

Συμπληρωματικό πληροφοριακό υλικό για ΕΥ

Το παρόν συμπληρωματικό υλικό προορίζεται για χρήση από ΕΥ που χορηγούν το Tysabri Υποδόρια (ΥΔ) εκτός του κλινικού περιβάλλοντος (ΕΚΠ).

Παρέχει τις σχετικές συμπληρωματικές πληροφορίες για την προϋούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) προκειμένου να επιτραπεί η καλύτερη κατανόηση και χρηστικότητα του Καταλόγου Ελέγχου Προ της Χορήγησης, ο οποίος πρέπει να ελέγχεται για κάθε ασθενή πριν από κάθε χορήγηση του Tysabri ΥΔ ΕΚΠ.

Παράγοντες Κινδύνου της PML

Όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για τον χαρακτηρισμό του κινδύνου για PML προέρχονται από την ενδοφλέβια (ΕΦ) οδό χορήγησης. Λαμβάνοντας υπόψη τα παρόμοια προφίλ φαρμακοδυναμικής (ΦΔ), ο κίνδυνος εμφάνισης PML και οι σχετικοί παράγοντες κινδύνου θεωρούνται ίδιοι για τις διαφορετικές οδούς χορήγησης. Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου έχουν σχετιστεί με την εμφάνιση PML κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI:

- **Η παρουσία αντι-JCV αντισωμάτων στο αίμα ή στον ορό.** Λοίμωξη με JCV έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αντι-JCV αντισωμάτων που είναι ανιχνεύσιμα στο αίμα ή στον ορό. Ασθενείς θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML συγκριτικά με ασθενείς αρνητικούς σε αντι-JCV αντισώματα. Ο προσδιορισμός των αντι-JCV αντισωμάτων (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) είναι ιδιαίτερα χρήσιμος για την κατηγοριοποίηση του κινδύνου για PML όταν θετικά αποτελέσματα του ελέγχου χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τους άλλους αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου που περιγράφονται παρακάτω,
- **Διάρκεια θεραπείας.** Ο κίνδυνος της PML αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας της θεραπείας με TYSABRI, ειδικά μετά τα 2 χρόνια.
- **Προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία.** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με κάποιο ανοσοκατασταλτικό πριν την έναρξη του TYSABRI έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML.

Ασθενείς που εμφανίζουν και τους 3 παράγοντες κινδύνου της PML (δηλαδή είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα, έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 χρόνια και έχουν λάβει προηγούμενη ΑΚ θεραπεία) διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για PML. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI και είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα αλλά δεν έχουν χρησιμοποιήσει παλαιότερα ΑΚ θεραπείες, το επίπεδο της ανταπόκρισης των αντι-JCV αντισωμάτων (δείκτης) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου για PML (δηλαδή ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για όσους έχουν υψηλό δείκτη αντισωμάτων συγκριτικά με αυτούς που έχουν χαμηλό δείκτη). Τα στοιχεία που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος για PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη χαμηλότερη ή ίση από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 χρόνια [[Ho 2017](#)].

Ανεξαρτήτως της παρουσίας ή της απουσίας παραγόντων κινδύνου για PML, θα πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη κλινική επαγρύπνηση για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ο Αλγόριθμος Εκτιμήσεων Κινδύνου για PML ([Εικόνα 1](#)) συνοψίζει τον κίνδυνο για PML βάσει της κατάστασης των αντι-JCV αντισωμάτων, της προηγούμενης χρήσης

ανοσοκατασταλτικών και της διάρκειας της θεραπείας με TYSABRI (ανά έτος θεραπείας) και στρωματοποιεί αυτό τον κίνδυνο βάσει τιμής δείκτη, όταν εφαρμόζεται.

