χορήγηση ήταν 84%, όπως υπολογίστηκε με την επικαιροποιημένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Μετά από υποδόρια χορήγηση natalizumab 300 mg, οι μέγιστες τιμές (Cmax) επιτεύχθηκαν σε περίπου 1 εβδομάδα (tmax: 5,8 ημέρες, εύρος τιμών από 2 έως 7,9 ημέρες).

Η μέση Cmax για τους συμμετέχοντες με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ ήταν 35,44 μg/ml (εύρος τιμών 22,0 έως 47,8 μg/ml), ποσοστό 33% των μέγιστων τιμών που επιτεύχθηκαν μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Πολλαπλές υποδόριες δόσεις των 300 mg που χορηγήθηκαν κάθε 4 εβδομάδες είχαν ως αποτέλεσμα Ctrough συγκρίσιμο με 300 mg που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες. Ο προβλεπόμενος χρόνος έως τη σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 24 εβδομάδες. Τόσο στην ενδοφλέβια όσο και στην υποδόρια χορήγηση του natalizumab (κάθε 4 εβδομάδες), οι τιμές Ctrough οδήγησαν σε συγκρίσιμη σύνδεση α4β1 ιντεγκρίνης.

Κατανομή

Τόσο οι ενδοφλέβιες όσο και οι υποδόριες οδοί χορήγησης μοιράζονται τις ίδιες παραμέτρους διάθεσης ΦΚ (CL, Vss και t½) και τα ίδια σύνολα συμμεταβλητών όπως περιγράφονται στην επικαιροποιημένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Ο διάμεσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν 5,58 l (5,27-5,92 l, διάστημα εμπιστοσύνης 95%).

Αποβολή

Ο διάμεσος εκτιμητής της γραμμικής κάθαρσης του πληθυσμού ήταν 6,21 ml/h (5,60-6,70 ml/h, διάστημα εμπιστοσύνης 95%) και o εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 26,8 ημέρες. Οι τιμές 95ου 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 +/-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

* 1. **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 κλαστογόνος ή μεταλλαξιογόνος 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.

1. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
   1. **Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο φωσφορικό, δισόξινο, μονοϋδρικό

Νάτριο φωσφορικό, μονόξινο, επταϋδρικό

Νάτριο χλωριούχο

Πολυσορβικό 80 (Ε 433)

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

1. **Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C ‑ 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες μπορούν να διατηρηθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 oC) για ένα μέγιστο συνδυαστικό χρονικό διάστημα έως 24 ωρών, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου για να επιτευχθεί θερμοκρασία δωματίου για τη χορήγηση. Οι σύριγγες μπορούν να επιστραφούν στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθούν πριν την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και το κουτί. Η ημερομηνία και η ώρα αφαίρεσης της συσκευασίας από το ψυγείο πρέπει να καταγράφονται στο κουτί. Απορρίψτε τις σύριγγες εάν έχουν παραμείνει έξω από το ψυγείο για περισσότερο από 24 ώρες. Μη χρησιμοποιείτε εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για θέρμανση των προγεμισμένων συριγγών.

1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα αποτελείται από μια προγεμισμένη σύριγγα από γυαλί (Τύπου 1A) με ελαστικό πώμα και θερμοπλαστικό άκαμπτο προστατευτικό βελόνας, που περιέχει 1 ml διαλύματος. Μια βελόνα 27 gauge είναι προσαρτημένη στη σύριγγα. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαθέτει ένα σύστημα προστασίας βελόνας που θα καλύψει αυτόματα την εκτεθειμένη βελόνα όταν το έμβολο είναι πλήρως πατημένο.

Συσκευασία δύο προγεμισμένων συριγγών ανά κουτί.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Ολλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(OΙ) AΔEIAΣ KYKΛOΦOPIAΣ**

EU/1/06/346/002

**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 [[https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).](file:///C:/Users/gmitsiou/AppData/Roaming/User/Documents/Translations/medicinal/LTA%20LLC/Biogen%20Idec/changes/quot;http:/www.ema.europa.eu/%26quot)

**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**

Α. 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 MA Inc.

5000 Davis Drive

Research Triangle Park

NC 27709-4627

ΗΠΑ

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Δανία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Ολλανδία

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: 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 τo παρόν, σε εθνικό επίπεδο, ο KAK 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.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα αποσκοπεί στην εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας (ΕΥ) και των ασθενών/φροντιστών σχετικά με την πιθανότητα και τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης PML, τη διάγνωση και τη θεραπεία της, καθώς και τον προσδιορισμό και τη διαχείριση πιθανών επακόλουθων.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο διατίθεται στην αγορά το Tysabri, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν το Tysabri έχουν πρόσβαση στο ή τους παρέχεται το εκπαιδευτικό υλικό που παρατίθεται κατωτέρω. Πριν από την εφαρμογή, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής, καθώς και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Αρμόδια Εθνική Αρχή.

* Εκπαιδευτικό υλικό για ΕΥ:
* Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
* Πληροφορίες για τους Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης
* Για ΕΥ που χορηγούν το Tysabri SC Εκτός του Κλινικού Περιβάλλοντος (ΕΚΠ):
  + Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης
  + Συμπληρωματικό Πληροφοριακό Υλικό για ΕΥ
* Πακέτο πληροφοριών ασθενούς:
* Φύλλο οδηγιών χρήσης
* Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
* Έντυπο έναρξης και έντυπο συνέχισης θεραπείας
* Έντυπο διακοπής θεραπείας
* Για ασθενείς και φροντιστές που χορηγούν το Tysabri SC: Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης

Αυτό το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα σημαντικά στοιχεία:

**Πληροφορίες για τους Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης:**

* Γενικές πληροφορίες σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άτυπων/ευκαιριακών λοιμώξεων, ιδιαίτερα της PML οι οποίες μπορεί να προκύψουν με τη θεραπεία με Tysabri, συμπεριλαμβανομένης μιας λεπτομερούς συζήτησης δεδομένων (συμπεριλαμβανομένης **της επιδημιολογίας, της αιτιολογίας και της παθολογία**ς) που αφορούν την ανάπτυξη PML σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με Tysabri.
* Πληροφορίες που σχετίζονται με **την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου** για PML που συσχετίζεται με το Tysabri συμπεριλαμβανομένων των λεπτομερειών του αλγορίθμου εκτίμησης κινδύνου για PML που συνοψίζει τον κίνδυνο για PML ανά παράγοντα κινδύνου [(κατάσταση των αντισωμάτων έναντι του ιού John Cunningham (JCV), προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών και διάρκεια της θεραπείας (με βάση τα έτη θεραπείας)] και στρωματοποιεί τον κίνδυνο αυτό βάσει τιμής δείκτη, όπου εφαρμόζεται.
* **Πληροφορίες σχετικά με την παράταση του μεσοδιαστήματος χορήγησης της δόσης για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης PML**, συμπεριλαμβανομένης μιας υπενθύμισης του εγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος. Η μείωση του κινδύνου PML βασίζεται σε δεδομένα από την ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της χορήγησης της δόσης κάθε 6 εβδομάδες με υποδόρια χορήγηση.
* Συμπερίληψη **καθοδήγησης παρακολούθησης** για μαγνητική τομογραφία και αντισώματα κατά του JCV με βάση τον κίνδυνο εμφάνισης PML, συμπεριλαμβανομένου του προτεινόμενου χρόνου, των πρωτοκόλλων και της ερμηνείας των αποτελεσμάτων.
* Λεπτομέρειες σχετικά με τη **διάγνωση της PML**, συμπεριλαμβανομένων των αρχών, της κλινικής αξιολόγησης (συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας και των εργαστηριακών δοκιμών) και της διαφοροποίησης μεταξύ PML και ΠΣ.
* Συστάσεις **διαχείρισης** σε περίπτωση υποψίας εμφάνισης PML, συμπεριλαμβανομένων προβληματισμών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με πλασμαφαίρεση (PLEX) και τη διαχείριση του σχετιζόμενου συνδρόμου IRIS.
* Λεπτομέρειες σχετικά με την **πρόγνωση** της PML, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών για βελτιωμένα αποτελέσματα που παρατηρούνται σε ασυμπτωματικές περιπτώσεις PML
* Υπενθύμιση πως 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**.
* Μια δήλωση πως όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για τον χαρακτηρισμό του κινδύνου εμφάνισης PML προέρχονται από την ενδοφλέβια οδό χορήγησης. Λαμβάνοντας υπόψη τα παρόμοια προφίλ φαρμακοδυναμικής, ο κίνδυνος εμφάνισης PML και οι σχετικοί παράγοντες κινδύνου, θεωρούνται ίδιοι για τις διαφορετικές οδούς χορήγησης.
* Μια υπενθύμιση σχετικά με την ανάγκη συζήτησης με τον ασθενή του προφίλ οφέλους‑κινδύνου της θεραπείας με Tysabri, και την απαίτηση παροχής του πακέτου πληροφοριών ασθενούς.
* Υπενθύμιση ότι αποτελεί ευθύνη του θεράποντος ειδικευμένου ιατρού να προσδιορίσει την καταλληλότητα του ασθενούς για χορήγηση του Tysabri SC ΕΚΠ σε τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς και να διασφαλίσει την ανάλογη παρακολούθηση για PML (συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων κινδύνου και της παρακολούθησης με MRI).
* Μια δήλωση ότι η χορήγηση του Tysabri SC ΕΚΠ δεν αντικαθιστά την ανάγκη για τακτική επικοινωνία με τον θεράποντα ειδικευμένο ιατρό του ασθενούς και την κλινική παρακολούθησή του από αυτόν.

**Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης :**

* Ο Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης έχει σχεδιαστεί ώστε να συνδράμει τους ΕΥ που πραγματοποιούν τη χορήγηση και τους ασθενείς/φροντιστές που πραγματοποιούν τη χορήγηση στην αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου, καθώς και πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων της PML.
* Ο Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης πρέπει να χρησιμοποιείται και από τους δύο, δηλαδή τους ΕΥ που χορηγούν το Tysabri SC ΕΚΠ και τους ασθενείς και φροντιστές που χορηγούν το Tysabri SC, και πρέπει να εξετάζεται πριν από κάθε χορήγηση του Tysabri SC.
* Καθοδήγηση με βάση τις απαντήσεις στον κατάλογο ελέγχου ασθενούς/φροντιστή ώστε να γίνεται κλιμάκωση στον επιβλέποντα ειδικευμένο ιατρό, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τον προσδιορισμό των επόμενων βημάτων αναφορικά με την καταλληλότητα και τη χρονική στιγμή χορήγησης του Tysabri, εφόσον πιθανολογούνται σημεία, συμπτώματα ή νέοι παράγοντες κινδύνου για PML.
* Μια δήλωση ότι ο κατάλογος ελέγχου δεν προορίζεται να αντικαταστήσει τη διαβούλευση με τον θεράποντα ειδικευμένο ιατρό του ασθενούς.

**Συμπληρωματικές Πληροφορίες για ΕΥ:**

* Ιστορικό πληροφοριών για την PML, προκειμένου να επιτραπεί η καλύτερη κατανόηση και χρηστικότητα του Καταλόγου Ελέγχου Προ της Χορήγησης από τους ΕΥ.
* Πληροφορίες που σχετίζονται με **την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου** για PML που συσχετίζεται με το Tysabri, συμπεριλαμβανομένων λεπτομερειών του αλγορίθμου εκτίμησης κινδύνου για PML που συνοψίζει τον κίνδυνο για PML ανά παράγοντα κινδύνου [(κατάσταση των αντισωμάτων έναντι του ιού John Cunningham (JCV), προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών και διάρκεια της θεραπείας (με βάση τα έτη θεραπείας)] και στρωματοποίηση του κινδύνου αυτού βάσει τιμής δείκτη, όπου εφαρμόζεται.
* Μία υπενθύμιση πως 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**.
* Λεπτομέρειες σχετικά με την κλινική αξιολόγηση στην PML, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών χαρακτηριστικών που ενδεχομένως να συνδράμουν στη διάκριση των βλαβών της ΠΣ από την PML.
* Μια δήλωση πως όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για τον χαρακτηρισμό του κινδύνου εμφάνισης PML προέρχονται από την ενδοφλέβια οδό χορήγησης. Λαμβάνοντας υπόψη τα παρόμοια προφίλ φαρμακοδυναμικής, ο κίνδυνος εμφάνισης PML και οι σχετικοί παράγοντες κινδύνου, θεωρούνται ίδιοι για τις διαφορετικές οδούς χορήγησης.
* Υπενθύμιση ότι ο ασθενής πρέπει να λάβει την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ότι η κάρτα μπορεί να ζητηθεί από την τοπική συνεργαζόμενη εταιρεία με τη Biogen.
* Υπενθύμιση ότι αποτελεί ευθύνη του θεράποντος ειδικευμένου ιατρού να προσδιορίσει την καταλληλότητα του ασθενούς για χορήγηση του Tysabri SC ΕΚΠ σε τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς και να διασφαλίσει την ανάλογη παρακολούθηση για PML (συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων κινδύνου και της παρακολούθησης με MRI).
* Μια δήλωση ότι η χορήγηση του Tysabri SC ΕΚΠ δεν αντικαθιστά την ανάγκη για τακτική επικοινωνία με τον θεράποντα ειδικευμένο ιατρό του ασθενούς και την κλινική παρακολούθησή του από αυτόν.

**Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς:**

* Υπενθύμιση στους ασθενείς να δείξουν την κάρτα σε οποιονδήποτε γιατρό ή/και φροντιστή που εμπλέκεται στη θεραπεία τους και να διατηρήσουν την κάρτα για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με Tysabri.
  + Υπενθύμιση στους ασθενείς να διαβάσουν προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν ξεκινήσουν το Tysabri και να μην ξεκινήσουν το Tysabri εάν υπάρχει σοβαρό πρόβλημα με το ανοσοποιητικό τους σύστημα.
* Υπενθύμιση στους ασθενείς να μην παίρνουν άλλα μακροχρόνια φάρμακα για την ΠΣ ενόσω λαμβάνουν Tysabri.
* Περιγραφή της PML, πιθανά συμπτώματα και διαχείριση της PML.
* Υπενθύμιση για το πού πρέπει να αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες.
* Λεπτομέρειες για τον ασθενή, τον θεράποντα ιατρό και την ημερομηνία έναρξης λήψης του Tysabri.
* Υπενθύμιση στους ασθενείς που πραγματοποιούν αυτοχορήγηση και στους φροντιστές που χορηγούν το Tysabri SC να εξετάζουν τον Κατάλογο Ελέγχου Προ της Χορήγησης πριν από κάθε χορήγηση του Tysabri SC. Εάν παρατηρηθούν συμπτώματα της PML, το Tysabri SC δεν μπορεί να χορηγηθεί και ο συνταγογράφος πρέπει να ενημερωθεί αμέσως.

**Έντυπα έναρξης θεραπείας και συνέχισης θεραπείας:**

* Πληροφορίες για PML και 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, και επιβεβαίωση της κατανόησης από τους ασθενείς των κινδύνων της PML και ότι αυτοί έχουν λάβει αντίγραφο του εντύπου έναρξης θεραπείας και μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς.
* Στοιχεία του ασθενούς και όνομα συνταγογραφούντος.
* 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 θεραπείας**

* Πληροφορίες για τον ασθενή ότι PML έχει αναφερθεί έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή λήψης του Tysabri και ως εκ τούτου να έχουν την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς μαζί τους μετά τη διακοπή της θεραπείας.
* Υπενθύμιση των συμπτωμάτων της PML και πότε μπορεί να δικαιολογείται η απεικόνιση MRI.
* Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.

**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 ανά 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 (Ε 433) και ύδωρ για ενέσιμα.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**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 αραίωση.

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**

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦYΛAΞΗΣ**

**Φυλάσσετε σε ψυγείο. 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**

TYSABRI 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

natalizumab

IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Αραιώστε πριν από την έγχυση. Μετά την αραίωση 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**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

natalizumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 150 mg natalizumab ανά 1 ml διαλύματος

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Νάτριο φωσφορικό, μονόξινο, μονοϋδρικό. Νάτριο φωσφορικό, δισόξινο, επταϋδρικό. Νάτριο χλωριούχο. Πολυσορβικό 80 (Ε 433) και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

2 προγεμισμένες σύριγγες

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια χρήση.

Για μία μόνο 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)**

A close up of a device

Description automatically generated

Χρησιμοποιήστε δύο σύριγγες των 150 mg.

Πλήρης δόση = 300 mg.



**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦYΛAΞΗΣ**

**Φυλάσσετε σε ψυγείο**. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Οι σύριγγες μπορούν να αφεθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) για έως και 24 ώρες συνολικά.

Καταγράψτε τον συνολικό χρόνο παραμονής εκτός ψυγείου.

**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/1/06/346/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tysabri 150 mg

**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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΔΙΣΚΟΣ ΣΥΡΙΓΓΩΝ**

**1. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Χρησιμοποιήστε δύο σύριγγες των 150 mg

Πλήρης δόση = 300 mg

*Κείμενο που πρέπει να περιέχεται στο αφαιρούμενο αυτοκόλλητο:*

2 x Tysabri 150 mg SC

Lot

EXP

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

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tysabri 150 mg ένεση

natalizumab

SC

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

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

1 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

**Tysabri 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**

natalizumab

**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. Αυτή περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε πριν 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 ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί έξι μήνες μετά την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου, 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 πάρετε το Tysabri

3. Πώς χορηγείται το Tysabri

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

1. 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 χρησιμοποιείται στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ). Περιέχει τη δραστική ουσία natalizumab. Αυτό αναφέρεται ως μονοκλωνικό αντίσωμα.

