Настоящият документ представлява одобрената продуктова информация на Tysabri, като са подчертани промените, настъпили в резултат на предходната процедура, които засягат продуктовата информация (EMEA/H/C/000603/IB/0149). За повече информация вижте уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Tysabri>

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tysabri 300 mg концентрат за инфузионен разтвор

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml концентрат съдържа 20 mg натализумаб (natalizumab).

След разреждане (вж. точка 6.6) инфузионният разтвор съдържа приблизително 2,6 mg на ml натализумаб.

Натализумаб е рекомбинантно хуманизирано анти‑α4‑интегрин антитяло, произведено в клетъчна култура от мишки чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 2,3 mmol (или 52 mg) натрий (вж. точка 4.4 за допълнителна информация).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор

Безцветен, прозрачен до леко опалесцентен разтвор.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

* 1. **Терапевтични показания**

Tysabri е показан като самостоятелно, модифициращо болестта лечение при възрастни с високоактивна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза (ПРМС) при следните групи пациенти:

* Пациенти с висока активност на болестта, въпреки проведен пълен и подходящ курс на лечението с най-малко една болест-модифицираща терапия (БМТ) (за изключения и информация относно периодите на очистване вж. точки 4.4 и 5.1).

или

* Пациенти с бързо прогресираща тежка ПРМС, дефинирана като 2 или повече инвалидизиращи пристъпа за една година и наличие на 1 или повече мозъчни гадолиний-фиксиращи лезии на ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), или значително увеличение на T2 лезиите, в сравнение с последния, наскоро направен ЯМР.
  1. **Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започне и наблюдава непрекъснато от лекар специалист, който има опит при диагностика и лечение на неврологични състояния, в центрове с наличен своевременен достъп до ЯМР.

На пациентите, лекувани с това лекарство, трябва да се даде сигнална карта на пациента и да бъдат информирани относно рисковете, свързани с лекарствения продукт (вж. също и листовката). След 2-годишно лечение пациентите трябва повторно да бъдат информирани за рисковете, особено за повишения риск от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), и заедно с обгрижващите ги лица трябва да бъдат инструктирани относно ранните признаци и симптоми на ПМЛ.

Трябва да има на разположение необходимите средства за овладяване на реакции на свръхчувствителност и достъп до ЯМР.

Възможно е някои пациенти да са приемали имуносупресори, като например митоксантрон, циклофосфамид и азатиоприн. Тези лекарствени продукти могат да причинят продължителна имуносупресия, дори след спиране на приема им. Поради това, преди да започне лечение, лекарят трябва да потвърди, че имунната система на тези пациенти не е компрометирана (вж. точка 4.4).

Дозировка

Tysabri 300 mg се прилага чрез интравенозна инфузия веднъж на всеки 4 седмици.

Налага се внимателно да се прецени продължаването на лечението при пациенти, които не показват терапевтична полза след 6 месеца.

Данни за безопасност и ефикасност на натализумаб на втората година са получени от контролирани, двойнослепи проучвания. След 2 години на лечение продължаването му трябва да стане след преоценка на възможните ползи и рискове. Пациентите трябва да бъдат повторно информирани за рисковите фактори за ПМЛ, като например продължителност на лечението, употреба на имуносупресори преди приложението на лекарствения продукт и наличие на антитела срещу вируса на John Cunningham (JCV) (вж. точка 4.4).

*Повторно приложение*

Ефикасността при повторно приложение не е установена (за безопасността вижте точка 4.4).

Специални популации

*Старческа възраст*

Този лекарствен продукт не се препоръчва при пациенти над 65 години, поради липса на данни при тази възрастова група.

*Бъбречно и чернодробно увреждане*

Няма проведени проучвания за оценка на ефектите на бъбречно или чернодробно увреждане.

Механизмът на елиминиране и резултатите от популационните фармакокинетични проучвания показват, че не се налага промяна на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8 и 5.1.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за интравенозно приложение.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

След разреждане (вж. точка 6.6) инфузията трябва да се прилага в продължение на около час и пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време на инфузията и един час след това за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност.

След първите 12 интравенозни дози TYSABRI наблюдението на пациентите по време на инфузията трябва да продължи. Ако пациентите не изпитват някакви реакции към инфузията, времето на наблюдение след приложение на дозата може да се намали или наблюдението да се прекрати, според клиничната преценка.

Пациентите, които започват отново лечение с натализумаб след прекъсване на лечението за ≥ 6 месеца, трябва да се наблюдават по време на инфузията и в продължение на 1 час след приключването на инфузията за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност по време на първите 12 интравенозни инфузии след повторното започване на терапията.

Tysabri 300 mg концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се прилага под формата на болус инжекция.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

Пациенти с повишен риск за развитие на опортюнистични инфекции, включително имунокомпрометирани пациенти (включително такива, които понастоящем приемат имуносупресивно лечение или такива, които са имунокомпрометирани в резултат на предходна терапия (вж. точки 4.4 и 4.8)).

Комбинация с други БМТ.

Известни активни злокачествени заболявания, с изключение на пациенти с базоцелуларен карцином на кожата.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Употребата на този лекарствен продукт е свързана с повишен риск за развитие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), опортюнистична инфекция, причинена от JC вирус, която може да бъде фатална или да доведе до тежка инвалидност. Поради този повишен риск от развитие на ПМЛ, ползите и рисковете от лечението трябва да се преценяват повторно и индивидуално от лекар специалист съвместно с пациента; пациентите трябва да се проследяват на редовни интервали по време на лечението и да бъдат инструктирани, заедно с обгрижващите ги лица, за ранните признаци и симптоми на ПМЛ. JC вирусът причинява също така JCV гранулоцитна невропатия (ГЦН), която е съобщавана при пациенти, лекувани с този лекарствен продукт. Симптомите на JCV ГЦН са подобни на симптомите на ПМЛ (т.е. церебеларен синдром).

