

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyruko 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg ναταλιζουμάμπης.

Όταν αραιώνεται (βλ. παράγραφο 6.6), το διάλυμα προς έγχυση περιέχει περίπου 2,6 mg ανά ml ναταλιζουμάμπης.

Η ναταλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγκρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) 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 (στείρο πυκνό διάλυμα)

Άχρωμο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tyruko ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΥΔΠΣ) για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- Ασθενείς με υψηλής δραστηριότητας νόσο παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (DMT) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους έκπλυσης βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).
- ή
- Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή ΥΔΠΣ, 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 MRI.

## 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 MRI.

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, ιδιαίτερος 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 MRI.

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 Tyguko 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 της ναταλιζουμάμπης 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 δόσης δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ναταλιζουμάμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δόση.

## 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 σε 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, 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 την κλινική εκτίμηση.

Οι ασθενείς που ξεκινούν εκ νέου θεραπεία με ναταλιζουμάμπη μετά από κενό στη θεραπεία  $\geq 6$  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 Tyguko 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 της ναταλιζουμάμπης 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 νευροπάθεια κοκκιοκυττάρων από τον ιό JC (GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ναταλιζουμάμπη. 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 ναταλιζουμάμπη 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 ναταλιζουμάμπη 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 ναταλιζουμάμπης 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).

Οι εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC θα πρέπει να πραγματοποιούνται με χρήση *in vitro* διαγνωστικού ιατροτεχνολογικού προϊόντος (IVD) που φέρει σήμανση CE και έχει τον αντίστοιχο προβλεπόμενο σκοπό. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, οι εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC θα πρέπει να πραγματοποιούνται με εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντισώματα έναντι του ιού JC, βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης.

#### Παρακολούθηση με MRI για την PML

Πριν την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη 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 MRI (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 σε χαμηλές τιμές δείκτη και αυξάνεται σημαντικά σε υψηλές τιμές δείκτη σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με ναταλιζουμάμπη για περισσότερο από 2 έτη. Οι τιμές ορίου δείκτη για χαμηλό/υψηλό κίνδυνο PML εξαρτώνται από τη συγκεκριμένη εξέταση για αντισώματα κατά του JCV που χρησιμοποιείται (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 της ναταλιζουμάμπης 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 ναταλιζουμάμπη).

Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιουδήποτε ασθενούς με ΠΣ που λαμβάνει Tyruko ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη MRI. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML με βάση τη MRI 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 ναταλιζουμάμπη.

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

Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή για να καθορίσει αν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει κάτι τέτοιο, αν τα συμπτώματα αυτά είναι τυπικά της 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 MRI κατά προτίμηση με σκιαγραφικό (συγκριτική με την MRI αναφοράς προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. Εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει την PML και/ή την JCV GCN (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων απεικόνισης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων εάν παραμένουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων μπορεί να ξαναρχίσει.

Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδηλωτικών της PML ή της JCV GCN, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστικά, ψυχιατρικά συμπτώματα ή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορηθούν σχετικά με τη θεραπεία τους το σύντροφο ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας, καθώς αυτοί ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν έχει αντιληφθεί ο ασθενής.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά PML κατόπιν διακοπής της ναταλιζουμάμπης 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 Tyguko.

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

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

Βάσει μιας αναδρομικής ανάλυσης ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ναταλιζουμάμπη 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 ανασύστασης)

Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν θεραπεία με ναταλιζουμάμπη μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της ανασύστασης 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 της ναταλιζουμάμπης, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική συννοσηρότητα. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρότητες δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΠΣ που υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία με ναταλιζουμάμπη (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 (OAN) είναι μια σπάνια κερανοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβληστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ναταλιζουμάμπη και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική οξύτητα, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβληστροειδούς για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής 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 ναταλιζουμάμπη. 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 ναταλιζουμάμπη και να τους εφοδιάζουν με μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το ιατρό 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 τη ναταλιζουμάμπη, 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 ναταλιζουμάμπη.

#### Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά

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

Η αλεμουζουμάμπη 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 αλεμουζουμάμπη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή.