Η ΠΣ προκαλεί φλεγμονή στον εγκέφαλο, που προκαλεί βλάβη στα νευρικά κύτταρα. Αυτή η φλεγμονή εμφανίζεται όταν τα λευκά αιμοσφαίρια εισέρχονται στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό. Αυτό το φάρμακο εμποδίζει τα λευκά αιμοσφαίρια να περάσουν στον εγκέφαλο. Έτσι μειώνεται η βλάβη των νεύρων που προκαλείται από την ΠΣ.

**Συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης**

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

**Μπορεί να περιλαμβάνονται:** προβλήματα στο βάδισμα, μούδιασμα στο πρόσωπο, τους βραχίονες ή τα κάτω άκρα, προβλήματα στην όραση, 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).

**Πως μπορεί να βοηθήσει το Tysabri**

Σε δοκιμές, αυτό το φάρμακο περιόρισε περίπου κατά το ήμισυ την ανάπτυξη αναπηρίας που προκαλείται από την ΠΣ και επίσης μείωσε τον αριθμό των προσβολών της ΠΣ κατά τα δύο τρίτα περίπου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ενδέχεται να μην παρατηρήσετε καμία βελτίωση, ωστόσο αυτό μπορεί να εξακολουθεί να δρα προκειμένου να εμποδίσει την επιδείνωση της ΠΣ.

1. **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tysabri**

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

**Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Tysabri**

* Σε περίπτωση **αλλεργίας** στο natalizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
* Σε περίπτωση που έχετε **διαγνωστεί με προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (***progressive multifocal leukoencephalopathy***,** PML**)**. Η PML είναι μια όχι συχνή λοίμωξη του εγκεφάλου.
* Σε περίπτωση που έχετε σοβαρό πρόβλημα με το **ανοσοποιητικό σας σύστημα**. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε κάποια ασθένεια (όπως ο HIV) ή σε κάποιο φάρμακο που παίρνετε ή που έχετε πάρει στο παρελθόν (βλ. παρακάτω).
* Σε περίπτωση που παίρνετε **φάρμακα που επηρεάζουν** **το ανοσοποιητικό σας σύστημα**, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΠΣ. Αυτά τα φάρμακα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί με το Tysabri.
* Σε περίπτωση που **έχετε** **καρκίνο** (εκτός αν πρόκειται για έναν τύπο καρκίνου του δέρματος που λέγεται *βασικοκυτταρικό καρκίνωμα*).

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Πρέπει** **να συζητήσετε με τον γιατρό σας** αν το Tysabri είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για εσάς. Κάντε το αυτό πριν ξεκινήσετε τη λήψη του Tysabri και αφού έχετε λάβει το Tysabri για περισσότερο από δύο χρόνια.

**Πιθανή εγκεφαλική λοίμωξη (PML)**

Ορισμένα άτομα που λάμβαναν αυτό το φάρμακο (λιγότερα από 1 στα 100) εμφάνισαν μια όχι συχνή λοίμωξη του εγκεφάλου που ονομάζεται PML (*προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια*). Η PML μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο.

* Πριν από την έναρξη της θεραπείας, **όλοι οι ασθενείς θα κάνουν εξετάσεις αίματος** κατόπιν εντολής του γιατρού, για λοίμωξη από ιό JC. Ο ιός JC είναι ένας κοινός ιός που κανονικά δεν προκαλεί ασθένεια. Ωστόσο, η PML συνδέεται με αύξηση του ιού JC στον εγκέφαλο. Ο λόγος αυτής της αύξησης σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Tysabri δεν είναι σαφής. Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας για να ελέγξει εάν έχετε αντισώματα έναντι του ιού JC, τα οποία αποτελούν ένδειξη ότι έχετε προσβληθεί από τον ιό JC.
* Ο γιατρός σας θα κανονίσει μια **μαγνητική τομογραφία (MRI),** η οποία θα επαναληφθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να αποκλειστεί η PML.
* **Τα συμπτώματα της PML** μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά της υποτροπής της ΠΣ (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Μπορείτε ακόμη να νοσήσετε με PML έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Tysabri.

**Ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε ότι τα συμπτώματά σας της ΠΣ επιδεινώνονται, αν παρατηρήσετε τυχόν νέα συμπτώματα ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Tysabri ή για έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

* **Ενημερώστε τον σύντροφό σας ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας** τι πρέπει να προσέχουν (βλ. επίσης παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Κάποια συμπτώματα ίσως είναι δύσκολο να τα αντιληφθείτε οι ίδιοι, όπως αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά, σύγχυση, δυσκολίες στην ομιλία και την επικοινωνία. Εάν παρουσιαστούν οποιαδήποτε από αυτά, **ενδέχεται να πρέπει να κάνετε περαιτέρω εξετάσεις**. Συνεχίστε να είστε σε επαγρύπνηση για τυχόν συμπτώματα τους επόμενους 6 μήνες μετά τη διακοπή του Tysabri.
* Κρατήστε την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς που σας έδωσε ο γιατρός σας. Περιλαμβάνει αυτές τις πληροφορίες. Δείξτε τη στο σύντροφό σας ή στο πρόσωπο που σας φροντίζει.

**Τρία πράγματα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο PML** με το Tysabri. Εάν έχετε δύο ή περισσότερους από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο:

• **Εάν έχετε αντισώματα κατά του ιού JC** στο αίμα σας. Αυτά αποτελούν ένδειξη ότι ο ιός βρίσκεται στο σώμα σας. Θα εξεταστείτε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tysabri.

• **Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα** με το Tysabri, ειδικά εάν το διάστημα είναι μεγαλύτερο από δύο χρόνια.

**• Εάν έχετε πάρει ένα φάρμακο που ονομάζεται *ανοσοκατασταλτικό***, το οποίο μειώνει τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

**Μια άλλη κατάσταση** που ονομάζεται JCV GCN (JC νευρωνοπάθεια κοκκιωδών κυττάρων) προκαλείται επίσης από τον ιό JC και έχει παρουσιαστεί σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν Tysabri Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML.

**Για όσους διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο PML**, ο γιατρός σας μπορεί να επαναλαμβάνει την εξέταση τακτικά για να ελέγξει εάν:

* Εξακολουθείτε να μην έχετε αντισώματα έναντι του ιού JC στο αίμα σας.
* Σε περίπτωση που έχετε λάβει θεραπεία για περισσότερα από 2 χρόνια, εάν εξακολουθείτε να έχετε χαμηλότερο επίπεδο αντισωμάτων ιού JC στο αίμα σας.

**Εάν κάποιος νοσήσει με PML**

Η PML μπορεί να αντιμετωπιστεί και η θεραπεία με Tysabri θα πρέπει να διακοπεί. Ωστόσο, σε ορισμένα άτομα είναι πιθανό να παρουσιαστεί μια αντίδραση καθώς το Tysabri απομακρύνεται από το σώμα. Η αντίδραση αυτή (γνωστή ως IRIS ή φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής ανασύστασης) μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της κατάστασής σας, συμπεριλαμβανομένης και της επιδείνωσης της λειτουργίας του εγκεφάλου.

**Προσέχετε για άλλες λοιμώξεις**

Ορισμένες λοιμώξεις εκτός της PML μπορεί επίσης να είναι σοβαρές και μπορεί να οφείλονται σε ιούς, βακτήρια και άλλες αιτίες.

**Ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό ή νοσηλευτή** εάν πιστεύετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη (βλ. επίσης παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

**Αλλαγές στα αιμοπετάλια του αίματος**

Το natalizumab μπορεί να μειώσει τα αιμοπετάλια στο αίμα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την πήξη του αίματος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια κατάσταση που ονομάζεται θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4), κατά την οποία το αίμα σας μπορεί να μην πήζει αρκετά γρήγορα για να σταματήσει την αιμορραγία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μώλωπες και σε άλλα πιο σοβαρά προβλήματα, όπως υπερβολική αιμορραγία. Πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε ανεξήγητους μώλωπες, κόκκινες ή πορφυρές κηλίδες στο δέρμα (ονομάζονται πετέχειες), αιμορραγία από κοψίματα του δέρματος που δεν σταματά ή σταγονοειδή αιμορραγία, παρατεταμένη αιμορραγία από τα ούλα ή τη μύτη, αίμα στα ούρα ή στα κόπρανα ή αιμορραγία από το λευκό των ματιών.

**Παιδιά και έφηβοι**

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών.

**Άλλα φάρμακα και Tysabri**

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

* **Δεν θα πρέπει** να σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο εάν υποβάλλεστε επί του παρόντος σε θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν το **ανοσοποιητικό** **σας σύστημα**, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων άλλων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της νόσου της ΠΣ.
* Ίσως να μην μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είχατε πάρει στο **παρελθόν** φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

**Κύηση και θηλασμός**

* **Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο** **αν είστε έγκυος**, εκτός και αν το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας. Εάν μείνετε έγκυος, 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**. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν πρέπει να επιλέξετε τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή της χρήσης αυτού του φαρμάκου.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σκοπεύετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν από τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Ο κίνδυνος για το παιδί και το όφελος για τη μητέρα θα ληφθούν υπόψη από τον γιατρό σας.

**Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η ζάλη είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν αισθάνεστε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

**Το Tysabri περιέχει νάτριο**

Κάθε φιαλίδιο αυτού του φαρμάκου 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.