Следните рискови фактори са свързани с повишен риск от ПМЛ.

* Наличие на анти-JCV антитела.
* Продължителност на лечението, особено над 2 години. След 2 години всички пациенти трябва да бъдат повторно информирани за риска от ПМЛ при употреба на този лекарствен продукт.
* Употреба на имуносупресори преди приложението на този лекарствен продукт.

При пациенти, които са положителни за анти-JCV антитела има повишен риск от развитие на ПМЛ, в сравнение с пациенти, които са отрицателни за анти-JCV антитела. При пациенти, при които са налице и трите рискови фактора за ПМЛ (т.е. са положителни за анти-JCV антитела **и** са провеждали лечение с този лекарствен продукт повече от 2 години, **и** преди това са употребявали имуносупресори) има значително по-висок риск от ПМЛ.

При лекувани с натализумаб пациенти, които са положителни за анти-JCV антитела и преди това не са употребявали имуносупресори, нивото на анти-JCV антитяло-отговора (индекс) е свързано с нивото на риска за ПМЛ.

При пациенти, които са положителни за анти-JCV антитела, удълженият интервал между прилагането на Tysabri (среден интервал на прилагане приблизително 6 седмици) се предполага, че е свързан с клинично и статистически значим по-нисък риск от развитие на ПМЛ в сравнение с одобрения интервал на прилагане. Ако се използва удълженият интервал на прилагане, се изисква повишено внимание, защото ефикасността при използването му не е установена и свързаното с него съотношение полза/риск понастоящем не е известно (вж. точка 5.1 „*Интравенозно приложение на всеки шест седмици (Q6W)“*). За допълнителна информация направете справка с Информация за лекаря и Ръководство за лечение.

При пациенти, считани за изложени на висок риск, това лечение трябва да продължи само ако ползите надвишават рисковете. За оценката на риска от ПМЛ при различни подгрупи пациенти, моля, направете справка в Информация за лекаря и Ръководство за лечение.

Изследване за анти-JCV антитела

Изследването за анти-JCV антитела предоставя допълнителна информация за стратификацията на риска при лечение с този лекарствен продукт. Препоръчва се изследване за серумни анти-JCV антитела преди започване на терапия или при пациенти, получаващи лекарствения продукт, но с неизвестен статус по отношение на антителата. Пациентите, които са отрицателни за анти-JCV антитела, въпреки това може да са изложени на риск от ПМЛ, поради причини като нова JCV-инфекция, флуктуиращ статус по отношение на антителата и фалшиво отрицателен резултат от теста. Препоръчва се ново изследване при пациенти с отрицателен резултат за анти-JCV антитела на всеки 6 месеца. Препоръчва се ново изследване при пациенти с нисък индекс и без анамнеза за предшестваща употреба на имуносупресори на всеки 6 месеца след 2-годишно лечение.

Тестът за анти-JCV антитела (ELISA) не трябва да се използва за диагностициране на ПМЛ. Използването на плазмафереза/обмен на плазма (PLEX) или интравенозен имуноглобулин (IVIg) може да повлияе значимо тълкуването на изследванията за серумни анти-JCV антитела. Пациентите не трябва да бъдат изследвани за анти-JCV антитела в рамките на 2 седмици след PLEX, поради отстраняването на антителата от серума или в рамките на 6 месеца след IVIg (т.е. 6 месеца = 5x полуживота на имуноглобулините).

За допълнителна информация относно изследването за анти-JCV антитела, моля, вижте Информация за лекаря и Ръководство за лечение.

ЯМР скрининг за ПМЛ

Преди започване на лечение с този лекарствен продукт трябва да се разполага с наскоро проведено (обикновено в рамките на 3 месеца) изследване с ЯМР, което да служи като референтен критерий за пациента, и което да се повтаря най-малко всяка година. При пациенти с повишен риск от ПМЛ трябва да се обмислят по-чести ЯМР изследвания (напр. на 3 до 6 месеца) по съкратен протокол. Това включва:

* Пациенти, при които са налице и трите рискови фактора за ПМЛ (т.е. са положителни за анти-JCV антитела **и** са провеждали лечение с този лекарствен продукт повече от 2 години, **и** преди това са употребявали имуносупресори),

или

* Пациенти с висок индекс на анти-JCV антитела, които са провеждали лечение с този лекарствен продукт повече от 2 години ипреди това не са употребявали имуносупресори.

Настоящите данни предполагат, че рискът от ПМЛ е нисък при индекс, равен на или под 0,9, и нараства значително при стойности над 1,5 при пациенти, които са провеждали лечение с този лекарствен продукт повече от 2 години (за допълнителна информация вижте Информация за лекаря и Ръководство за лечение).

Не са провеждани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на натализумаб, когато пациентите преминават на лечение с него от БМТ с имуносупресивен ефект. Не е известно дали пациентите, преминаващи от тези терапии на това лечение, имат повишен риск от ПМЛ, ето защо тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани по-често (т.е. подобно на пациентите, преминаващи от лечение с имуносупресори на лечение с натализумаб).

ПМЛ трябва се има предвид като диференциална диагноза при всеки пациент с МС, използващ Tysabri, при когото са налице неврологични симптоми и/или нови мозъчни лезии, установени с ЯМР изследване. Има съобщения за случаи на асимптомна ПМЛ, диагностицирана на базата на ЯМР и положителен тест за ДНК на JCV в цереброспиналната течност.