### Ανοσογονικότητα

Παροξύνσεις της νόσου ή συμβάντα που σχετίζονται με την έγχυση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ναταλιζουμάμπη. 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 της ναταλιζουμάμπης και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρής διάρκειας έκθεση στη ναταλιζουμάμπη, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι της ναταλιζουμάμπης 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 ναταλιζουμάμπη (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 ιατρό 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 της ναταλιζουμάμπης έχει αναφερθεί θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας (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 της ναταλιζουμάμπης.

## Διακοπή της θεραπείας

Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με τη ναταλιζουμάμπη, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι η ναταλιζουμάμπη 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 στη ναταλιζουμάμπη. 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 της ναταλιζουμάμπης 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 της ναταλιζουμάμπης. 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**

Η ναταλιζουμάμπη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3).

## Ανοσοποιήσεις

Σε μια τυχαίοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης 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 τη ναταλιζουμάμπη 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 κατέδειξαν 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 στη ναταλιζουμάμπη στην έκβαση της εγκυμοσύνης.

Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρώο κύησης για τη ναταλιζουμάμπη 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 της ναταλιζουμάμπης.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες της θεραπείας με ναταλιζουμάμπη 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 ναταλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και της αιμοσφαιρίνης σε νεογνά γυναικών που είχαν εκτεθεί σε ναταλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης.

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

### Θηλασμός

Η ναταλιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση της ναταλιζουμάμπης στα θηλάζοντα νεογνίδια/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με ναταλιζουμάμπη.

### Γονιμότητα

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

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύννοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΠΣ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη ναταλιζουμάμπη 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 ναταλιζουμάμπη (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ναταλιζουμάμπη ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%).

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

### 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 ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$

έως < 1/10), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως < 1/100), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως < 1/1.000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000), Μη γνωστές (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 γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	Ερπητική λοίμωξη	Προϊόσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια	Έρπητας οφθαλμικός	Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ερπητική Νευροπάθεια κοκκιοκυττάρων από ιό JC Νεκρωτική ερπητική αμφιβληστροειδοπάθεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	Αναφυλακτική αντίδραση Φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής ανασύστασης		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Θρομβοπενία, Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP) Ηωσινοφιλία	Αιμολυτική αναιμία Εμπύρηνα ερυθροκύτταρα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Υπερχολερυθριναιμία	Ηπατική βλάβη
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση ηπατικών ενζύμων Ειδικό αντίσωμα κατά φαρμάκου θετικό			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία Ρίγη Αντίδραση στη θέση έγχυσης	Οίδημα προσώπου		

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
		Αντίδραση στη θέση ένεσης			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση		Αγγειοοίδημα	
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία				

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR)

Σε ελεγχόμενες διεισδυτικές 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 1 ώρας από την ολοκλήρωσή της. Αυτές συνέβησαν σε 23,1% των ασθενών με ΠΣ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ναταλιζουμάμπη (εικονικό φάρμακο: 18,7%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονταν πιο συχνά με τη ναταλιζουμάμπη από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονταν ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σε διεισδυτικές 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 ναταλιζουμάμπη. 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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ναταλιζουμάμπη, μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι της ναταλιζουμάμπης. Η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα της ναταλιζουμάμπης 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 τη ναταλιζουμάμπη όσο και στους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν τη ναταλιζουμάμπη 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 ναταλιζουμάμπη 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 λάμβαναν τη ναταλιζουμάμπη απ' ό,τι σε ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας και μηνιγγίτιδας που είχαν προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα ή τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που λάμβαναν ναταλιζουμάμπη. Η διάρκεια της θεραπείας με ναταλιζουμάμπη πριν από την εκδήλωση κυμαινόταν από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν ναταλιζουμάμπη. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα). Σοβαρά περιστατικά OAN, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφοτέρους τους οφθαλμούς, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία που αναφέρθηκε σε αυτά τα περιστατικά περιλάμβανε αντιική θεραπεία και σε ορισμένες περιπτώσεις χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις PML από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από την παθητική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η PML συνήθως οδηγεί σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις JCV GCN κατά τη διάρκεια της χρήσης της ναταλιζουμάμπης 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 ναταλιζουμάμπη 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 κακοθειών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη ναταλιζουμάμπη και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση της ναταλιζουμάμπης σε κακοήθειες (βλ. παράγραφο 4.3).

### Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις

Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ, η θεραπεία με τη ναταλιζουμάμπη συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και εμπύρνα 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 της ναταλιζουμάμπης, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση  $0,1 \times 10^9/l$ ). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επέστρεψαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση της ναταλιζουμάμπης και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές ηωσινοφιλίας (αριθμός ηωσινοφίλων  $> 1.500/mm^3$ ) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία 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 συμπεριλήφθηκαν 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 ναταλιζουμάμπη 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερβολική δόση ναταλιζουμάμπης. 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, εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA23.



Το Τυγκο είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ναταλιζουμάμπη 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, η ναταλιζουμάμπη δεσμεύεται στην α4β1 ιντεγκρίνη, αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση με τον συγγενικό της υποδοχέα, το αγγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης-1 (VCAM-1), τους συνδέτες της οστεοποντίνης και ένα εναλλακτικά συνδετικό πεδίο φμπρονεκτίνης, που συνδέει το τμήμα-1 (CS-1). Η ναταλιζουμάμπη 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 της ναταλιζουμάμπης 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 εξωκυτταρίο χώρο και στα παρεγχυματικά κύτταρα. Υπ' αυτήν την έννοια, η ναταλιζουμάμπη 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 τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 2 ετών (μελέτη AFFIRM) σε ασθενείς με ΥΔΠΣ, 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 τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λαμβάνουν ναταλιζουμάμπη 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 MRI για Gd προσλαμβάνουσες βλάβες T1 και ιδιαίτερα υπέρπυκνες βλάβες T2 διεξάγονται σε ετήσια βάση.

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

<b>Πίνακας 2. Μελέτη AFFIRM: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα</b>		
Σχεδιασμός	Μονοθεραπεία. Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή παράλληλων ομάδων διάρκειας 120 εβδομάδων	
Συμμετέχοντες	RRMS (Κριτήρια McDonald)	
Θεραπεία	Εικονικό φάρμακο / Ναταλιζουμάμπη 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	Ναταλιζουμάμπη
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)
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>		
Ετήσιο ποσοστό υποτροπών		
Μετά από ένα έτος (κύριο καταληκτικό σημείο)	0,805	0,261
Μετά από δύο έτη	0,733	0,235
Ένα έτος	Αναλογία ποσοστού 0,33 CI <sub>95%</sub> 0,26, 0,41	
Δύο έτη	Αναλογία ποσοστού 0,32 CI <sub>95%</sub> 0,26, 0,40	
Χωρίς υποτροπές		
Μετά από ένα έτος	53%	76%
Μετά από δύο έτη	41%	67%
Αναπηρία		
Αναλογία εξέλιξης <sup>1</sup> (Επιβεβαίωση στις 12 εβδομάδες, κύριο αποτέλεσμα)	29%	17%
	Αναλογία κινδύνου 0,58, CI <sub>95%</sub> 0,43, 0,73, p<0,001	
Αναλογία εξέλιξης <sup>1</sup> (Επιβεβαίωση στις 24 εβδομάδες)	23%	11%
	Αναλογία κινδύνου 0,46, CI <sub>95%</sub> 0,33, 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 έτη)		

<b>Πίνακας 2. Μελέτη AFFIRM: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα</b>		
Μέση αλλαγή όγκου (%) σε υπέρπυκνες βλάβες T2	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Μέσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών T2	11,0	1,9 (p<0,001)
Μέσος αριθμός υπόπυκνων βλαβών T1	4,6	1,1 (p<0,001)
Μέσος αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
<sup>1</sup> Η εξέλιξη της αναπηρίας ορίστηκε ως η αύξηση τουλάχιστον 1,0 βαθμού στην κλίμακα EDSS από μια EDSS βάση αναφοράς $\geq 1,0$ που διατηρήθηκε για 12 ή 24 εβδομάδες ή η αύξηση τουλάχιστον 1,5 βαθμού στην EDSS από μια EDSS βάση αναφοράς =0 που διατηρήθηκε για 12 ή 24 εβδομάδες.		

