

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 150 mg natalizumab.

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση)

Άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, ελαφρώς ιριδίζον έως ιριδίζον διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

ή

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, με έγκαιρη πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Δε συνιστάται η θεραπεία κατ' οίκον. Η χορήγηση πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πρώιμα σημεία και συμπτώματα Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML).

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης). Μετά από 2

χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους, ιδιαίτερος για τον αυξημένο κίνδυνο της PML και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς επίσης και σε αυτούς που τους φροντίζουν, ως προς τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML.

Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας και πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Τα δεδομένα για την υποδόρια μορφή στον πρωτοθεραπευόμενο με Tysabri πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.4).

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

### Δοσολογία

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

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

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

### Επαναχορήγηση

Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης (για την ασφάλεια, βλ. παράγραφο 4.4).

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού.

#### Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

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

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

### Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια ένεση από επαγγελματία υγείας.

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

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

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των υποδόριων ενέσεων και για 1 ώρα μετά, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας.

Οι πρωτοθεραπευόμενοι με το natalizumab ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της ένεσης και για 1 ώρα μετά, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας, για τις πρώτες 6 δόσεις του natalizumab. Για ασθενείς που τη δεδομένη στιγμή λαμβάνουν natalizumab και έχουν ήδη λάβει τουλάχιστον 6 δόσεις, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης του natalizumab που χρησιμοποιήθηκε για τις πρώτες 6 δόσεις, ο χρόνος παρακολούθησης για 1 ώρα μετά την ένεση για τις επόμενες υποδόριες ενέσεις μπορεί να μειωθεί ή να απαλειφθεί με βάση την κλινική εκτίμηση, εάν οι ασθενείς δεν έχουν παρουσιάσει αντιδράσεις από την ένεση.

Το Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα δεν προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω υποδόριας ένεσης.

### **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 ανοσοκατασταλαμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Συνδυασμός με άλλα DMTs.

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

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Ιχνηλασιμότητα

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

##### Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

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

Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML.

- Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC.
- Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από 2 έτη. Μετά από 2 έτη, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν εκ νέου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

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

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

Σε ασθενείς που είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC, η χορήγηση δόσεων natalizumab με εκτεταμένο μεσοδιάστημα (μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης δόσεων περίπου 6 εβδομάδων) δεικνύει ότι σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML σε σύγκριση με την εγκεκριμένη χορήγηση δόσεων. Εάν χρησιμοποιηθεί χορήγηση δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα, απαιτείται προσοχή γιατί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα δεν έχει τεκμηριωθεί και η αντίστοιχη σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι επί του παρόντος γνωστή (βλ. παράγραφο 5.1). Η μείωση

του κινδύνου εμφάνισης PML βασίζεται σε δεδομένα από την ενδοφλέβια οδό χορήγησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα ούτε για την ασφάλεια ούτε για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα μέσω υποδόριας οδού χορήγησης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης.

Ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να συνεχίζουν αυτή τη θεραπεία μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης.

#### Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC

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

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

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

#### Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML

Πριν την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη μαγνητική τομογραφία (MRI) αναφοράς (που έχει ληφθεί συνήθως εντός των τελευταίων 3 μηνών), και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον επί ετήσιας βάσης. Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότερη παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύντομο πρωτόκολλο, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής:

- Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλαδή είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC **και** έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερο από 2 έτη **και** έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία),
- ή
- Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντισωμάτων έναντι του ιού JC που έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερο από 2 έτη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

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

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

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

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

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

Ο 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 μαγνητική τομογραφία κατά προτίμηση με σκιαγραφικό (συγκριτική με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. Εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει την PML και/ή την JCV GCN (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων απεικόνισης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων εάν παραμένουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων μπορεί να ξαναρχίσει.

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

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

Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

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

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

#### PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης)

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

#### Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων

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

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

Η οξεία αμφιβληστροειδική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική οξύτητα, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβληστροειδούς για 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 Tysabri. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η

χορήγηση δόσεων θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων.

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

### Εκπαιδευτική καθοδήγηση

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

Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με natalizumab και να τους εφοδιάζουν με μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

### Υπερευαισθησία

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

Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονταν συνήθως εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Ο κίνδυνος υπερευαισθησίας ήταν μεγαλύτερος κατά τις αρχικές εγχύσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρής διάρκειας έκθεση (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεκτέθηκαν σε θεραπεία. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορήγηση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των υποδόριων ενέσεων και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή τους, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

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

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

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

### Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά

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



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

#### Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

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

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

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

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

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

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

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

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

### Ανοσογονικότητα

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

Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρής διάρκειας έκθεση σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερευαισθησίας κατά την επαναχορήγηση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με natalizumab (βλ. παράγραφο 5.1).