1. **Πώς χορηγείται το Tysabri**

Η ενδοφλέβια έγχυση Tysabri θα σας χορηγηθεί από ένα γιατρό με πείρα στη θεραπεία της ΠΣ.Ο γιατρός σας μπορεί να σας αλλάξει κατευθείαν από ένα άλλο φάρμακο για τη ΠΣ σε Tysabri εάν δεν έχουν προκληθεί προβλήματα από την προηγούμενη θεραπεία σας.

* Ο γιατρός σας θα ζητήσει μια **εξέταση αίματος** για να ελέγξει εάν έχετε αντισώματα έναντι του ιού JC και άλλα πιθανά προβλήματα.
* Ο γιατρός σας θα κανονίσει **μαγνητική τομογραφία** που θα επαναλαμβάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
* **Για να αλλάξετε από ορισμένα φάρμακα ΠΣ**, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να περιμένετε για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, ώστε να διασφαλίσει ότι το μεγαλύτερο μέρος του προηγούμενου φαρμάκου έχει απομακρυνθεί από το σώμα σας.
* Για ενήλικες, η συνιστώμενη δόση 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 υγείας σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

**Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tysabri**

Η τακτική χορήγηση δόσεων αυτού του φαρμάκου είναι σημαντική, ιδίως κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε το φάρμακό σας για το διάστημα που εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε ότι σας βοηθά. 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.

**Έλεγχος για αλλεργικές αντιδράσεις**

Λίγοι ασθενείς είχαν αλλεργική αντίδραση σε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας ενδέχεται να ελέγξει για αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά. Βλέπε επίσης την παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*.

**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 4 εβδομάδες.

**Θα λειτουργεί πάντα το Tysabri;**

Σε λίγους ασθενείς που λαμβάνουν το Tysabri, η φυσική άμυνα του σώματος μπορεί να εμποδίσει την κανονική λειτουργία του φαρμάκου με την πάροδο του χρόνου, καθώς το σώμα αναπτύσσει αντισώματα στο φάρμακο. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν αυτό το φάρμακο δεν λειτουργεί σωστά για εσάς από τις αιματολογικές εξετάσεις και θα διακόψει τη θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με το Tysabri, ρωτήστε τον γιατρό σας. Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, 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(α) σας,** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα.

**Σημεία σοβαρής λοίμωξης του εγκεφάλου**

* 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 PML*) ή του στρώματος που τον περιβάλλει (*μηνιγγίτιδα*).

**Σημεία άλλων σοβαρών λοιμώξεων**

* Ανεξήγητος πυρετός
* Σοβαρή διάρροια
* Δύσπνοια
* Παρατεταμένη ζάλη
* Πονοκέφαλος
* Απώλεια βάρους
* Νωθρότητα
* Μειωμένη όραση
* Πόνος ή ερυθρότητα του(ων) οφθαλμού(ών)

**Σημεία αλλεργικής αντίδρασης**

* Κνησμώδες 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)

Αυτά είναι πιθανότερο να συμβούν κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση.

**Σημεία πιθανού ηπατικού προβλήματος**

* Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών σας
* Ασυνήθιστη σκούρα χρώση των ούρων
* Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

**Μιλήστε αμέσως με γιατρό ή νοσηλευτή**, εάν εμφανιστούν οποιεσδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω ή εάν πιστεύετε ότι έχετε προσβληθεί από λοίμωξη. **Δείξτε την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς** και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης σε οποιονδήποτε γιατρό ή νοσηλευτή βοηθάει στη θεραπεία σας, όχι μόνο στον νευρολόγο σας.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

* Ουρολοίμωξη
* Πονόλαιμος και καταρροή ή βουλωμένη μύτη
* Πονοκέφαλος
* Ζάλη
* Αίσθημα αδιαθεσίας (*ναυτία*)
* Αρθραλγία
* Κόπωση
* Ζάλη, αίσθημα αδιαθεσίας (*ναυτία*), φαγούρα και ρίγη κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την έγχυση

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)

* 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)
* Αλλεργία (*υπερευαισθησία*)
* Ρίγη
* Κνησμώδες εξάνθημα (*κνίδωση*)
* Αδιαθεσία (*έμετος*)
* Πυρετός
* Δυσκολία στην αναπνοή (*δύσπνοια*)
* Ερυθρότητα του προσώπου ή του σώματος (*έξαψη*)
* Ερπητικές λοιμώξεις
* Δυσφορία γύρω από το σημείο της έγχυσης. Μπορεί να παρουσιαστεί μωλωπισμός, ερυθρότητα, πόνος, κνησμός ή οίδημα

**Μη συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)

* Σοβαρή αλλεργία (*αναφυλακτική αντίδραση*)
* Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)
* Φλεγμονώδης διαταραχή μετά τη διακοπή του φαρμάκου
* Οίδημα του προσώπου
* Αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία)
* Μείωση στα αιμοπετάλια του αίματος
* Εύκολος μωλωπισμός (πορφύρα)

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

* Ερπητική λοίμωξη του οφθαλμού
* Σοβαρή αναιμία (μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να κάνει το δέρμα σας χλωμό και μπορεί να σας κάνει να νιώθετε δύσπνοια ή έλλειψη ενέργειας)
* Σοβαρό υποδόριο οίδημα
* Υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (υπερχολερυθριναιμία) που μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα όπως κιτρίνισμα των οφθαλμών ή του δέρματος, πυρετός και κόπωση

**Μη γνωστές** (δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της συχνότητας από τα διαθέσιμα δεδομένα)

* Ασυνήθιστες λοιμώξεις (οι λεγόμενες «*ευκαιριακές λοιμώξεις*»)
* Βλάβη στο ήπαρ σας

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

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). 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.

Μην καταψύχετε.

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

**Αραιωμένο διάλυμα:**

Μετά την αραίωση, συνιστάται άμεση χρήση. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να φυλαχτεί σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και να γίνει η έγχυσή του εντός 24 ωρών από την αραίωση.

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 ανά ml). Μετά την αραίωση, το διάλυμα για έγχυση περιέχει περίπου 2,6 mg ανά 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 (Ε 433),

Ύδωρ 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 και Παρασκευαστής**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Ολλανδία

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  Teл.: +359 2 962 12 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +352 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: +358 (0) 1 775 73 22 | **România**  Johnson & Johnson Romania S.R.L.  Tel: +40 21 207 18 00 |
| **Ireland**  Biogen Idec (Ireland) Ltd.  Tel: +353 (0)1 463 7799 | **Slovenija**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 511 02 90 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Biogen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 323 340 08 |
| **Italia**  Biogen Italia s.r.l.  Tel: +39 02 584 9901 | **Suomi/Finland**  Biogen Finland Oy  Puh/Tel: +358 207 401 200 |
| **Κύπρος**  Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  Τηλ: +357 22 76 57 15 | **Sverige**  Biogen Sweden AB  Tel: +46 8 594 113 60 |
| **Latvija**  Biogen Latvia SIA  Tel: +371 68 688 158 |  |

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

1. 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.

2. Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική όταν προετοιμάζετε το φάρμακο. 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 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 24 ωρών από την αραίωση. Αν το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν φυλαχτεί σε θερμοκρασία 2 °C έως 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 ανά 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, το 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.

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

**Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα**

natalizumab

**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 και, σε περίπτωση αυτοχορήγησης ή χορήγησης από ένα φροντιστή, ένας Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης. Αυτά περιέχουν σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε πριν 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 ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί έξι μήνες μετά την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου, επειδή μπορεί να υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εάν χορηγείτε τη θεραπεία εσείς ή ο φροντιστής σας, εξετάστε τον Κατάλογο Ελέγχου Προ της Χορήγησης πριν από κάθε δόση.
* Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
* Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά 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 πάρετε το Tysabri

3. Πώς χορηγείται 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 χρησιμοποιείται στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ). Περιέχει τη δραστική ουσία natalizumab. Αυτό αναφέρεται ως μονοκλωνικό αντίσωμα.

Η ΠΣ προκαλεί φλεγμονή στον εγκέφαλο, που προκαλεί βλάβη στα νευρικά κύτταρα. Αυτή η φλεγμονή εμφανίζεται όταν τα λευκά αιμοσφαίρια εισέρχονται στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό. Αυτό το φάρμακο εμποδίζει τα λευκά αιμοσφαίρια να περάσουν στον εγκέφαλο. Έτσι μειώνεται η βλάβη των νεύρων που προκαλείται από την ΠΣ.

**Συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης**

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

**Μπορεί να περιλαμβάνονται:** προβλήματα στο βάδισμα, μούδιασμα στο πρόσωπο, τους βραχίονες ή τα κάτω άκρα, προβλήματα στην όραση, 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).