Στην υπο-ομάδα των ασθενών με ένδειξη για τη θεραπεία ταχέως εξελισσόμενης ΥΔΠΣ (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 τη ναταλιζουμάμπη (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 της ναταλιζουμάμπης

Η ενδιάμεση ανάλυση των αποτελεσμάτων (από τον Μάιο του 2015), από ένα πρόγραμμα παρατήρησης της ναταλιζουμάμπης 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 ναταλιζουμάμπη 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 ναταλιζουμάμπη, 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 ναταλιζουμάμπη 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 ναταλιζουμάμπη (διάμεση ηλικία τα 17 έτη, το εύρος ήταν 7 έως 18 ετών, 91% ηλικίας  $\geq 14$  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 ναταλιζουμάμπη ενδοφλεβίως χορηγούμενο που είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC, 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  $\geq 1$  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  $\geq 1$  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  $\geq 7$  εβδομάδων. Δεν έχουν ολοκληρωθεί προοπτικές κλινικές μελέτες για την επικύρωση αυτών των ευρημάτων.

Η αποτελεσματικότητα της ναταλιζουμάμπης 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, ανοικτής επισήμανσης, τυφλοποιημένων αξιολογητών, διεθνή μελέτη φάσης 3 (NOVA, 101MS329), η οποία περιλάμβανε συμμετέχοντες με ΥΔΠΣ, σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald του 2017, που λάμβαναν ενδοφλέβια θεραπεία με ναταλιζουμάμπη 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  $\leq 5,5$  κατά τη διαλογή, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον για 1 έτος θεραπεία με ναταλιζουμάμπη IV 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 IV θεραπείας Q4W με ναταλιζουμάμπη αξιολογήθηκαν σε σχέση με τους συμμετέχοντες που συνέχισαν την IV θεραπεία Q4W.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά αναφοράς των υποομάδων ως προς την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια έκθεσης στη ναταλιζουμάμπη, 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 ναταλιζουμάμπη, τον αριθμό προηγούμενων DMT και τον τύπο προηγούμενης DMT ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας χορηγούμενης Q6W και Q4W.

<b>Πίνακας 3. Μελέτη NOVA: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα</b>		
Σχεδιασμός	Μονοθεραπεία. Προοπτική, τυχαιοποιημένη, παρεμβατική, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης, τυφλοποιημένων αξιολογητών, διεθνής μελέτη φάσης 3β	
Συμμετέχοντες	RRMS (κριτήρια McDonald)	
Χορήγηση θεραπείας (μέρος 1)	Ναταλιζουμάμπη Q4W 300 mg ενδοφλεβίως	Ναταλιζουμάμπη Q6W 300 mg ενδοφλεβίως
Τυχαιοποιημένοι	248	251
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>		
Πληθυσμός mITT <sup>a</sup> για το μέρος 1 την εβδομάδα 72	242	247
Νέες/προσφάτως διευρυμένες (N/NE) βλάβες T2 από την έναρξη έως την Εβδομάδα 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%)

<b>Πίνακας 3. Μελέτη NOVA: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα</b>		
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8%)
ελλείψεις	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Προσαρμοσμένη μέση τιμή N/NE υπέρπυκνων βλαβών T2 (κύριο καταληκτικό σημείο)* 95% CI <sup>β,γ</sup>	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%
<p><sup>α</sup> 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 (ναταλιζουμάμπη με τυπικό μεσοδιάστημα χορήγησης [SID] ή ναταλιζουμάμπη 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).</p> <p><sup>β</sup> Εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας αρνητική διωνυμική παλινδρόμηση, με τη θεραπεία ως μεταβλητή ταξινόμησης, και το σωματικό βάρος αναφοράς (<math>\leq 80</math> έναντι <math>&gt; 80</math> kg), τη διάρκεια της έκθεσης στη ναταλιζουμάμπη κατά την έναρξη (<math>\leq 3</math> έναντι <math>&gt; 3</math> έτη) και την περιοχή (Βόρεια Αμερική, Ηνωμένο Βασίλειο, Ευρώπη και Ισραήλ, και Αυστραλία) ως συμμεταβλητές.</p> <p><sup>γ</sup> Οι παρατηρηθείσες βλάβες περιλαμβάνονται για ανάλυση ανεξάρτητα από συνοδά συμβάντα και οι ελλείψεις τιμές λόγω αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας (6 συμμετέχοντες άλλαξαν σε χορήγηση Q4W και από συμμετέχοντες 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.</p> <p>* 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.</p> <p>** Υποτροπές – οι κλινικές υποτροπές αξιολογήθηκαν ως οριζόμενες από νέα ή υποτροπιάζοντα νευρολογικά συμπτώματα που δεν συσχετιζόνταν με πυρετό ή λοίμωξη και είχαν ελάχιστη διάρκεια 24 ώρες.</p>		