### Ηπατικά περιστατικά

Σοβαρές αυθόρμητες ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιατρικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ηπατικής βλάβης, η χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διακόπτεται.

### Θρομβοπενία

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

### Διακοπή της θεραπείας

Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη

έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ιντερφερόνη και η οξική γλατιραμέρη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΠΣ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετη ανοσοκατασταλτική δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλυσης του natalizumab. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

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

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

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

#### Ανοσοποιήσεις

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

##### Κύηση

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

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

Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρώο κύησης για το Tysabri περιλαμβάνονταν 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι εκβάσεις ήταν διαθέσιμες Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώντων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μείζονες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι

αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μητρώα κύησης στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΠΣ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

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

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί περιστατικά θρομβοπενίας σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε νεογνά γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης.

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

### Θηλασμός

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

### Γονιμότητα

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

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

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

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΠΣ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση) για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%).

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

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Στην κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, αναφέρονται με τις ακόλουθες επικεφαλίδες: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), 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
Λοιμώσεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα Ουρολοίμωξη	Ερπητική λοίμωξη	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια	Έρπης οφθαλμικός	Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ερπητική JCV νευρωνοπάθεια των κοκκιοδών κυττάρων Νεκρωτική ερπητική αμφιβληστροειδοπάθεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	Αναφυλακτική αντίδραση Φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης		
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				

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
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 της θέσης έγχυσης Αντίδραση της θέσης ένεσης	Οίδημα προσώπου		
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 υπερευαισθησίας

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

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

#### Ανοσογονικότητα

Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύτηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε

ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΠΣ που λάμβαναν natalizumab ενδοφλεβίως. Επιμένοντα αντι-natalizumab αντισώματα (μια θετική εξέταση που αναπαράγεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύτηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του natalizumab και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονταν με την έγχυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονταν ρίγη, ναυτία, έμετος και έξαψη (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη DELIVER διάρκειας 32 εβδομάδων σε ασθενείς με ΠΣ χωρίς προηγούμενη έκθεση σε natalizumab, επιμένοντα αντι-natalizumab αντισώματα αναπτύχθηκαν σε 1 άτομο (4%) από τα 26 άτομα που έλαβαν natalizumab υποδορίως. Τα αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο μία φορά σε άλλα 5 άτομα (19%). Στη μελέτη REFINE διάρκειας 60 εβδομάδων σε ασθενείς με ΠΣ, κανένα άτομο (136 άτομα) που άλλαξε από ενδοφλέβια χορήγηση natalizumab σε υποδόρια χορήγηση δεν είχε ανιχνεύσιμα αντισώματα φαρμάκου κατά τη διάρκεια της μελέτης (βλ. παράγραφο 5.1)

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

#### Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις

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

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

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα). Σοβαρά περιστατικά 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML.

#### Ηπατικά περιστατικά

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

#### Αναιμία και αιμολυτική αναιμία

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

#### Κακοήθειες

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

#### Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις

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

#### Θρομβοπενία

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ που συμπεριλήφθησαν σε μια μετα-ανάλυση (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σήματα ασφάλειας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1 περιστατικό ερπητικής μηνιγγίτιδας αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν



διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό PML στη μετα-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος:

[www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA23

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το natalizumab είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των μορίων - προσκόλλησης και δεσμεύεται στην α4-υπομονάδα των ανθρώπινων ιντεγκρινών, η οποία εκφράζεται δυναμικά στην επιφάνεια όλων των λευκοκυττάρων, με εξαίρεση τα ουδετερόφιλα. Συγκεκριμένα, το natalizumab δεσμεύεται στην α4β1 ιντεγκρίνη, αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση με τον συγγενικό της υποδοχέα, το αγγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης-1 (VCAM-1), τους συνδέτες της οστεοποντίνης και ένα εναλλακτικά συνδετικό πεδίο φμπρονεκτίνης, που συνδέει το τμήμα-1 (CS-1). Το natalizumab αναστέλλει την αλληλεπίδραση της α4β7 ιντεγκρίνης με το μόριο κυτταρικής προσκόλλησης βλενογονική αντρεσίνη-1 (MadCAM-1). Η διακοπή αυτών των μοριακών αλληλεπιδράσεων εμποδίζει τη μετανάστευση των μονοπύρηνων λευκοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου στο φλεγμαίνοντα παρεγχυματικό ιστό. Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός δράσης του natalizumab ενδέχεται να είναι η καταστολή των υπό εξέλιξη φλεγμονωδών αντιδράσεων σε νοσούντες ιστούς μέσω της αναστολής της