**Πως μπορεί να βοηθήσει το Tysabri**

Σε δοκιμές**,** αυτό το φάρμακο περιόρισε περίπου κατά το ήμισυ την ανάπτυξη αναπηρίας που προκαλείται από την ΠΣ και επίσης μείωσε τον αριθμό των προσβολών της ΠΣ κατά τα δύο τρίτα περίπου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ενδέχεται να μην παρατηρήσετε καμία βελτίωση, ωστόσο αυτό μπορεί να εξακολουθεί να δρα προκειμένου να εμποδίσει την επιδείνωση της ΠΣ.

1. **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tysabri**

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

**Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Tysabri**

* Σε περίπτωση **αλλεργίας** στο natalizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
* Σε περίπτωση που έχετε **διαγνωστεί με προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια** *(progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Η PML είναι μια όχι συχνή λοίμωξη του εγκεφάλου.
* Σε περίπτωση που έχετε σοβαρό πρόβλημα με το **ανοσοποιητικό σας σύστημα**. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε κάποια ασθένεια (όπως ο HIV), ή σε κάποιο φάρμακο που παίρνετε ή που έχετε πάρει στο παρελθόν (βλ. παρακάτω).
* Σε περίπτωση που παίρνετε **φάρμακα που** **επηρεάζουν** **το ανοσοποιητικό σας σύστημα**, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΠΣ. Αυτά τα φάρμακα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί με το Tysabri.
* Σε περίπτωση που **έχετε** **καρκίνο** (εκτός αν πρόκειται για έναν τύπο καρκίνου του δέρματος που λέγεται *βασικοκυτταρικό καρκίνωμα)*.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Πρέπει** **να συζητήσετε με τον γιατρό σας** αν το Tysabri είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για εσάς. Κάντε το αυτό πριν ξεκινήσετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου και αφού το έχετε λάβει για περισσότερο από δύο χρόνια.

**Διατήρηση αρχείου**

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα αυτού του φαρμάκου, ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα πρέπει να καταγράψει το όνομα και τον αριθμό παρτίδας του προϊόντος που σας έχει χορηγηθεί στον φάκελο ασθενούς σας. Ίσως θέλετε κι εσείς να σημειώσετε αυτά τα στοιχεία σε περίπτωση που σας ζητηθούν αυτές οι πληροφορίες στο μέλλον.

**Πιθανή εγκεφαλική λοίμωξη (PML)**

Ορισμένα άτομα που λάμβαναν αυτό το φάρμακο (λιγότερα από 1 στα 100) εμφάνισαν μια όχι συχνή λοίμωξη του εγκεφάλου που ονομάζεται PML (*προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια*). Η PML μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο.

* Πριν από την έναρξη της θεραπείας, **όλοι οι ασθενείς θα κάνουν εξετάσεις αίματος** κατόπιν εντολής του γιατρού, για λοίμωξη από ιό JC. Ο ιός JC είναι ένας κοινός ιός που κανονικά δεν προκαλεί ασθένεια. Ωστόσο, η PML συνδέεται με αύξηση του ιού JC στον εγκέφαλο. Ο λόγος αυτής της αύξησης σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Tysabri δεν είναι σαφής. Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας για να ελέγξει εάν έχετε αντισώματα έναντι του ιού JC, τα οποία αποτελούν ένδειξη ότι έχετε προσβληθεί από τον ιό JC.
* Ο γιατρός σας θα κανονίσει **μια μαγνητική τομογραφία (MRI),** η οποία θα επαναληφθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να αποκλειστεί η PML.
* **Τα συμπτώματα της PML** μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά της υποτροπής της ΠΣ (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Μπορείτε ακόμη να νοσήσετε με PML έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Tysabri.

**Μιλήστε άμεσα με τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε ότι τα συμπτώματά σας της ΠΣ επιδεινώνονται ή αν παρατηρήσετε τυχόν νέα συμπτώματα ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Tysabri ή για έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

* **Ενημερώστε τον σύντροφό σας ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας** τι πρέπει να προσέχουν (βλ. επίσης παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Κάποια συμπτώματα ίσως είναι δύσκολο να τα αντιληφθείτε οι ίδιοι, όπως αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά, σύγχυση, δυσκολίες στην ομιλία και την επικοινωνία. Εάν παρουσιαστούν οποιαδήποτε από αυτά, **ενδέχεται να πρέπει να** **κάνετε περαιτέρω εξετάσεις**. Συνεχίστε να είστε σε επαγρύπνηση για τυχόν συμπτώματα τους επόμενους 6 μήνες μετά τη διακοπή του Tysabri.
* Κρατήστε την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς που σας έδωσε ο γιατρός σας. Περιλαμβάνει αυτές τις πληροφορίες. Δείξτε τη στο σύντροφό σας ή στο πρόσωπο που σας φροντίζει.
* Εάν χορηγείτε τη θεραπεία εσείς ή ο φροντιστής σας, εξετάστε τον Κατάλογο Ελέγχου Προ της Χορήγησης **πριν από κάθε δόση**.

**Τρία πράγματα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο PML** με το Tysabri. Εάν έχετε δύο ή περισσότερους από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο:

• **Εάν έχετε αντισώματα κατά του ιού JC** στο αίμα σας. Αυτά αποτελούν ένδειξη ότι ο ιός βρίσκεται στο σώμα σας. Θα εξεταστείτε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tysabri.

• **Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα** με το Tysabri, ειδικά εάν το διάστημα είναι μεγαλύτερο από δύο χρόνια.

**• Εάν έχετε πάρει ένα φάρμακο που ονομάζεται *ανοσοκατασταλτικό***, το οποίο μειώνει τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

**Μια άλλη κατάσταση** που ονομάζεται JCV GCN (JC νευρωνοπάθεια κοκκιωδών κυττάρων) προκαλείται επίσης από τον ιό JC και έχει παρουσιαστεί σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν αυτό το φάρμακο. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML.

**Για όσους διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο PML**, ο γιατρός σας μπορεί να επαναλαμβάνει την εξέταση τακτικά για να ελέγξει εάν:

* Εξακολουθείτε να μην έχετε αντισώματα έναντι του ιού JC στο αίμα σας.
* Σε περίπτωση που έχετε λάβει θεραπεία για περισσότερα από 2 χρόνια, εάν εξακολουθείτε να έχετε χαμηλότερο επίπεδο αντισωμάτων ιού JC στο αίμα σας.

**Εάν κάποιος νοσήσει με PML**

Η PML μπορεί να αντιμετωπιστεί και η θεραπεία με Tysabri θα πρέπει να διακοπεί. Ωστόσο, σε ορισμένα άτομα είναι πιθανό να παρουσιαστεί μια αντίδραση καθώς το Tysabri απομακρύνεται από το σώμα. Η αντίδραση αυτή (γνωστή ως IRIS ή φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής ανασύστασης) μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της κατάστασής σας, συμπεριλαμβανομένης και της επιδείνωσης της λειτουργίας του εγκεφάλου.

**Προσέχετε για άλλες λοιμώξεις**

Ορισμένες λοιμώξεις εκτός της PML μπορεί επίσης να είναι σοβαρές και μπορεί να οφείλονται σε ιούς, βακτήρια και άλλες αιτίες.

**Ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό ή νοσηλευτή** εάν πιστεύετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη (βλ. επίσης παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

**Αλλαγές στα αιμοπετάλια του αίματος**

Το natalizumab μπορεί να μειώσει τα αιμοπετάλια στο αίμα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την πήξη του αίματος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια κατάσταση που ονομάζεται θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4), κατά την οποία το αίμα σας μπορεί να μην πήζει αρκετά γρήγορα για να σταματήσει την αιμορραγία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μώλωπες και σε άλλα πιο σοβαρά προβλήματα, όπως υπερβολική αιμορραγία. Πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε ανεξήγητους μώλωπες, κόκκινες ή πορφυρές κηλίδες στο δέρμα (ονομάζονται πετέχειες), αιμορραγία από κοψίματα του δέρματος που δεν σταματά ή σταγονοειδή αιμορραγία, παρατεταμένη αιμορραγία από τα ούλα ή τη μύτη, αίμα στα ούρα ή στα κόπρανα ή αιμορραγία από το λευκό των ματιών.

**Παιδιά και έφηβοι**

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών.

**Άλλα φάρμακα και Tysabri**

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

* **Δεν θα πρέπει** **να σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο** εάν υποβάλλεστε επί του παρόντος σε θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν το **ανοσοποιητικό** **σας σύστημα**, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων άλλων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της νόσου της ΠΣ.
* Ίσως να μην μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είχατε πάρει στο **παρελθόν** φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

**Κύηση και θηλασμός**

* **Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο** **αν είστε έγκυος**, εκτός και αν το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας. Εάν μείνετε έγκυος, 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**. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό ή τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σκοπεύετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν από τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Ο κίνδυνος για το παιδί και το όφελος για τη μητέρα θα ληφθούν υπόψη από τον γιατρό σας.

**Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η ζάλη είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν αισθάνεστε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

**Το Tysabri περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 300 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

1. **Πώς χορηγείται το Tysabri**

Οι ενέσεις Tysabri θα σας συνταγογραφηθούν από ένα γιατρό με πείρα στη θεραπεία της ΠΣ.Ο γιατρός σας μπορεί να σας αλλάξει κατευθείαν από ένα άλλο φάρμακο σε Tysabri εάν δεν έχουν προκληθεί προβλήματα από την προηγούμενη θεραπεία σας.