Лекарите трябва да правят справка с Информация за лекаря и Ръководство за лечение за допълнителна информация относно овладяването на риска от ПМЛ при пациенти, лекувани с натализумаб.

**Ако се подозира ПМЛ или JCV ГЦН, лечението трябва да се спре до изключване на ПМЛ.**

Лекарят специалист трябва да установи дали симптомите са показателни за нарушена неврологична функция и ако са, дали са типични за МС или вероятно се дължат на ПМЛ или JCV ГЦН. При съмнение, трябва да се направи допълнително изследване, включително ЯМР, за предпочитане с контраст (за сравнение с предхождащия лечението ЯМР на изходното ниво), изследване на цереброспинална течност за JC-вирусна ДНК и неколкократни неврологични прегледи, както е описано в Информация за лекаря и Ръководство за лечение (вж. Напътствие). След като лекарят изключи ПМЛ и/или JCV ГЦН (ако се налага чрез повторни клинични, образни и/или лабораторни изследвания при продължаващо клинично съмнение), лечението може да се възобнови.

Лекарят трябва да бъде особено бдителен за поява на симптоми, предполагащи ПМЛ или JCV ГЦН, които пациентът може да не забележи (като когнитивни, психични симптоми или церебеларен синдром). Пациентите трябва да бъдат съветвани да информират близките си или тези, които се грижат за тях, за лечението си, тъй като те могат да забележат симптоми, за които пациентът не си дава сметка.

Има съобщения за ПМЛ след прекратяване на този лекарствен продукт при пациенти, които не са имали находки, предполагащи ПМЛ, към момента на прекратяването. Пациентите и лекарите трябва да продължат да следват същия протокол за проследяване и да бъдат бдителни за каквито и да било нови признаци или симптоми, които могат да предполагат ПМЛ, в продължение на приблизително 6 месеца след прекратяването на TYSABRI.

Лечението с натализумаб трябва да се прекрати окончателно, в случай че пациентът развие ПМЛ.

След възстановяване на имунната система при имунокомпрометирани пациенти с ПМЛ е наблюдавано подобрение.

На базата на ретроспективен анализ на лекуваните с натализумаб пациенти, след одобряването му не е наблюдавана разлика в 2годишната преживяемост след диагностициране на ПМЛ между пациентите, които са подлагани на PLEX, и тези, които не са. За други съображения във връзка с лечението на ПМЛ, вижте Информация за лекаря и Ръководство за лечение.

ПМЛ и IRIS (Възпалителен синдром при имунно възстановяване)

IRIS възниква при почти всички пациенти, развили ПМЛ при лечение с този лекарствен продукт след спиране на приложението или отстраняване на лекарствения продукт. Смята се, че IRIS е резултат от възстановяване на имунната функция при пациенти с ПМЛ, който може да доведе до тежки неврологични усложнения и може да бъде фатален. Трябва да се предприеме проследяване на развитието на IRIS и подходящо лечение на свързаното възпаление по време на възстановяването от ПМЛ (за допълнителна информация, вж. Информация за лекаря и Ръководство за лечение).

Инфекции, включително други опортюнистични инфекции

Има съобщения и за други опортюнистични инфекции при употребата на този лекарствен продукт, предимно при пациенти с болестта на Crohn, които са били имунокомпрометирани или със значими съпътстващи заболявания. Понастоящем, обаче, не може да се изключи повишен риск от опортюнистични инфекции при употребата на лекарствения продукт при пациенти без подобни съпътстващи заболявания. Опортюнистични инфекции са установени и при пациенти с МС, лекувани само с този лекарствен продукт (вж. точка 4.8).

Това лечение повишава риска от развитие на енцефалит и менингит, причинени от херпес симплекс и варицела зостер вируси. Сериозни, животозастрашаващи и понякога фатални случаи са съобщавани в постмаркетинговия период при пациенти с множествена склероза, получаващи лечението (вж. точка 4.8). При поява на херпесен енцефалит или менингит, приложението на лекарствения продукт трябва да се прекрати и да се назначи подходящо лечение за херпесен енцефалит или менингит.

Острата ретинална некроза (ОРН) е рядка фулминантна вирусна инфекция на ретината, причинена от семейството херпесни вируси (напр. varicella zoster). При пациенти, на които се прилага този лекарствен продукт, се наблюдава ОРН и може евентуално да доведе до слепота. Пациентите, при които са налице очни симптоми, като например понижена зрителна острота, зачервяване и болезненост на очите, трябва да бъдат насочени за скрининг на ретината за ОРН. След поставяне на клинична диагноза ОРН при тези пациенти трябва да се обмисли спиране на лечението с този лекарствен продукт.

Тези, които предписват терапията, трябва да знаят за вероятността от поява на други опортюнистични инфекции и трябва да ги включат в диференциалната диагноза на възможните инфекции в хода на лечението с натализумаб. При съмнение за опортюнистична инфекция, приложението трябва да се спре до изключване на подобни инфекции след допълнителни изследвания.

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се прекрати окончателно, в случай че пациент, получаващ лекарствения продукт, развие опортюнистична инфекция.

Напътствие

Всички лекари, които имат намерение да предписват този лекарствен продукт, трябва да са сигурни, че познават Информацията за лекаря и Ръководство за лечение.

Лекарите трябва да обсъдят с пациента предимствата и рисковете, свързани с лечението с натализумаб, и да го снабдят със сигнална карта на пациента. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, в случай че развият някаква инфекция, да уведомят лекаря си, че са лекувани с този лекарствен продукт.