αλληλεπίδρασης των λευκοκυττάρων α4-εκφραστών με τους συνδέτες τους στον εξωκυττάριο χώρο και στα παρεγχυματικά κύτταρα. Υπ' αυτήν την έννοια, το natalizumab ενδέχεται να δρα ως καταστολέας της φλεγμονώδους δράσης που υπάρχει στο σημείο της νόσου και να αναστέλλει περαιτέρω τη στρατολόγηση των ανοσοκυττάρων στους φλεγμαίνοντες ιστούς.

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

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

### Κλινική αποτελεσματικότητα

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

### Κλινική μελέτη AFFIRM

Η αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπεία για ενδοφλέβια έγχυση αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 2 ετών (μελέτη AFFIRM) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ, οι οποίοι είχαν εμφανίσει τουλάχιστον μία κλινική υποτροπή κατά τη διάρκεια του έτους προ της εισόδου στη μελέτη και είχαν βαθμολογία στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) Kurtzke μεταξύ 0 και 5 Η μέση ηλικία ήταν 37 έτη, με μέση διάρκεια της ασθένειας τα 5 έτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λαμβάνουν natalizumab 300 mg (n = 627) ή εικονικό φάρμακο (n = 315) κάθε 4 εβδομάδες και για έως 30 εγχύσεις. Νευρολογικές αξιολογήσεις διεξάγονται κάθε 12 εβδομάδες και όποτε υπήρχε υποψία για υποτροπή. Αξιολογήσεις με μαγνητική τομογραφία (MRI) για Gd προσλαμβάνουσες βλάβες T1 και ιδιαίτερα υπέρπυκνες βλάβες 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 / Natalizumab 300 mg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες	
Καταληκτικό σημείο ενός έτους	Ποσοστό υποτροπών	
Καταληκτικό σημείο δύο ετών	Εξέλιξη στην EDSS	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	Μεταβλητές που απορρέουν από το ποσοστό υποτροπών / Μεταβλητές που απορρέουν από τη μαγνητική τομογραφία	
Συμμετέχοντες	Εικονικό φάρμακο	Natalizumab
Κατόπιν τυχαιοποίησης	315	627
Ολοκλήρωση 1 έτους	296	609
Ολοκλήρωση 2 ετών	285	589
Ηλικία, σε έτη, διάμεσος (εύρος)	37 (19-50)	36 (18-50)
Έτη ιστορικού ΠΣ, διάμεσος (εύρος)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Χρόνος σε έτη από τη διάγνωση, διάμεσος (εύρος)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Υποτροπές στους προηγούμενους 12 μήνες, διάμεσος (εύρος)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-Αρχική τιμή, διάμεσος (εύρος)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
<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%
<b>Αναπηρία</b>		
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	
<b>Μαγν. τομογραφία (0-2 έτη)</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)

<b>Πίνακας 2: Μελέτη AFFIRM: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα</b>		
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 υποτροπιάζουσας διαλείπουσας ΠΣ (ασθενείς με 2 ή περισσότερες υποτροπές και 1 ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν Gd), το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών ήταν 0,282 στην ομάδα θεραπείας με το natalizumab (n= 148) και 1,455 στην ομάδα θεραπείας με το εικονικό φάρμακο (n= 61) (p <0,001). Η αναλογία κινδύνου για την εξέλιξη της αναπηρίας ήταν 0,36 (95% CI: 0,17, 0,76) p = 0,008. Τα αποτελέσματα αυτά λήφθηκαν από μια *εκ των υστέρων* ανάλυση και θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη σοβαρότητα των υποτροπών πριν να συμπεριληφθούν οι ασθενείς στη μελέτη.