* Ο γιατρός σας θα ζητήσει **εξετάσεις αίματος** για να ελέγξει εάν έχετε αντισώματα έναντι του ιού JC και άλλα πιθανά προβλήματα.
* Ο γιατρός σας θα κανονίσει **μαγνητική τομογραφία** που θα επαναλαμβάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
* **Για να αλλάξετε από ορισμένα φάρμακα ΠΣ**, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να περιμένετε για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, ώστε να διασφαλίσει ότι το μεγαλύτερο μέρος του προηγούμενου φαρμάκου έχει απομακρυνθεί από το σώμα σας.
* Εάν το επιτρέπει η κατάστασή σας, ο γιατρός σας μπορεί να συζητήσει μαζί σας τη δυνατότητα χορήγησης των ενέσεων εκτός της κλινικής (π.χ. στο σπίτι). Αυτές οι ενέσεις μπορούν να χορηγούνται από έναν επαγγελματία υγείας, από εσάς τους ίδιους ή από ένα φροντιστή, εφόσον πληροίτε ορισμένα κριτήρια. **Θα εξακολουθείτε να πρέπει να επισκέπτεστε την κλινική ή το νοσοκομείο για ραντεβού, συμπεριλαμβανομένων αυτών για τακτικές εξετάσεις αίματος και μαγνητικές τομογραφίες.**
* Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι είστε κατάλληλοι για αυτοχορήγηση (ή χορήγηση από το φροντιστή σας), ένας επαγγελματίας υγείας θα σας επιβλέπει για τη χορήγηση των δύο πρώτων δόσεων (2 ενέσεις η καθεμία).
* Ο επαγγελματίας υγείας σας θα δώσει σε εσάς ή στο φροντιστή σας λεπτομερείς οδηγίες και θα σας δείξει πώς να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε την ένεση με το φάρμακο πριν χρησιμοποιήσετε τις σύριγγες για πρώτη φορά.
* Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι είστε κατάλληλοι να κάνετε τη χορήγηση οι ίδιοι ή ένας φροντιστής, βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς για να ελέγξετε τον κατάλογο των συμπτωμάτων της PML και εξετάσατε τον Κατάλογο Ελέγχου Προ της Χορήγησης **πριν από κάθε δόση**. Εάν εμφανιστούν ή επιδεινωθούν οποιαδήποτε συμπτώματα, μη χορηγήσετε τη δόση και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
* Για ενήλικες, η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg, μία φορά κάθε 4 εβδομάδες.
* Κάθε δόση χορηγείται ως **δύο ενέσεις** κάτω από το δέρμα, στο μηρό, στην κοιλιά (τουλάχιστον 6 εκατοστά μακριά από τον αφαλό) ή στο πίσω μέρος του βραχίονα σας (το τελευταίο μόνο σε περίπτωση ένεσης από έναν επαγγελματία υγείας ή ένα φροντιστή). Αυτό διαρκεί έως και 30 λεπτά.
* Πληροφορίες σχετικά με την προετοιμασία και την ένεση αυτού του φαρμάκου παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

**Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tysabri**

Η τακτική χορήγηση δόσεων αυτού του φαρμάκου είναι σημαντική, ιδίως κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε το φάρμακό σας για το διάστημα που εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε ότι σας βοηθά. **Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το φάρμακό σας χωρίς να έχετε συμβουλευτεί τον γιατρό σας.** Ασθενείς που έλαβαν μία ή δύο δόσεις του Tysabri και στη συνέχεια υπήρξε κενό στη θεραπεία για διάστημα 3 μηνών ή περισσότερο, είχαν περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης κατά την επανέναρξη της θεραπείας.

**Έλεγχος για αλλεργικές αντιδράσεις**

Λίγοι ασθενείς είχαν αλλεργική αντίδραση σε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγχει για αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των ενέσεων και για 1 ώρα μετά. Σε περίπτωση αυτοχορήγησης ή χορήγησης από ένα φροντιστή, εάν εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση, διακόψτε την ένεση και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια. Βλέπε επίσης την παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*.

**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 4 εβδομάδες.

Πρέπει να χορηγηθούν δύο σύριγγες για να ληφθεί η πλήρης δόση. Είναι σημαντικό να χορηγούνται **και οι δύο σύριγγες** και να τις λαμβάνετε σύμφωνα με το πρόγραμμα χορήγησης που σας έχει συνταγογραφηθεί. Εάν χορηγείτε τις ενέσεις εσείς ή ο φροντιστής σας και έχετε παραλείψει μια δόση ή έχετε χορηγήσει μόνο μία σύριγγα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν για συμβουλές.

**Θα λειτουργεί πάντα το Tysabri;**

Σε λίγους ασθενείς που λαμβάνουν το Tysabri, η φυσική άμυνα του σώματος μπορεί να εμποδίσει την κανονική λειτουργία του φαρμάκου με την πάροδο του χρόνου, καθώς το σώμα αναπτύσσει αντισώματα στο φάρμακο. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν αυτό το φάρμακο δεν λειτουργεί σωστά για εσάς από τις αιματολογικές εξετάσεις και θα διακόψει τη θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο.

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

Η σύντμηση του όρου «υποδόρια» στην ετικέτα της σύριγγας είναι SC.

**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(α) σας**, εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα.

**Σημεία σοβαρής λοίμωξης του εγκεφάλου**

* 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 PML*) ή του στρώματος που τον περιβάλλει (*μηνιγγίτιδα*).

**Σημεία άλλων σοβαρών λοιμώξεων**

* Ανεξήγητος πυρετός
* Σοβαρή διάρροια
* Δύσπνοια
* Παρατεταμένη ζάλη
* Πονοκέφαλος
* Απώλεια βάρους
* Νωθρότητα
* Μειωμένη όραση
* Πόνος ή ερυθρότητα του(ων) οφθαλμού(ών)

**Σημεία αλλεργικής αντίδρασης**

* Κνησμώδες 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)

Αυτά είναι πιθανότερο να συμβούν κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την ένεση.

**Σημεία πιθανού ηπατικού προβλήματος**

* Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών σας
* Ασυνήθιστη σκούρα χρώση των ούρων.
* Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

**Μιλήστε αμέσως με γιατρό ή νοσηλευτή**, εάν εμφανιστούν οποιεσδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω ή εάν πιστεύετε ότι έχετε προσβληθεί από λοίμωξη. **Δείξτε την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς** και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης σε οποιονδήποτε γιατρό ή νοσηλευτή βοηθάει στη θεραπεία σας, όχι μόνο στον νευρολόγο σας.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

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

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)

* 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)
* Αλλεργία (*υπερευαισθησία*)
* Ρίγη
* Κνησμώδες εξάνθημα (*κνίδωση*)
* Αδιαθεσία (*έμετος*)
* Πυρετός
* Δυσκολία στην αναπνοή (*δύσπνοια*)
* Ερυθρότητα του προσώπου ή του σώματος (*έξαψη*)
* Ερπητικές λοιμώξεις
* Δυσφορία γύρω από το σημείο της ένεσης. Μπορεί να παρουσιαστεί πόνος, μωλωπισμός, ερυθρότητα, κνησμός ή οίδημα

**Μη συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)

* Σοβαρή αλλεργία (*αναφυλακτική αντίδραση*)
* Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)
* Φλεγμονώδης διαταραχή μετά τη διακοπή του φαρμάκου
* Οίδημα του προσώπου
* Αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (*ηωσινοφιλία*)
* Μείωση στα αιμοπετάλια του αίματος
* Εύκολος μωλωπισμός (πορφύρα)

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στoυς 1.000 ανθρώπους)

* Ερπητική λοίμωξη του οφθαλμού
* Σοβαρή αναιμία (μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να κάνει το δέρμα σας χλωμό και μπορεί να σας κάνει να νιώθετε δύσπνοια ή έλλειψη ενέργειας)
* Σοβαρό υποδόριο οίδημα
* Υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (*υπερχολερυθριναιμία*) που μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα όπως κιτρίνισμα των οφθαλμών ή του δέρματος, πυρετός και κόπωση

**Μη γνωστές** (δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της συχνότητας από τα διαθέσιμα δεδομένα)

* Ασυνήθιστες λοιμώξεις του εγκεφάλου και των οφθαλμών
* Βλάβη στο ήπαρ σας

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

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). 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.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C ‑ 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες μπορούν να διατηρηθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) για ένα μέγιστο συνδυαστικό χρονικό διάστημα έως 24 ωρών, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου για να επιτευχθεί θερμοκρασία δωματίου για τη χορήγηση. Οι σύριγγες μπορούν να επιστραφούν στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθούν πριν την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και το κουτί. Η ημερομηνία και η ώρα αφαίρεσης της συσκευασίας από το ψυγείο πρέπει να καταγράφονται στο κουτί. Απορρίψτε τις σύριγγες εάν έχουν παραμείνει έξω από το ψυγείο για περισσότερο από 24 ώρες. Μη χρησιμοποιείτε εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για θέρμανση των προγεμισμένων συριγγών.