Лекарите трябва да консултират пациентите относно това колко е важно да не се прекъсва приложението, особено през началните месеци от лечението (вж. Свръхчувствителност).

Свръхчувствителност

С този лекарствен продукт са свързани реакции на свръхчувствителност, включително и сериозни системни реакции (вж. точка 4.8). Обикновено тези реакции настъпват по време на инфузия или не по-късно от 1 час след приключването й. Рискът за проява на свръхчувствителност е най-голям при началните инфузии и при пациенти, на които лечението е приложено повторно след първоначално краткотрайно приложение (една или две инфузии) и продължителен период (три месеца или повече) без лечение. Рискът за проява на свръхчувствителност, обаче, трябва да се има предвид при всяка инфузия.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време на инфузията и 1 час след това (вж. точка 4.8). Налице трябва да бъдат средства за овладяване на реакции на свръхчувствителност.

При поява на първите симптоми или признаци на свръхчувствителност употребата на този продукт трябва да се прекрати и да се започне съответно лечение.

Лечението се прекратява окончателно при пациенти, които са проявили реакция на свръхчувствителност при лечение с натализумаб.

Съпътстващо лечение с имуносупресори

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт в комбинация с други имуносупресорни и антинеопластични лекарства не е напълно установена. Приемането на тези средства в комбинация с този лекарствен продукт може да засили риска от инфекции, включително и опортюнистични, поради което е противопоказано (вж. точка 4.3).

При клинични проучвания на МС фаза 3 с интравенозна инфузия на натализумаб едновременното краткотрайно лечение с кортикостероиди по време на рецидиви не е свързано с повишена честота на инфекции. Кратки курсове с кортикостероиди могат да се прилагат в комбинация с този лекарствен продукт.

Предшестващо лечение с имуносупресорни или имуномодулиращи терапии

При пациенти, лекувани с имуносупресорни лекарствени продукти, има повишен риск за ПМЛ.

Не са провеждани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на този лекарствен продукт, когато пациентите преминават на терапия с него от БМТ с имуносупресивен ефект. Не е известно дали пациентите, преминаващи от подобни терапии на този лекарствен продукт, имат повишен риск от ПМЛ, ето защо тези пациенти трябва да се наблюдават по-често (т.е. подобно на пациентите, преминаващи от имуносупресори на този лекарствен продукт, вж. ЯМР скрининг за ПМЛ).

На подобни пациенти трябва да се даде достатъчно време за възстановяване на имунните функции. Лекарят трябва да прецени всеки отделен случай, за да определи дали има данни за имунодефицит, преди започване на лечението (вж. точка 4.3).

Когато пациентите преминават от друга БМТ на лечение с този лекарствен продукт, полуживотът и начинът на действие на тази друга терапия трябва да бъдат взети предвид, за да се избегне допълнителен имунен ефект, като същевременно се сведе до минимум риска от повторно активиране на болестта. Преди започване на лечение се препоръчва се да изследва пълна кръвна картина (ПКК, включително лимфоцити), за да е сигурно, че имунните ефекти от предходната терапия (т.е. цитопения) са отминали.

Пациентите могат да преминат направо от лечение с бета-интерферон или глатирамеров ацетат на лечение с натализумаб, при условие че няма признаци на аномалии, свързани с лечението, като например неутропения и лимфопения.

Когато се преминава от лечение с диметил фумарат, периодът на очистване трябва да бъде достатъчен, за да може броят на лимфоцитите да се възстанови, преди да се започне лечение.

След прекратяване на лечението с финголимод броят на лимфоцитите постепенно се връща в нормални граници в рамките на 1 до 2 месеца след спиране на терапията. Периодът на очистване трябва да бъде достатъчен, за да може броят на лимфоцитите да се възстанови, преди да се започне лечение.

Терифлуномид се елиминира бавно от плазмата. Без ускорена процедура на елиминиране, клирънса на терифлуномид от плазмата може да отнеме от няколко месеца до 2 години. Препоръчва се ускорена процедура на елиминиране, така както е описана в кратката характеристика на продукта терифлуномид, или пък периодът на очистване не трябва да е по-кратък от 3,5 месеца. Необходимо е повишено внимание по отношение на евентуални съпътстващи имунни ефекти, когато пациентите преминават от терапия с терифлуномид на този лекарствен продукт.

Алемтузумаб има силни продължителни имуносупресивни ефекти. Тъй като точната продължителност на тези ефекти е неизвестна, започването на лечение с този лекарствен продукт след лечение с алемтузумаб не се препоръчва, освен ако ползите категорично не превишават рисковете за отделния пациент.

Имуногенност

Обострянето на заболяването или събития, свързани с инфузията, могат да бъдат индикатор за развитието на антитела срещу натализумаб. В такива случаи, тъй като персистиращите антитела са свързани със значително намаляване на ефикасността на този лекарствен продукт и повишена честота на реакции на свръхчувствителност, трябва да се направи оценка за наличие на антитела и ако резултатът е положителен при тест за потвърждение след най-малко 6 седмици, лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.8).

Тъй като пациенти, които са били подложени на първоначално краткотрайно приложение на този лекарствен продукт и продължителен период без лечение, са изложени на по-висок риск от развитие на антитела срещу натализумаб и/или свръхчувствителност при възобновяване на приложението, трябва да се направи оценка за наличие на антитела и ако резултатът е положителен при тест за потвърждение след най-малко 6 седмици, пациентът не трябва да получава по-нататъшно лечение с натализумаб (вж. точка 5.1).