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση δόσης ναταλιζουμάμπης 300 mg σε ασθενείς με ΠΣ, η μέση μέγιστη συγκέντρωση που παρατηρήθηκε στον ορό ήταν  $110 \pm 52$   $\mu\text{g/ml}$ . Ο μέσος όρος των μέσων ελαχίστων (trough) συγκεντρώσεων της ναταλιζουμάμπης σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης των δόσεων κυμαίνονταν από 23  $\mu\text{g/ml}$  έως 29  $\mu\text{g/ml}$  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 1.781 συμμετέχοντες που λάμβαναν δόσεις οι οποίες κυμαίνονταν από 1 έως 6 mg/kg και σταθερές δόσεις 150/300 mg.

## Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν 5,96 l (4,59-6,38 l, διάστημα εμπιστοσύνης 95%).

## Αποβολή

Ο διάμεσος εκτιμητής της γραμμικής κάθαρσης του πληθυσμού ήταν 6,1 ml/h (5,75-6,33 ml/h, διάστημα εμπιστοσύνης 95%) και ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 28,2 ημέρες. Οι τιμές 95<sup>ου</sup> 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-ναταλιζουμάμπης και της σύνθεσης του σκεύασματος στη φαρμακοκινητική. Μόνο το σωματικό βάρος, η παρουσία αντισωμάτων αντι-ναταλιζουμάμπης και η σύνθεση του σκεύασματος που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες φάσης 2 βρέθηκαν να επηρεάζουν τη διάθεση της ναταλιζουμάμπης. Η κάθαρση της ναταλιζουμάμπης 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-ναταλιζουμάμπης που εμμένουν αύξησε την κάθαρση της ναταλιζουμάμπης περίπου κατά 2,45 φορές, κάτι που συμφωνούσε με τις μειωμένες συγκεντρώσεις ναταλιζουμάμπης στον ορό που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς θετικούς στην επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ναταλιζουμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ δεν έχουν τεκμηριωθεί.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ναταλιζουμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ναταλιζουμάμπης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία 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 της ναταλιζουμάμπης, 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 της ναταλιζουμάμπης.

Δεν παρατηρήθηκε κλαστογόνο ή μεταλλαξιγόνο δράση της ναταλιζουμάμπης στις δοκιμασίες Ames ή σε δοκιμασίες χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπους. Η ναταλιζουμάμπη 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. Η ναταλιζουμάμπη δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων.

Η επίδραση της ναταλιζουμάμπης 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 ναταλιζουμάμπη 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 σχετιζόνταν με τη ναταλιζουμάμπη, οι οποίες περιλάμβαναν ήπια αναιμία, μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, αυξημένα βάρη σπληνός και μειωμένα βάρη ήπατος και θύμου αδένα. Αυτές οι αλλοιώσεις σχετιζόνταν 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 ναταλιζουμάμπη 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 της ναταλιζουμάμπης.

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο χλωριούχο  
Ιστιδίνη  
Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική  
Πολυσορβικό 80 (E 433)  
ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες με σύριγγα από πολυπροπυλένιο, με ασκούς από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο και με γραμμές έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυουρεθάνη.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

#### Αραιωμένο διάλυμα

Από μικροβιολογικής άποψης, μετά την αραιώση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), συνιστάται άμεση χρήση. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να φυλαχτεί σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και να γίνει η έγχυσή του εντός 24 ωρών από την αραιώση.