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

**6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

**Τι περιέχει το Tysabri**

Η δραστική ουσία είναι το natalizumab.

Κάθε 1 ml προγεμισμένης σύριγγας περιέχει 150 mg natalizumab.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Νάτριο φωσφορικό, μονόξινο, μονοϋδρικό,

Νάτριο φωσφορικό, δισόξινο, επταϋδρικό,

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

Πολυσορβικό 80 (Ε 433),

Ύδωρ για ενέσιμα

**Εμφάνιση του Tysabri και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Tysabriείναι ένα άχρωμο έως κιτρινωπό, ελαφρώς ιριδίζον έως ιριδίζον υγρό.

Κάθε κουτί περιέχει δύο σύριγγες.

Το Tysabri διατίθεται σε συσκευασία των δύο προγεμισμένων συρίγγων.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Ολλανδία

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  Teл.: +359 2 962 12 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +352 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: +358 (0) 1 775 73 22 | **România**  Johnson & Johnson Romania S.R.L.  Tel: +40 21 207 18 00 |
| **Ireland**  Biogen Idec (Ireland) Ltd.  Tel: +353 (0)1 463 7799 | **Slovenija**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 511 02 90 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Biogen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 323 340 08 |
| **Italia**  Biogen Italia s.r.l.  Tel: +39 02 584 9901 | **Suomi/Finland**  Biogen Finland Oy  Puh/Tel: +358 207 401 200 |
| **Κύπρος**  Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  Τηλ: +357 22 76 57 15 | **Sverige**  Biogen Sweden AB  Tel: +46 8 594 113 60 |
| **Latvija**  Biogen Latvia SIA  Tel: +371 68 688 158 |  |

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε στις .**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**Tysabri 150 mg**

**ενέσιμο διάλυμα**

**natalizumab**

**ενέσιμο για υποδόρια χρήση**

**Πλήρης δόση = Δύο προγεμισμένες σύριγγες**

Αυτές οι «Οδηγίες Χρήσης» περιέχουν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ένεσης χρησιμοποιώντας την προγεµισµένη σύριγγα Tysabri.

Διαβάστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα Tysabri (αποκαλείται «σύριγγα» σε αυτές τις οδηγίες) και κάθε φορά που παίρνετε μια νέα συσκευασία. Μπορεί να υπάρχουν νέες πληροφορίες.

Αυτές οι πληροφορίες δεν υποκαθιστούν την επικοινωνία με τον επαγγελματία υγείας σας σχετικά με την πάθησή σας ή τη θεραπεία σας.

**Εξαρτήματα της συσκευής Tysabri**

Μην αφαιρείτε τη λαβή δακτύλων. Η λαβή δακτύλων θα σας επιτρέψει να κρατάτε τη σύριγγα πιο σταθερά κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ένεσης.

A drawing of a mechanical device

AI-generated content may be incorrect.

Λαβή δακτύλων

Προστατευτικό βελόνας

**Μετά τη Χρήση**

Μόλις η σύριγγα αδειάσει και απελευθερωθεί το έμβολο, το προστατευτικό της βελόνας έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να καλύψει ολόκληρη τη βελόνα.

Ράβδος εμβόλου

Βελόνα

Πώμα βελόνας

**Πριν τη Χρήση**

**Σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε πριν από την ένεση του Tysabri**

Το Tysabri παρέχεται σε προγεμισμένη σύριγγα (αποκαλείται «σύριγγα» σε αυτές τις οδηγίες). Κάθε κουτί Tysabri περιέχει δύο σύριγγες. Για να λάβετε την πλήρη δόση σας, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε και τις δύο σύριγγες, εντός 30 λεπτών η μία από την άλλη.

* Σε περίπτωση αυτοχορήγησης ή χορήγησης από ένα φροντιστή, ο επαγγελματίας υγείας σας θα πρέπει να δείξει σε εσάς ή στο φροντιστή σας πώς να προετοιμάζετε και να χορηγείτε τις σύριγγες πριν τις χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά. Εάν χορηγείτε τις ενέσεις εσείς ή ο φροντιστής σας και έχετε παραλείψει μια δόση ή έχετε χορηγήσει μόνο μία σύριγγα, επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό ή τον θεράποντα γιατρό σας.
* Οι σύριγγες προορίζονται μόνο για υποδόρια ένεση (ένεση κατευθείαν μέσα στο στρώμα λίπους κάτω από το δέρμα).
* Κάθε σύριγγα μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο μία φορά (μία χρήση). Δεν μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν.
* Μη μοιράζεστε τις σύριγγές σας με άλλα άτομα, ακόμη και όταν η ασθένειά τους είναι ίδια με τη δική σας. Μπορεί να τους προκαλέσετε μόλυνση ή να μολυνθείτε από τα άτομα αυτά.

**Σημείωση για επαγγελματίες υγείας:**

Οι ασθενείς θα πρέπει **να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των υποδόριων ενέσεων και για 1 ώρα μετά,** για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας. **Μετά τις έξι πρώτες δόσεις του Tysabri**, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την υποδόρια ένεση σύμφωνα με την κλινική κρίση.

**Φύλαξη του Tysabri**

* Φυλάσσετε τη σύριγγα και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν τα βλέπουν και δεν τα φθάνουν τα παιδιά.
* Φυλάσσετε τις σύριγγες στο ψυγείο (2 °C έως 8 °C).
* **Εάν χρειάζεται, οι σύριγγες μπορούν να φυλαχθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C) και για έως 24 ώρες συνολικά. Εάν οι σύριγγες έχουν παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερο από 24 ώρες, μην τις χρησιμοποιήσετε.**
* Φυλάσσετε τις σύριγγες στο αρχικό κουτί για να προστατεύονται από το ηλιακό φως.
* Μην καταψύχετε τις σύριγγες ή τις εκθέτετε σε θερμοκρασίες άνω των 30 °C.
* Οι σύριγγες μπορούν να επιστραφούν στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθούν πριν την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην επισήμανση και στο κουτί.

**Προετοιμαστείτε για την ένεση του Tysabri:**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Συγκεντρώστε τα υλικά.**  * Συγκεντρώστε τα υλικά και τοποθετήστε τα σε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια, σε μια καλά φωτισμένη περιοχή. | A red box with a white lid and a white band aid  AI-generated content may be incorrect.  Δοχείο Απόρριψης Αιχμηρών Αντικειμένων  Αυτοκόλλητος Επίδεσμος  Μαντηλάκι Αλκοόλης  Επίθεμα Γάζας |
| 1. **Αφαιρέστε 2 σύριγγες από το ψυγείο και περιμένετε 30 λεπτά.**  * Βγάλτε από το ψυγείο το κουτί, **που περιέχει ΔΥΟ σύριγγες**, και αφήστε τις να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C) για τουλάχιστον 30 λεπτά. | A drawing of a machine  AI-generated content may be incorrect.  ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ  **30 λεπ.** |
| **Μη** χρησιμοποιείτε εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για να θερμάνετε τις σύριγγες. |
| 1. **Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.**  * Πλύνετε καλά τα χέρια σας µε σαπούνι και νερό. Έπειτα στεγνώστε τα χέρια σας. | A person washing their hands  Description automatically generated |
| 1. **Ελέγξτε τις σύριγγες.** 2. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης και στις δύο σύριγγες (ένδειξη α). | A diagram of a device  Description automatically generated  Παρτίδα ABC0000  ΛΗΞΗ EEEE-MM  Παρτίδα ABC0000  ΛΗΞΗ EEEE-MM  Παρτίδα ABC0000  ΛΗΞΗ EEEE-MM |
| **Μη** χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν η ημερομηνία λήξης έχει περάσει. |
| 1. Ελέγξτε τις σύριγγες για να δείτε εάν έχουν υποστεί ζημιά ή έχουν ραγίσει (ένδειξη β). |
| **Μη** χρησιμοποιήσετετη σύριγγα εάν έχει υποστεί ζημιά ή έχει ραγίσει. |
| 1. Ελέγξτε ότι το φάρμακο και στις δύο σύριγγες είναι άχρωμο έως κιτρινωπό, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον (γυαλίζει σαν μαργαριτάρι) και δεν περιέχει ορατά σωματίδια (ένδειξη γ). |
| **Μη** χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν το υγρό έχει ορατά σωματίδια.  **Μη** χρησιμοποιήσετε την σύριγγα εάν έχει πέσει κάτω πριν τη χρήση της. Εάν αντιμετωπίζετε οποιοδήποτε από αυτά τα προβλήματα με τις σύριγγες, ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας σας. |
| Μπορεί να δείτε φυσαλίδες στο φάρμακο. Αυτό είναι φυσιολογικό.  **Σημείωση:** Η εμφάνιση του φαρμάκου μπορεί να αλλάξει αφού αφαιρεθεί από το ψυγείο. Αυτό είναι φυσιολογικό. |
| 1. **Επιλέξτε το 1ο σημείο ένεσης.**   **α.** Χρησιμοποιήστε ένα από τα ακόλουθα σημεία ένεσης:  **- Κοιλιά** (τουλάχιστον 6 εκατοστά μακριά από τον αφαλό)  **- Μπροστινό μέρος του μηρού**  **- Επάνω εξωτερικό μέρος του βραχίονα** (αυτό είναι για χορήγηση μόνο από φροντιστή)  **β.**  **Μην** κάνετε την ένεση σε μια περιοχή του σώματος όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, κόκκινο, μολυσμένο, μελανιασμένο ή έχει ουλές.  **γ.** Να αλλάζετε (να εναλλάσσετε διαδοχικά) τα σημεία ένεσης μεταξύ των ενέσεων. | A person's body with different colored patches  AI-generated content may be incorrect.  **= Αυτοχορήγηση**  **= Φροντιστής** |
|  |
| 1. **Καθαρίστε το 1ο σημείο ένεσης.**   **α.** Σκουπίστε το δέρμα με ένα μαντηλάκι αλκοόλης.  **β.** Αφήστε το σημείο της ένεσης να στεγνώσει με τον αέρα πριν χορηγήσετε τη δόση. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |
| **Μην** αγγίζετε, **μην** κάνετε αέρα και **μη** φυσάτε την καθαρισμένη περιοχή. |