- *Για ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντι-JCV αντισώματα:* Οι εκτιμήσεις κινδύνου για PML βασίζονται σε δεδομένα από περίπου 125.000 ασθενείς που έχουν εκτεθεί στο TYSABRI, όπου η εκτιμώμενη επίπτωση της PML για ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντι-JCV αντισώματα είναι 0,1/1.000. Ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντι-JCV αντισώματα μπορεί να εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο για PML για λόγους όπως νέα λοίμωξη από JCV, κυμαινόμενη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης.
- *Για ασθενείς που είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα,* οι εκτιμήσεις κινδύνου προήλθαν με χρήση της μεθόδου πινάκων επιβίωσης στην ομαδοποιημένη κοόρτη 21.696 ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες STRATIFY-2, TOP, TYGRIS και STRATA. Οι εκτιμήσεις κινδύνου από τους πίνακες επιβίωσης έχουν προοπτικό χαρακτήρα σε ετήσια διαστήματα: για παράδειγμα, η εκτίμηση κινδύνου που αντιστοιχεί στην περίοδο έκθεσης 25-36 μηνών στο TYSABRI είναι ο κίνδυνος για PML που εκτιμάται για το επόμενο έτος για ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για 24 μήνες. Η εξατομικευμένη διάρκεια θεραπείας κάθε ασθενούς λαμβάνεται υπόψη, υπολογίζοντας τις αποχωρήσεις (π.χ. διακοπή θεραπείας). Ο υψηλότερος δείκτης αντι-JCV αντισωμάτων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο PML.
- *Για ασθενείς που είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα και έχουν χρησιμοποιήσει παλαιότερα ΑΚ:* Αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για PML, καθώς η προηγούμενη χρήση ΑΚ αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για PML. Οι εκτιμήσεις κινδύνου για PML για αυτό τον πληθυσμό ασθενών βασίζονται σε κλινικά δεδομένα δοκιμών για το TYSABRI, όπου η προηγούμενη χρήση ΑΚ συνίστατο στις παρακάτω 5 ΑΚ θεραπείες: μιτοξανδρόνη, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη και μυκοφαινόλη μοφετίλ. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η προηγούμενη χρήση αυτών των 5 ΑΚ θεραπειών οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για PML κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI είναι άγνωστος. Σε ασθενείς με προηγούμενη χρήση ΑΚ, τα τρέχοντα δεδομένα δεν καταδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ του υψηλότερου δείκτη του κινδύνου για PML. Η υποκείμενη βιολογική εξήγηση για αυτή την επίδραση δεν είναι γνωστή. Η περαιτέρω στρωματοποίηση του κινδύνου για PML με βάση το διάστημα του δείκτη αντι-JCV αντισωμάτων για ασθενείς χωρίς καμία προηγούμενη χρήση ΑΚ προήλθε από τον συνδυασμό του συνολικού ετήσιου κινδύνου με την κατανομή του δείκτη αντισωμάτων.

Εικόνα 1: Αλγόριθμος εκτιμήσεων κινδύνου για PML



Έκθεση στο Natalizumab	Εκτιμήσεις του κινδύνου για PML ανά 1000 ασθενείς				
	Ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση ΑΚ				Ασθενείς με προηγούμενη χρήση ΑΚ
	Χωρίς τιμή δείκτη	Δείκτης αντισωμάτων $\leq 0,9$	Δείκτης αντισωμάτων $>0,9 \leq 1,5$	Δείκτης αντισωμάτων $>1,5$	
1-12 μήνες	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 μήνες	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 μήνες	2	0,2	0,8	3	4
37-48 μήνες	4	0,4	2	7	8
49-60 μήνες	5	0,5	2	8	8
61-72 μήνες	6	0,6	3	10	6

ΑΚ = ανοσοκατασταλτικό, JCV = ιός John Cunningham, PML = προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια. Η έκθεση παρουσιάζεται για διάστημα έως 72 μηνών μόνο, καθώς τα δεδομένα για θεραπεία πέραν των 6 ετών σπανίζουν.

Συνιστώμενη παρακολούθηση ασθενών

Αποτελεί ευθύνη του ειδικού ιατρού να διασφαλίσει ότι, εκτός του κλινικού περιβάλλοντος, διατηρείται η κατάλληλη παρακολούθηση για PML (συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων κινδύνου και της παρακολούθησης με μαγνητική τομογραφία [MRI]), όπως γίνεται στο κλινικό περιβάλλον.

Διάγνωση της PML

Σύμφωνα με τη συναινετική δήλωση σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια για την PML που δημοσιεύτηκε από την Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας, απαιτούνται κλινικά, απεικονιστικά και ιολογικά ευρήματα ή τυπικά ιστοπαθολογικά ευρήματα και παρουσία του JCV [[Berger 2013](#)]. Αυτά τα κριτήρια καθιστούν περιττή την ανάγκη για βιοψία εγκεφάλου, αλλά απαιτούν συμβατά κλινικά και MRI ευρήματα σε συνδυασμό με την ανίχνευση JCV DNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για οριστική διάγνωση PML. Ωστόσο, σύμφωνα με ένα εναλλακτικό σύστημα ταξινόμησης, οι ιατροί μπορούν να θεωρήσουν επιβεβαιωμένη τη διάγνωση της PML σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με το TYSABRI, ακόμη και επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων [[Dong-Si 2014](#)] (βλ. παράγραφο 2.7.4).