Οι χρόνοι φύλαξης του έτοιμου προς χρήση διαλύματος και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχετε.

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

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση 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 βρωμοβουτύλιο) και σφράγισμα (αλουμίνιο) με αποσπώμενο καπάκι.

Συσκευασία του ενός φιαλιδίου ανά κουτί.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

##### Οδηγίες χρήσης

- Πριν από την αραιώση 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 αραιώση. 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.



**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Αυστρία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1745/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Σεπτεμβρίου 2023

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Polpharma Biologics S.A.  
Ul. Trzy Lipy 3  
80-172 Gdańsk  
Πολωνία

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Αυστρία

## **B. 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 Tyguko παρακολουθούνται προς το παρόν, σε εθνικό επίπεδο, ο ΚΑΚ θα συζητήσει και θα συμφωνήσει με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές τα μέτρα για την περαιτέρω βελτίωση της παρακολούθησης (π.χ. μητρώα καταγραφής, μελέτες παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία) ως αρμόζει. Ο ΚΑΚ πρέπει να εφαρμόζει τα συμφωνηθέντα

μέτρα της παρακολούθησης μέσα σε χρονικό πλαίσιο το οποίο συμφωνείται με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα αποσκοπεί στην εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας 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 Tyguko, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν το Tyguko έχουν πρόσβαση στο ή τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

- Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού:
  - Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
  - Πληροφορίες για τους Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης
- Πακέτο πληροφοριών ασθενούς:
  - Φύλλο οδηγιών χρήσης
  - Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
  - Έντυπο έναρξης και έντυπο συνέχισης θεραπείας
  - Έντυπο διακοπής θεραπείας

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 Tyguko, συμπεριλαμβανομένης μιας λεπτομερούς συζήτησης δεδομένων (συμπεριλαμβανομένης **της επιδημιολογίας, της αιτιολογίας και της παθολογίας**) που αφορούν την ανάπτυξη PML σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με Tyguko.
- Πληροφορίες που σχετίζονται με **την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου** για PML που συσχετίζεται με το Tyguko 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.
- Συμπερίληψη **καθοδήγησης παρακολούθησης** για MRI 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 MRI 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 (φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής ανασύστασης).
- 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 Tyruko και για 6 μήνες μετά τη **διακοπή της θεραπείας**.
- Μια υπενθύμιση σχετικά με την ανάγκη συζήτησης με τον ασθενή του προφίλ οφέλους-κινδύνου της θεραπείας με Tyruko, και την απαίτηση παροχής του πακέτου πληροφοριών ασθενούς.

#### **Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς:**

- Υπενθύμιση στους ασθενείς να δείξουν την κάρτα σε οποιονδήποτε ιατρό ή/και φροντιστή που εμπλέκεται στη θεραπεία τους και να διατηρήσουν την κάρτα για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με Tyruko.
- Υπενθύμιση στους ασθενείς να διαβάσουν προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν ξεκινήσουν το Tyruko και να μην ξεκινήσουν το Tyruko εάν υπάρχει σοβαρό πρόβλημα με το ανοσοποιητικό τους σύστημα.
- Υπενθύμιση στους ασθενείς να μην παίρνουν άλλα μακροχρόνια φάρμακα για την ΠΣ ενόσω λαμβάνουν Tyruko.
- 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 Tyruko.

#### **Έντυπα έναρξης θεραπείας και συνέχισης θεραπείας:**

- Πληροφορίες για PML και IRIS, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου ανάπτυξης PML κατά τη θεραπεία με Tyruko στρωματοποιημένου από προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά και λοίμωξη από τον JCV.
- Επιβεβαίωση ότι ο ιατρός 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 Tyguko και ως εκ τούτου να έχουν την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς μαζί τους μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Υπενθύμιση των συμπτωμάτων της PML και τότε μπορεί να δικαιολογείται η απεικόνιση MRI.
- Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



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

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Τυρικό 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
ναταλιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Νάτριο χλωριούχο, Ιστιδίνη, Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, Πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
300 mg/15 ml