**Χορηγήστε την 1η σας σύριγγα**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Αφαιρέστε το πώμα της βελόνας.**   **α.** Κρατήστε το σώμα της σύριγγας με το ένα χέρι, με τη βελόνα στραμμένη προς τα πάνω.  **β.** Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε σταθερά το πώμα της βελόνας και βγάλτε το από τη βελόνα με μια ευθεία κίνηση.  **γ.** Απορρίψτε το πώμα της βελόνας αμέσως μετά την αφαίρεσή του.    **Σημείωση:** Μπορεί να δείτε μια σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό. | A close-up of a needle  Description automatically generated |
| * **Μην** αγγίζετε τη βελόνα και **μην** τοποθετήσετε ξανά το πώμα της. Θα μπορούσατε να τραυματιστείτε από τρύπημα της βελόνα. * **Μην** τραβάτε τη ράβδο του εμβόλου. |
| 1. **Εισαγάγετε τη βελόνα στο 1ο σημείο.**   **α.**  Ανασηκώστε με τα δάχτυλα το δέρμα γύρω από το καθαρισμένο σημείο ένεσης.  **β.**  Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα σαν μολύβι και χρησιμοποιήστε μια γρήγορη κίνηση, σαν να ρίχνετε βελάκι, για να εισαγάγετε τη βελόνα υπό γωνία 45 έως 90 μοιρών, μέχρι η βελόνα να εισχωρήσει πλήρως κάτω από το δέρμα. | A close-up of a syringe  AI-generated content may be incorrect.  **ΟΚ**  **45**°  **90**° |
| 1. **Χορηγήστε την 1η ένεσή σας.**   **α.**  Αφού η βελόνα εισχωρήσει στο δέρμα, απελευθερώστε το ανασηκωμένο δέρμα.  **β.**  Πιέστε αργά το έμβολο προς τα κάτω μέχρι το τέρμα, για να χορηγήσετε όλο το φάρμακο. | A drawing of a hand holding a needle  AI-generated content may be incorrect.  ράβδος εμβόλου |
| Βεβαιωθείτε ότι πιέζετε τη ράβδο του εμβόλου προς τα κάτω μέχρι το τέρμα, για να λάβετε όλο το φάρμακο και να ενεργοποιηθεί το προστατευτικό της βελόνας. |
| 1. **Αφαιρέστε τη βελόνα από το σημείο ένεσης.**  * Όταν η σύριγγα αδειάσει, αρχίστε να απελευθερώνετε το έμβολο και αφαιρέστε τη σύριγγα από το σημείο ένεσης με μια ευθεία κίνηση, έως ότου ολόκληρη η βελόνα καλυφθεί από το προστατευτικό βελόνας. | A drawing of a syringe  Description automatically generated |
| Εάν το προστατευτικό της βελόνας δεν ενεργοποιηθεί για να καλύψει τη βελόνα, **μην** τοποθετήσετε το πώμα ξανά στη σύριγγα. Τοποθετήστε την στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων και επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας για βοήθεια. |
| 1. **Ελέγξτε και φροντίστε το σημείο της ένεσης.**  * Εφαρμόστε ένα επίθεμα γάζας ή έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο στο σημείο της ένεσης, εάν χρειάζεται. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |

**Χορηγήστε τη 2η σας σύριγγα**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Επιλέξτε το 2ο σημείο ένεσης.**   **α.** Επιλέξτε μια άλλη περιοχή για να κάνετε την ένεση. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ένα από τα ακόλουθα σημεία ένεσης:  **- Κοιλιά** (τουλάχιστον 6 εκατοστά μακριά από τον αφαλό)  **- Μπροστινό μέρος του μηρού**  **- Επάνω εξωτερικό μέρος του βραχίονα** (αυτό είναι για χορήγηση μόνο από φροντιστή)  **β.**  **Μην** κάνετε την ένεση σε μια περιοχή του σώματος όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, κόκκινο, μολυσμένο, μελανιασμένο ή έχει ουλές.  **γ.**  Να αλλάζετε (να εναλλάσσετε διαδοχικά) τα σημεία ένεσης μεταξύ των ενέσεων.  **δ.**  Εάν χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή του σώματος, βεβαιωθείτε ότι το 2ο σημείο ένεσης απέχει τουλάχιστον 3 εκατοστά από το πρώτο σημείο ένεσης. | A person's body with different colored patches  AI-generated content may be incorrect.  **= Αυτοχορήγηση**  A drawing of a person's side  AI-generated content may be incorrect.  **Εάν κάνετε ενέσεις στην ίδια περιοχή, να υπάρχει απόσταση τουλάχιστον 3 cm μεταξύ τους**  ΔΕΥΤΕΡΗ ένεση  ΠΡΩΤΗ ένεση |
| 1. **Καθαρίστε το 2ο σημείο ένεσης.**   **α.** Σκουπίστε το δέρμα με ένα μαντηλάκι αλκοόλης.  **β.** Αφήστε το σημείο της ένεσης να στεγνώσει με τον αέρα πριν χορηγήσετε τη δόση. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |
| **Μην** αγγίζετε, **μην** κάνετε αέρα και **μη** φυσάτε την καθαρισμένη περιοχή. |
| 1. **Χορηγήστε τη 2η ένεσή σας.**   ΧΡΗΣΗ  **α. Επαναλάβετε τα βήματα 7‑11 για να χορηγήσετε τη ΔΕΥΤΕΡΗ σύριγγα** και να λάβετε την πλήρη δόση σας.  Χορηγήστε τις ενέσεις τη μία μετά την άλλη χωρίς σημαντική καθυστέρηση. Η δεύτερη ένεση θα πρέπει να χορηγείται το αργότερο 30 λεπτά μετά την πρώτη ένεση. | A close-up of a mechanical tool  AI-generated content may be incorrect.  Η ΠΛΗΡΗΣ  ΔΟΣΗ ΣΑΣ  ΣΥΡΙΓΓΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΛΗΡΗ ΔΟΣΗ ΣΑΣ  2  =  + |

**Απορρίψτε το Tysabri**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Απορρίψτε και τις δύο σύριγγες.**  * Τοποθετήστε και τις δύο χρησιμοποιημένες σύριγγες σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων αμέσως μετά τη χρήση. | A hand putting syringes into a red box  Description automatically generated |
| **Μην** απορρίψετε το χρησιμοποιημένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή τις χρησιμοποιημένες σύριγγες στα οικιακά σας απορρίμματα. |
| Εάν δεν διαθέτετε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων, μπορείτε να ζητήσετε ένα από τον επαγγελματία υγείας σας ή μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ένα οικιακό δοχείο το οποίο:   * είναι κατασκευασμένο από ανθεκτικό πλαστικό, * μπορεί να κλείσει με ένα σφιχτό καπάκι, ανθεκτικό στα τρυπήματα, χωρίς να μπορούν να βγουν έξω τα αιχμηρά αντικείμενα, * στέκεται όρθιο και είναι σταθερό κατά τη χρήση, * είναι ανθεκτικό σε διαρροές και * έχει αναγραφεί σε αυτό η κατάλληλη προειδοποίηση ότι περιέχει επικίνδυνα απόβλητα.   Όταν το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων έχει σχεδόν γεμίσει, θα πρέπει να ακολουθήσετε τις κατευθυντήριες οδηγίες για την περιοχή σας για να το απορρίψετε σωστά. Ενδέχεται να υπάρχουν κρατικοί ή τοπικοί νόμοι σχετικά με τον τρόπο απόρριψης χρησιμοποιημένων συριγγών.  Μην απορρίπτετε το χρησιμοποιημένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων στα οικιακά σας απορρίμματα, εκτός εάν αυτό επιτρέπεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες για την περιοχή σας.  Μην ανακυκλώνετε το χρησιμοποιημένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. | |