#### Πρόγραμμα Παρατήρησης Tysabri (TOP)

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Διεξήχθη μια μετα-ανάλυση μετά την κυκλοφορία στην αγορά χρησιμοποιώντας δεδομένα από 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ υπό αγωγή με natalizumab (διάμεση ηλικία τα 17 έτη, το εύρος ήταν 7 έως 18 ετών, 91% ηλικίας  $\geq 14$  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 Tysabri ενδοφλεβίως χορηγούμενο που είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC (μητρώο TOUCH), συγκρίθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης PML μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα εκτεταμένου μεσοδιαστήματος όπως προσδιορίστηκε κατά τους τελευταίους 18 μήνες έκθεσης [(EID, *Extended Interval Dosing*) χορήγηση δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα, μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης δόσεων περίπου 6 εβδομάδων]. Η πλειονότητα (85%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με EID είχε λάβει

θεραπεία με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα για  $\geq 1$  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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος όταν χορηγείται σύμφωνα με το EID δεν έχει τεκμηριωθεί και συνεπώς η σχέση οφέλους-κινδύνου για το EID δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.4).

Η αποτελεσματικότητα μοντελοποιήθηκε για ασθενείς που άλλαξαν σε χορήγηση δόσεων μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος μετά από  $\geq 1$  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.

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

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

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

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

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του natalizumab για υποδόρια χορήγηση στον πρωτοθεραπευόμενο με natalizumab πληθυσμό ΠΣ αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη φάσης 1 με κυμαινόμενη δοσολογία (DELIVER). 12 συμμετέχοντες με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ και 14 συμμετέχοντες με δευτεροπαθή προϊούσα ΠΣ εντάχθηκαν στα σκέλη υποδόριας θεραπείας. Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) και της φαρμακοδυναμικής (ΦΔ) των μονών

υποδόριων ή ενδομυϊκών δόσεων natalizumab των 300 mg με την ενδοφλέβια έγχυση δόσεων natalizumab των 300 mg σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ). Οι δευτερεύοντες στόχοι συμπεριλάμβαναν τη διερεύνηση της ασφάλειας, της ανοχής και της ανοσογονικότητας των επαναληπτικών υποδόριων και ενδομυϊκών δόσεων natalizumab. Ένα διερευνητικό τελικό σημείο αυτής της μελέτης περιελάμβανε τον αριθμό των νέων βλαβών Gd<sup>+</sup> σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 32. Κανείς από τους συμμετέχοντες που υποβλήθηκαν σε αγωγή με natalizumab δεν παρουσίασε βλάβες Gd<sup>+</sup> μετά την έναρξη, ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου (υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ ή δευτεροπαθή ως προϊούσα ΠΣ), την οδό χορήγησης ή την παρουσία βλαβών Gd<sup>+</sup> στην έναρξη. Στους πληθυσμούς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ και δευτεροπαθή προϊούσα ΠΣ, 2 ασθενείς στην ομάδα natalizumab 300 mg υποδόριας χορήγησης παρουσίασαν υποτροπές σε σύγκριση με 3 ασθενείς στην ομάδα natalizumab 300 mg ενδοφλέβιας έγχυσης. Τα μικρά μεγέθη δειγμάτων καθώς και η μεταβλητότητα τόσο μεταξύ ασθενών όσο και στον ίδιο ασθενή αποτρέπουν ουσιώδεις συγκρίσεις δεδομένων αποτελεσματικότητας μεταξύ ομάδων.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Διεξήχθη μια επικαιροποιημένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, αποτελούμενη από 11 μελέτες (που διεξήχθησαν με υποδορίως και ενδοφλεβίως χορηγούμενο natalizumab) και από δεδομένα με λήψη δειγμάτων ΦΚ σε σειρά, όπως μετρήθηκαν από πρότυπη δοκιμασία του κλάδου. Συμπεριλήφθηκαν περισσότεροι από 1.286 συμμετέχοντες που λάμβαναν δόσεις οι οποίες κυμαίνονταν από 1 έως 6 mg/kg και σταθερές δόσεις 150/300 mg.

### Απορρόφηση

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

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

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

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

### Κατανομή

Τόσο οι ενδοφλέβιες όσο και οι υποδόριες οδοί χορήγησης μοιράζονται τις ίδιες παραμέτρους

διάθεσης ΦΚ (CL, V<sub>ss</sub> και t<sub>1/2</sub>) και τα ίδια σύνολα συμμεταβλητών όπως περιγράφονται στην επικαιροποιημένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