Чернодробни събития

По време на постмаркетинговата фаза има спонтанни съобщения за сериозни нежелани реакции на чернодробно увреждане (вж. точка 4.8). Тези увреждания на черния дроб могат да възникнат във всеки един момент по време на лечението, дори след приложението на първата доза. В някои отделни случаи реакцията възниква повторно при повторно започване на приложението на лечението. При някои пациенти, които имат анамнеза за отклонения в резултатите при изследвания на черния дроб, се установява влошаване на чернодробните функционални показатели, докато са на това лечение. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по съответния начин за нарушена чернодробна функция, като същите бъдат инструктирани да се свържат със своя лекар в случай на поява на признаци и симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, като жълтеница и повръщане. В случаи на значимо чернодробно увреждане приложението на този лекарствен продукт трябва незабавно да се прекрати.

Тромбоцитопения

Съобщава се за тромбоцитопения, включително имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП), при употребата на натализумаб. Забавянето при поставянето на диагнозата и лечението на тромбоцитопенията може да доведе до сериозни и животозастрашаващи последствия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщят незабавно на техния лекар, ако получат някакви признаци на необичайно или продължително кървене, петехии или спонтанно образуване на синини. Ако се установи тромбоцитопения, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на Натализумаб.

Спиране на лечението

При вземане на решение за спиране на лечението с натализумаб, лекарят трябва да знае, че натализумаб остава в кръвта и има фармакодинамични ефекти (например повишен брой левкоцити) до 12 седмици след последната доза. Започването на друго лечение през този период ще има ефект на едновременно приложение с натализумаб. Едновременното приложение на лекарствени продукти като интерферон и глатирамеров ацетат през този период не е било свързано с риск за безопасността по време на клиничните проучвания. Няма налични данни за едновременно приложение с имуносупресори при пациенти с МС. Употребата на тези лекарствени продукти наскоро след прекратяването на натализумаб може да причини допълнителен имуносупресивен ефект. Това трябва внимателно да се обсъди при всеки отделен случай, като може да е необходим период на пълно очистване на натализумаб. Кратки курсове със стероиди за лечение на рецидиви не са били свързани с повишено развитие на инфекции по време на клиничните проучвания.

Съдържание на натрий

Преди разреждане този лекарствен продукт съдържа 52 mg натрий на флакон от лекарствения продукт, които са еквивалентни на 2,6% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий на СЗО за възрастен.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Натализумаб е противопоказан в комбинация с други БМТ (вж. точка 4.3).

Имунизации

В рамките на рандомизирано, открито проучване при 60 пациенти с рецидивираща МС не е имало значими различия в хуморалния имунен отговор към recall антиген (тетаничен токсоид) и е установен само малко по-бавен и по-слаб хуморален имунен отговор към неоантиген (хемоцианин от *Diodora cayenensis*) при пациенти, които са лекувани с този лекарствен продукт в продължение на 6 месеца, в сравнение с нелекуваната контролна група. Няма проучвания с живи ваксини.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал

Ако настъпи бременност по време на лечението с този лекарствен продукт, следва да се обмисли прекратяването му. При оценката на съотношението полза/риск от употребата на този лекарствен продукт по време на бременност следва да се вземе под внимание клиничното състояние на пациентката и възможното възобновяване на активността на заболяването след прекратяване на приложението на лекарствения продукт.

Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Данните от клинични изпитвания, проспективeн регистър на случаи на бременност, постмаркетингови случаи и наличната литература не предполагат ефект на експозицията на натализумаб върху изхода от бременността.

Попълненият проспективен регистър на случаи на бременност за Tysabri съдържа 355 случая на бременност с наличен изход. Има 316 живородени деца, при 29 от които се съобщава за наличие на вродени малформации. Шестнадесет от 29-те са класифицирани като големи малформации. Честотата на малформациите съответства на честотите на малформации, съобщавани в други регистри на случаи на бременност, включващи пациенти с множествена склероза. Липсват доказателства за конкретен модел на вродени малформации при приложение на този лекарствен продукт.

Липсват подходящи и добре контролирани проучвания на терапия с натализумаб при бременни жени.

При постмаркетингови условия се съобщава за тромбоцитопения и анемия при кърмачета, родени от жени с експозиция на натализумаб по време на бременността. Препоръчва се наблюдение на броя на тромбоцитите, на хемоглобина и хематокрита при новородени деца, родени от жени с експозиция на натализумаб по време на бременността.

Това лекарство трябва да се използва по време на бременност само ако е абсолютно необходимо. Ако жена забременее, докато приема натализумаб, трябва да се обмисли преустановяване на натализумаб.

Кърмене

Натализумаб се екскретира в кърмата. Ефектът на натализумаб при новородени/кърмачета не е известен. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с натализумаб.

Фертилитет

При едно проучване е установен намален фертилитет при женски морски свинчета, при дози превишаващи тези, използвани при хора; натализумаб не е повлиял мъжкия фертилитет.

Счита се, че няма вероятност натализумаб да засегне фертилитета при хора след приложение на максималната препоръчителна доза.

* 1. **Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Tysabri повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може да се появи замаяност след приложението на този лекарствен продукт (вж. точка 4.8).

* 1. **Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

При плацебо-контролирани клинични проучвания при 1 617 пациенти с МС, лекувани с натализумаб максимум до 2 години (плацебо: 1 135), нежелани събития, довели до прекратяване на лечението, са настъпили при 5,8% от пациентите, лекувани с натализумаб (плацебо: 4,8%). През 2-годишния период на проучванията 43,5% от пациентите, лекувани с натализумаб, са съобщили за нежелани реакции (плацебо: 39,6%).