Σημαντικά ζητήματα

Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το TYSABRI θα πρέπει να έχουν τακτική κλινική παρακολούθηση ώστε να είναι δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση αλλαγών στη νευρολογική κατάσταση. **Στην περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε νέα νευρολογικά συμπτώματα σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με TYSABRI, θα πρέπει πάντοτε να θεωρείται η PML ως μία πιθανή διάγνωση.**

Είναι ανάγκη οι ασθενείς, οι σύντροφοι τους και τα άτομα που τους παρέχουν φροντίδα, να ενημερώνονται για τα συμπτώματα, τα οποία ενδέχεται να υποδηλώνουν πρόωμη PML μέσω του εκπαιδευτικού υλικού για τον ασθενή και να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με την ανάγκη να είναι σε εγρήγορση για τα συμπτώματα αυτά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI, καθώς και για περίπου 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του TYSABRI (PML έχει επίσης αναφερθεί ως και 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του TYSABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ευρήματα υποδηλωτικά της PML κατά τη στιγμή της διακοπής).

Όπως σημειώνεται στον Κατάλογο Ελέγχου Προ της Χορήγησης, οι ΕΥ που χορηγούν το TYSABRI ΥΔ εκτός του κλινικού περιβάλλοντος (π.χ. κατ' οίκον) πρέπει να κλιμακώνουν τυχόν ανησυχίες στον εξειδικευμένο ιατρό εάν πιθανολογείται PML, δεδομένου ότι αποτελεί ευθύνη του εξειδικευμένου ιατρού να προσδιορίσει τα επόμενα βήματα αναφορικά με την καταλληλότητα και τη χρονική στιγμή χορήγησης του TYSABRI.

Σε όλες τις περιπτώσεις όπου απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της αλλαγής στη νευρολογική κατάσταση ή της αλλαγής στην MRI εγκεφάλου, το TYSABRI πρέπει να διακόπτεται και να μην επαναχορηγείται έως ότου θα έχει αποκλειστεί με βεβαιότητα η περίπτωση παθολογίας που δεν σχετίζεται με την ΠΣ. Μικρής διάρκειας διακοπές της θεραπείας με TYSABRI (ημέρες ή εβδομάδες) δεν αναμένεται να διακυβεύσουν την

αποτελεσματικότητά της θεραπείας με βάση τις ΦΔ του φαρμάκου. Η χορήγηση δόσεων του TYSABRI θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου μόνον εφόσον αποκλειστεί με βεβαιότητα η διάγνωση της PML (εάν είναι απαραίτητο, επαναλαμβάνοντας την κλινική, MRI και εργαστηριακή διερεύνηση, στην περίπτωση που παραμένει η υποψία για PML).

Η απόφαση να διακοπεί το TYSABRI μπορεί να βασίζεται στην αρχική κλινική εικόνα, τα ευρήματα από τις μαγνητικές τομογραφίες, την εξέλιξη των συμπτωμάτων ή σημείων ή/και την απόκριση σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Το TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επιβεβαίωσης της PML.

Κλινική αξιολόγηση

Τα νέα ή υποτροπιάζοντα νευρολογικά συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται έγκαιρα και προσεκτικά προκειμένου να αποτιμάται η υποκείμενη παθολογία. Σε ασθενείς των οποίων η ενεργότητα της νόσου ΠΣ έχει σταθεροποιηθεί με το TYSABRI, κάθε τέτοια μεταβολή δικαιολογεί την κλινική υποψία για PML (ή άλλη ευκαιριακή λοίμωξη). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι δεν απαιτείται η παρουσία νεοεμφανιζόμενων νευρολογικών συμπτωμάτων για τη διάγνωση PML (επί παρουσίας άλλων επιβεβαιωτικών στοιχείων) καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML. Τόσο στους ασυμπτωματικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου όσο και στους ασυμπτωματικούς ασθενείς χαμηλού κινδύνου, οποιαδήποτε νέα ύποπτη βλάβη στη μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, ειδικά όταν έχει εφαρμοστεί ένα συντομευμένο πρωτόκολλο. Ο Πίνακας 1 τονίζει τα κλινικά χαρακτηριστικά που βοηθούν στη διαφοροποίηση των βλαβών της ΠΣ από την PML. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο πίνακας δεν περιλαμβάνει όλες τις εκδηλώσεις και ότι υπάρχει επικάλυψη ανάμεσα στα συμπτώματα αυτών των καταστάσεων. **Οι ιατροί και οι ΕΥ θα πρέπει να γνωρίζουν ότι ενδέχεται να είναι δύσκολη η διάκριση της κλινικής εικόνας της PML ή άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων από την ΠΣ, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της εξέλιξης.** Είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη το ιστορικό και το πρότυπο παλαιότερων και τρέχοντων συμπτωμάτων και σημείων και αυτό θα διευκολύνει τη διαχείριση ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία.