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση.  
Μην το ανακινείτε μετά την αραιώση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο. 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Αυστρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1745/001

**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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ 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 ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Τyruko 300 mg στείρο πυκνό διάλυμα  
ναταλιζουμάμπη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση. Μην το ανακινείτε.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

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

300 mg/15 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Πρόσθετες πληροφορίες που πρέπει να εμφανίζονται στην αφαιρούμενη ετικέτα:  
PC

Πληροφορίες που πρέπει να εμφανίζονται στην αποσπώμενη ετικέτα:

Τyruko 300 mg  
ναταλιζουμάμπη  
15 ml  
PC  
ΛΗΞΗ  
Παρτίδα

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Tyruko 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ναταλιζουμάμπη

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

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

Εκτός από το παρόν φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς. Αυτή περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tyruko.

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

#### 1. Τι είναι το Tyruko και ποια είναι η χρήση του

Το Tyruko χρησιμοποιείται στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ). Περιέχει τη δραστική ουσία ναταλιζουμάμπη. 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 νευρών 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 Tyguko**

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.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tyguko**

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 Tyguko**

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** στη ναταλιζουμάμπη 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 Tyguko.
- 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 Tyguko είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για εσάς. Κάντε το αυτό πριν ξεκινήσετε τη λήψη του Tyguko και αφού έχετε λάβει το Tyguko για περισσότερο από δύο χρόνια.

### **Πιθανή εγκεφαλική λοίμωξη (PML)**

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν 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 Tyguko 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 Tyruko.
- **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 Tyruko 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 Tyruko.
- 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 Tyruko. 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 Tyruko.
- **Εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα** με το Tyruko, 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 virus granule cell neuronopathy*, νευροπάθεια κοκκιοκυττάρων από ιό JC) προκαλείται επίσης από τον ιό JC και έχει παρουσιαστεί σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν Tyruko. 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 Tyruko θα πρέπει να διακοπεί. Ωστόσο, σε ορισμένα άτομα είναι πιθανό να παρουσιαστεί μια αντίδραση καθώς το Tyruko 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 νοσοκόμο** εάν πιστεύετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη (βλ. επίσης παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

### **Αλλαγές στα αιμοπετάλια του αίματος**

Η ναταλιζουμάμπη 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 Tyruko**

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.

### **Κόηση και θηλασμός**

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

- **Μην χρησιμοποιήσετε 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 Tyruko**. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν πρέπει να επιλέξετε τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή της χρήσης 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 Tyruko περιέχει νάτριο**

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



### 3. Πώς χορηγείται το Tyruko

Η IV έγχυση Tyruko 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 Tyruko 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 **MRI** 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 4 εβδομάδες.
- Το Tyruko 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 Tyruko**

Η τακτική χορήγηση δόσεων Tyruko 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 Tyruko 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 Tyruko**

Αν ξεχάσετε τη συνήθη δόση σας του Tyruko, κανονίστε με το γιατρό σας να την πάρετε όσο πιο σύντομα μπορείτε. Στη συνέχεια μπορείτε να συνεχίσετε να λαμβάνετε τη δόση σας του Tyruko κάθε 4 εβδομάδες.

#### **Θα λειτουργεί πάντα το Tyruko;**

Σε λίγους ασθενείς που λαμβάνουν το Tyruko, 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 Tyruko, 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 νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα.**

#### **Σημεία 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**

- Κνησμάδες 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
- Ασυνηθιστη σκούρα χρώση των ούρων
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

**Μιλήστε αμέσως με γιατρό ή νοσοκόμο, εάν εμφανιστούν οποιοσδήποτε 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 νοσοκόμο 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
- Κνησμάδες 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](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Tyruko

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 αραιώση, 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 αραιώση.

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

## 6 Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **Τι περιέχει το Tyruko**

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

Τα άλλα συστατικά είναι:

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

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική

Πολυσορβικό 80 (E 433)

ύδωρ για ενέσιμα

### **Εμφάνιση του Tyruko και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Tyruko είναι ένα άχρωμο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα (στείρο πυκνό διάλυμα).

Κάθε κουτί περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Αυστρία

**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: <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 Tyguko 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 Tyguko 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 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.