В клинични проучвания при 6786 пациенти, лекувани с натализумаб (интравенозна инфузия и подкожно инжектиране), най-често възникващите нежелани реакции са главоболие (32%), назофарингит (27%), умора (23%), инфекция на пикочните пътища (16%), гадене (15%), артралгия (14%) и замаяност (11%), свързвани с приложението на натализумаб.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, съобщени от клинични проучвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни съобщения, са представени в Таблица 1 по-долу.

В рамките на системо-органните класове те са изброени под следните заглавия: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Нежелани реакции**

| Системо-органен клас по MedDRA | Честота на нежеланите реакции | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Много чести* | *Чести* | *Нечести* | *Редки* | *С неизвестна честота* |
| *Инфекции и инфестации* | Назофарингит  Инфекция на пикочните пътища | Херпесна инфекция | Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия | Очен херпес | Херпес-вирусен менингоенцефалит JCV гранулоцитна невропатия  Некротизираща херпесна ретинопатия |
| *Нарушения на кръвоносната и лимфната система* |  | Анемия | Тромбоцитопения  Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП),  Еозинофилия | Хемолитична анемия  Нуклеарни червени кръвни клетки |  |
| *Нарушения на имунната система* |  | Свръхчувстви  телност | Анафилактична реакция  Възпалителен синдром при имунно възстановяване |  |  |
| *Нарушения на нервната система* | Замаяност Главоболие |  |  |  |  |
| *Съдови нарушения* |  | Зачервяване |  |  |  |
| *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения* |  | Диспнея |  |  |  |
| *Стомашно-чревни нарушения* | Гадене | Повръщане |  |  |  |
| *Хепатобилиарни нарушения* |  |  |  | Хипербилирубинемия | Чернодробно увреждане |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан |  | Пруритус  Обрив  Уртикария |  | Ангиоедем |  |
| *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан* | Артралгия |  |  |  |  |
| *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение* | Умора | Пирексия  Втрисане  Реакция на мястото на инфузията  Реакция на мястото на инжектиране | Оток на лицето |  |  |
| *Изследвания* |  | Повишени чернодробни ензими  Наличие на антилекарствени антитела |  |  |  |
| *Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции* | Реакция, свързана с инфузията |  |  |  |  |

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

*Реакции, свързани с инфузията (РСИ)*

През 2-годишния период на контролирани клинични проучвания при пациенти с МС, всяка нежелана реакция по време или в рамките на 1 час след приключване на инфузията е определяна като инфузионна реакция. Такива са настъпили при 23,1% от пациентите с МС, лекувани с натализумаб (плацебо: 18,7%). Реакциите, съобщени по-често при натализумаб, отколкото при плацебо, включват замаяност, гадене, уртикария и втрисане.

*Реакции на свръхчувствителност*

През 2-годишния период на контролирани клинични проучвания при пациенти с МС, реакции на свръхчувствителност са настъпили при 4% от пациентите. Анафилактични/анафилактоидни реакции са настъпили при по-малко от 1% от пациентите, използващи този лекарствен продукт. Реакциите на свръхчувствителност обикновено настъпват по време на или в рамките на 1 час след приключване на инфузията (вж. точка 4.4). При постмаркетинговия опит се съобщава за реакции на свръхчувствителност, които се проявяват с един или повече от следните симптоми: хипотония, хипертония, гръдна болка, гръден дискомфорт, диспнея, ангиоедем, в допълнение към по-обичайни симптоми, като обрив и уртикария.

*Имуногенност*

През 2-годишния период на контролирани клинични проучвания при пациенти с МС, при 10% от пациентите са установени антитела срещу натализумаб. Персистиращи анти-натализумаб антитела (положителният тест остава положителен поне 6 седмици) се развиват при приблизително 6% от пациентите. Антитела са установени еднократно при други 4% от пациентите. Персистиращите антитела са свързани със значително намаляване на ефикасността на натализумаб и с повишена честота на реакции на свръхчувствителност. Допълнителни инфузионни реакции, свързани с персистиращи антитела, включват втрисане, гадене, повръщане и зачервяване на лицето (вж. точка 4.4).

Ако след около 6-месечно лечение се подозира наличие на персистиращи антитела поради намалена ефикасност или поява на инфузионни реакции, те могат да се установят и докажат с повторен тест 6 седмици след първия положителен тест. Лечението трябва да се спре при пациенти, които са развили персистиращи антитела, тъй като ефикасността може да бъде намалена или честотата на свръхчувствителност и инфузионни реакции да бъде повишена.

*Инфекции, включително ПМЛ и опортюнистични инфекции*

През 2-годишния период на контролирани клинични проучвания при пациенти с МС, честотата на инфекции е била приблизително 1,5 на пациенто-година както при пациентите, лекувани с натализумаб, така и при тези на плацебо. Видът на инфекциите е бил подобен в двете групи. Един случай на диария, причинена от *cryptosporidium* е съобщен при клинични проучвания на МС. При други клинични проучвания са съобщени други опортюнистични инфекции, някои от които с фатален изход. По-голямата част от пациентите не са прекъснали лечението с натализумаб по време на инфекциите, като възстановяването им е настъпило след подходящо лечение.