Πίνακας 1: Κλινικά χαρακτηριστικά ΠΣ και PML

	Χαρακτηριστικά ενδεικτικά για:	
	ΠΣ	PML
Έναρξη	Οξεία	Υποξεία
Εξέλιξη	• Για ώρες έως ημέρες • Κανονικά σταθεροποιούνται • Αποκαθίστανται αυθόρμητα ακόμα και χωρίς θεραπεία	• Για εβδομάδες • Προοδευτική
Κλινική εικόνα	• Διπλωπία • Παιραισθησία • Παραπάρεση • Οπτική νευρίτιδα • Μυελοπάθεια	• Αφασία • Συμπεριφορικές ή γνωσιακές αλλαγές και νευροψυχολογικές αλλαγές • Οπτικά ελλείμματα όπισθεν του χιάσματος • Σημαντική αδυναμία

		• Ημιπάρεση • Αισθητηριακά ελλείμματα • Τλιγγος • Επιληπτικές κρίσεις • Αταξία (για GCN)
--	--	--

GCN = νευρωνοπάθεια των κοκκιωδών κυττάρων, MRI = μαγνητική τομογραφία, ΠΣ = σκλήρυνση κατά πλάκας,

PML = προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια.

Σημείωση: Η PML μπορεί να έχει άλλες κλινικές εκδηλώσεις που δεν περιλαμβάνονται σε αυτόν τον πίνακα. Η PML μπορεί να ανιχνευτεί μέσω MRI πριν από την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων. Μπορεί να παρουσιαστεί κάποιου βαθμού αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων της ΠΣ και του PML.

Πηγή: [[Kappos 2011](#)]

Αν η PML εξεταστεί στο πλαίσιο διαφορικής διάγνωσης, θα πρέπει να γίνουν, το συντομότερο δυνατό, περαιτέρω διερευνητικές εξετάσεις που θα περιλαμβάνουν αξιολόγηση με μαγνητική τομογραφία και οσφυονωτιαία παρακέντηση και αξιολόγηση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY). Η χορήγηση του TYSABRI θα πρέπει να αναβάλλεται, έως ότου αποκλειστεί η παρουσία PML (ή άλλης ευκαιριακής λοίμωξης).

Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (δηλαδή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Στην JCV GCN, οι διαδοχικές MRI εγκεφάλου δείχνουν βαριάς μορφής προϊούσα παρεγκεφαλιδική ατροφία επί σειρά μηνών και ανίχνευση JCV DNA στο ENY. Η θεραπεία με το TYSABRI θα πρέπει να αναβάλλεται επί υποψίας JCV GCN ή/και PML και να διακόπτεται οριστικά εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση JCV GCN ή/και PML.

Επιβεβαιώστε ότι ο ασθενής έχει λάβει την Κάρτα Προειδοποίησης από το θεράποντα ιατρό.

Η χορήγηση του TYSABRI ΥΔ εκτός κλινικού περιβάλλοντος **δεν** αντικαθιστά την ανάγκη για τακτική επαφή με τον εξειδικευμένο ιατρό του ασθενούς και κλινική παρακολούθηση από αυτόν. Αποτελεί ευθύνη του εξειδικευμένου ιατρού να προσδιορίζει την καταλληλότητα του ασθενούς για χορήγηση του TYSABRI ΥΔ εκτός του κλινικού περιβάλλοντος ανά τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς και να διασφαλίζει ότι η κατάλληλη παρακολούθηση για PML [συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων κινδύνου και του ανιχνευτικού ελέγχου με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI)] συνεχίζεται εκτός του κλινικού περιβάλλοντος όπως στο κλινικό περιβάλλον, σε ευθυγράμμιση με τις συστάσεις που παρέχονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) για το TYSABRI ΥΔ.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου:

Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν TYSABRI. Είναι σημαντικό να καταγραφεί τόσο η εμπορική ονομασία όσο και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος που λαμβάνει ο ασθενής.

Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του TYSABRI αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας, μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/> ή απευθείας στο <https://www.kitrinikarta.gr/>.
- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.
- Μπορείτε επίσης να σαρώσετε μέσω του «έξυπνου» κινητού σας τον παρακάτω κωδικό QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».
-



Εναλλακτικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται στην εταιρεία Γένεσις Φάρμα Α.Ε., μέσω email: pharmacovigilance-CS@genesispharma.com ή μέσω 24/7 τηλεφώνου: 210 8771500

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.

Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29.

Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.

Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013;57(2):141-6.

Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2019;1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.