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

### Αποβολή

Ο διάμεσος εκτιμητής της γραμμικής κάθαρσης του πληθυσμού ήταν 6,21 ml/h (5,60-6,70 ml/h, διάστημα εμπιστοσύνης 95%) και ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 26,8 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 1.286 ασθενών διερεύνησε τις επιδράσεις επιλεγμένων συμμεταβλητών συμπεριλαμβανομένου του σωματικού βάρους, της ηλικίας, του φύλου, της παρουσίας αντισωμάτων αντι-natalizumab και της σύνθεσης του σκευάσματος στη φαρμακοκινητική. Μόνο το σωματικό βάρος, η παρουσία αντισωμάτων αντι-natalizumab και η σύνθεση του σκευάσματος που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες φάσης 2 βρέθηκαν να επηρεάζουν τη διάθεση του natalizumab. Η κάθαρση του natalizumab αυξήθηκε με το σωματικό βάρος με έναν τρόπο λιγότερο από αναλογικό, έτσι ώστε μια μεταβολή +/-43% στο σωματικό βάρος είχε ως αποτέλεσμα μεταβολή μόνο -38% έως 36% στην κάθαρση. Η παρουσία αντισωμάτων αντι-natalizumab που εμμένουν αύξησε την κάθαρση του natalizumab περίπου κατά 2,54 φορές, κάτι που συμφωνούσε με τις μειωμένες συγκεντρώσεις natalizumab στον ορό που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς θετικού στην επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

Δεν παρατηρήθηκε κλαστογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση του natalizumab στις δοκιμασίες Ames ή σε δοκιμασίες χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπους. Το natalizumab δεν έδειξε καμία επίδραση σε δοκιμασίες *in vitro* ως προς τον πολλαπλασιασμό σειράς όγκων θετικών στην α4-ιντεγκρίνη ή κυτταροτοξικότητα.

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

Η επίδραση του natalizumab στην αναπαραγωγή αξιολογήθηκε σε 5 μελέτες, 3 σε ινδικά χοιρίδια και 2 σε πιθήκους *cynomolgus*. Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν στοιχεία τερατογόνων επιδράσεων ή επιδράσεων στην ανάπτυξη των απογόνων. Σε μια μελέτη με ινδικά χοιρίδια, παρατηρήθηκε μικρή μείωση στην επιβίωση των νεογνών. Σε μια μελέτη με πιθήκους, ο

αριθμός των αποβολών διπλασιάστηκε στις ομάδες θεραπείας με natalizumab 30 mg/kg έναντι των αντιστοίχων ομάδων ελέγχου. Αυτό ήταν το αποτέλεσμα μιας υψηλής επίπτωσης αποβολών στις υπό θεραπεία ομάδες της πρώτης ομάδας πληθυσμού, το οποίο δεν παρατηρήθηκε στη δεύτερη ομάδα πληθυσμού. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ποσοστό αποβολών σε οποιαδήποτε άλλη μελέτη. Μια μελέτη σε εγκύους πιθήκους *cynomolgus* έδειξε αλλοιώσεις στο έμβρυο που σχετίζονταν με το natalizumab, οι οποίες περιλάμβαναν ήπια αναιμία, μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, αυξημένα βάρη σπληνός και μειωμένα βάρη ήπατος και θύμου αδένος. Αυτές οι αλλοιώσεις σχετίζονταν με αυξημένη σπληνική εξωμυελική αιμοποίηση, θυμική ατροφία και μειωμένη ηπατική αιμοποίηση. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν επίσης μειωμένος σε απογόνους που προέρχονται από μητέρες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με natalizumab μέχρι τον τοκετό, ωστόσο δεν υπήρχαν στοιχεία αναιμίας στους απογόνους αυτούς. Όλες οι αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις μεγαλύτερες από τη δόση για τον άνθρωπο και αναστρέφονταν μετά την αποβολή του natalizumab.

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο φωσφορικό, δισόξινο, μονοϋδρικό  
Νάτριο φωσφορικό, μονόξινο, επταϋδρικό  
Νάτριο χλωριούχο  
Πολυσορβικό 80 (E 433)  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

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

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

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

Οι προγεμισμένες σύριγγες (PFS) μπορούν να διατηρηθούν στην αρχική τους συσκευασία για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C). Οι προγεμισμένες σύριγγες δεν πρέπει να επιστρέφονται στο ψυγείο. Μη χρησιμοποιείτε εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για να θερμάνετε τις προγεμισμένες σύριγγες.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

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



εκτεθειμένη βελόνα όταν το έμβολο είναι πλήρως πατημένο.

Συσκευασία δύο προγεμισμένων συριγγών ανά κουτί.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/346/002

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

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

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

02/2022

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