При клиничните изпитвания хeрпесни инфекции (варицела зостер вирус (VZV), херпес симплекс вирус (HSV)) са настъпвали малко по-често при пациентите, лекувани с натализумаб, отколкото при тези с плацебо. При постмаркетинговия опит сериозни, животозастрашаващи и понякога фатални случаи на енцефалит и менингит, причинени от херпес симплекс или варицела зостер, са съобщавани при пациенти с множествена склероза, получаващи натализумаб. Продължителността на лечението с натализумаб преди началото им е варирала от няколко месеца до няколко години (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит се наблюдават редки случаи на ОРН при пациенти, получаващи този лекарствен продукт. Някои случаи възникват при пациенти с херпесни инфекции на централната нервна система (ЦНС) (напр. херпес менингит и енцефалит). Сериозни случаи на ОРН със засягане на едното или и двете очи довеждат до слепота при някои пациенти. Лечението, съобщавано в тези случаи, включва антивирусна терапия, а в някои случаи хирургична намеса (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на ПМЛ от клинични проучвания, от обсервационни проучвания в постмаркетинговия период и от пасивно наблюдение в постмаркетинговия период. ПМЛ обикновено води до тежка инвалидност или смърт (вж. точка 4.4). Случаи на JCV ГЦН също са съобщавани по време на употреба на Tysabri в постмаркетинговия период. Симптомите на JCV ГЦН са подобни на тези на ПМЛ.

*Чернодробни събития*

По време на постмаркетинговата фаза има спонтанни съобщения за сериозно чернодробно увреждане, повишени стойности на чернодробните ензими и хипербилирубинемия (вж. точка 4.4).

*Анемия и хемолитична анемия*

В постмаркетингови обсервационни проучвания има съобщения за редки, сериозни случаи на анемия и хемолитична анемия при пациенти, лекувани с този лекарствен продукт.

*Злокачествени заболявания*

Не е наблюдавана разлика в честотата или характера на злокачествените заболявания между пациентите, третирани с натализумаб или плацебо в продължение на 2 години. Независимо от това, обаче, е необходимо наблюдение на по-дълги периоди на лечение, преди да бъде изключен какъвто и да е ефект на натализумаб по отношение на появата на злокачествени заболявания (вж. точка 4.3).

*Ефекти върху лабораторните тестове*

В 2-годишни контролирани клинични изпитвания при пациенти с МС лечението с натализумаб е свързано с повишен брой на лимфоцити, моноцити, еозинофили, базофили и ядрени еритроцити в кръвта. Повишаване на неутрофилите не е отбелязано. Повишаването на изходните нива на лимфоцити, моноцити, еозинофили и базофили е от 35% до 140% за отделните клетъчни типове, но средният клетъчен брой остава в нормални граници при интравенозно приложение. По време на лечението с интравенозната форма на този лекарствен продукт е наблюдавано леко намаление на хемоглобина (средно намаление 0,6 g/dl), хематокрита (средно намаление 2%) и на еритроцитите (средно намаление 0,1 x 106/l). Всички промени на хематологичните параметри са се върнали до изходните нива в рамките на 16 седмици от последната доза на лекарствения продукт и не са били свързани с клинични симптоми. При постмаркетинговия опит има и съобщения за еозинофилия (брой еозинофили >1 500/mm3) без клинични симптоми. В подобни случаи при прекъсване на терапията повишените нива на еозинофили се нормализират.

*Тромбоцитопения*

При постмаркетинговия опит има съобщения за тромбоцитопения и имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП), чиято поява е с неизвестна честота.

Педиатрична популация

Сериозни нежелани събития са оценени при 621 педиатрични пациенти с МС, включени в един мета-анализ (вж. също точка 5.1). В рамките на ограниченията на тези данни не са установени нови сигнали за безопасност при тази популация пациенти. При мета-анализа се съобщава за един случай на херпес менингит. При мета-анализа не се установяват случаи на ПМЛ, но ПМЛ се съобщава при педиатрични пациенти, лекувани с натализумаб при постмаркетингови условия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт еважно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

* 1. **Предозиране**

Безопасността на дози над 300 mg не е достатъчно оценена. Не е определено максималното количество натализумаб, което може безопасно да се прилага.

Не е известен антидот при предозиране с натализумаб. Лечението се състои в прекратяване на приложението на лекарствения продукт и поддържаща терапия, ако е необходимо.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, моноклонални антитела, ATC код: L04AG03

Фармакодинамични ефекти

Натализумаб представлява селективен инхибитор на адхезионни молекули и се свързва с α4‑субединица на човешките интегрини, която е обилно експресирана по повърхността на всички левкоцити, с изключение на неутрофилите. Натализумаб се свързва специфично с α4β1 интегрин, като блокира взаимодействието му с разпознавателния рецептор, съдово-клетъчната адхезионна молекула-1 (VCAM‑1) и лиганда остеопонтин, и получения при алтернативен сплайсинг фибронектинов домен, свързващ сегмент-1 (CS‑1). Натализумаб блокира взаимодействието на α4β7 интегрин с адресиновата адхезионна молекула-1 в лигавицата (MadCAM‑1). Прекъсването на това молекулно взаимодействие предотвратява трансмиграцията на мононуклеарни левкоцити през ендотела във възпалените паренхимни тъкани. Друг възможен допълнителен механизъм на действие на натализумаб е да потисне наличните възпалителни реакции в заболелите тъкани, чрез потискане на взаимодействието между α4‑експресиращите левкоцити с техните лиганди в екстрацелуларния матрикс и върху паренхимните клетки. Възможно е, по този начин, натализумаб да потиска възпалителната активност, възникваща в мястото на увреждането и да инхибира по-нататъшното привличане на имунни клетки във възпалените тъкани.

Смята се, че при МС, лезиите настъпват, когато активираните T‑лимфоцити преминават кръвно-мозъчната бариера (КМБ). Левкоцитната миграция през КМБ включва взаимодействие между адхезионните молекули на клетките на възпалението и ендотелните клетки на съдовата стена. Взаимодействието между α4β1 и неговите прицелни точки е важна част от процеса на патологично възпаление на мозъка и прекъсването на това взаимодействие води до намаляване на възпалението. При нормални условия, VCAM‑1 не се експресира в мозъчния паренхим, но в присъствието на про-инфламаторни цитокини, VCAM‑1 е възходящо регулирана върху ендотелните клетки и вероятно върху глиалните клетки, в съседство с възпалението. При условията на протичане на възпалението в централната нервна система (ЦНС), при МС, именно взаимодействието на α4β1 с VCAM‑1, CS‑1 и остеопонтин медиира здравата адхезия и трансмиграцията на левкоцитите в мозъчния паренхим и вероятно по този начин поддържа възпалителната каскада в тъканите на ЦНС. Блокирането на молекулното взаимодействие между α4β1 и неговите прицелни структури намалява възпалителната активност, установима в мозъка при МС и потиска допълнителното привличане на имунни клетки във възпалената тъкан, като по този начин намалява образуването или разширението на лезиите при МС.

Клинична ефикасност

*Клинично проучване AFFIRM*

Ефикасността на монотерапията е оценена по време на едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, продължило 2 години (проучването AFFIRM)при пациенти с ПРМС, които са имали поне 1 клинично обостряне през годината преди включването и оценка между 0 и 5 по разширената скала за оценка на инвалидния статус на Kurtzke (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Средната възраст е 37 години, а средната продължителност на заболяването е 5 години. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават Tysabri 300 mg (n = 627) или плацебо (n = 315) веднъж на 4 седмици, до не повече от 30 инфузии. Неврологичен преглед е правен на всеки 12 седмици и при съмнение за рецидив. ЯМР за оценка на T1-претеглените, усилените с гадолиний (Gd) лезии и T2‑хиперинтензивните лезии са провеждани един път годишно.

Особеностите на проучването и резултатите от него са представени в Таблица 2.

| **Таблица 2. Проучване AFFIRM: Основни характеристики и резултати** | | |
| --- | --- | --- |
| Дизайн | Moнотерапия; рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи за период от 120 седмици | |
| Участници | RRMS (критерии на McDonald) | |
| Лечение | Плацебо / Натализумаб 300 mg интравенозно всеки 4 седмици | |
| Крайна точка на първата година | Честота на рецидиви | |
| Крайна точка на втората година | Прогресия по EDSS | |
| Вторични крайни точки | Променливи величини на база честота на рецидиви / променливи величини на база ЯМР | |
| Участници | Плацебо | Натализумаб |
| Рандомизирани | 315 | 627 |
| Завършили 1 година | 296 | 609 |
| Завършили 2 години | 285 | 589 |
|  |  |  |
| Възраст в год., медиана (от-до) | 37 (19-50) | 36 (18-50) |
| Продължителност на МС в год., медиана (от-до) | 6,0 (0-33) | 5,0 (0-34) |
| Време от поставяне на диагноза, в год., медиана (от-до) | 2,0 (0-23) | 2,0 (0-24) |
| Рецидиви в предходните 12 месеца, медиана (от-до) | 1,0 (0-5) | 1,0 (0-12) |
| EDSS-изходни стойности,  медиана (от-до) | 2 (0-6,0) | 2 (0-6,0) |
|  |  |  |
| РЕЗУЛТАТИ |  |  |
| Годишна честота на рецидивите |  |  |
| След една година (първична крайна точка) | 0,805 | 0,261 |
| След две години | 0,733 | 0,235 |
| Една година | Съотношение на честотата 0,33 CI95% 0,26; 0,41 | |
| Две години | Съотношение на честотата 0,32 CI95% 0,26; 0,40 | |
| Без рецидиви |  |  |
| След една година | 53% | 76% |
| След две години | 41% | 67% |
|  |  |  |
| Инвалидност |  |  |
| Дял на участниците с прогресиране1  (с потвърждение на 12-та седмица; първична крайна точка) | 29% | 17% |
|  | Коефициент на риска 0,58; CI95% 0,43; 0,73; p<0,001 | |
| Дял на участниците с прогресиране1 (с потвърждение на 24-та седмица) | 23% | 11% |
|  | Коефициент на риска 0,46; CI95% 0,33; 0,64; p<0,001 | |
| ЯМР (0-2 години) |  |  |
| Meдиана на %-на промяна на обема на T2-хиперинтензивните лезии | +8,8% | -9,4%  (p<0,001) |
| Среден брой на нови или наскоро уголемени T2‑хиперинтензивни лезии | 11,0 | 1,9  (p<0,001) |
| Среден брой на T1-хипоинтензивни лезии | 4,6 | 1,1  (p<0,001) |
| Среден брой на усилените с гадолиний (Gd) лезии | 1,2 | 0,1  (p<0,001) |
| 1 Прогресиращата инвалидност е дефинирана като повишение по EDSS с не по-малко от 1,0 пункт при изходна стойност по EDSS >= 1,0, поддържана 12 или 24 седмици, или не по-малко от 1,5 пункт повишение по EDSS при изходна стойност по EDSS = 0, поддържана 12 или 24 седмици. | | |

В подгрупата пациенти с показание за лечение на бързо развиваща се ПРМС (пациенти с 2 или повече рецидива и 1 или повече Gd+ лезии), годишната честота на рецидивите е 0,282 при лекуваните с натализумаб (n = 148) и 1 455 в плацебо групата (n = 61) (p <0,001). Коефициентът на риск за прогресиране на инвалидността е 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p = 0,008. Тези резултати са получени при *post hoc* анализ и трябва да се интерпретират предпазливо. Няма информация за тежестта на рецидивите преди включването на пациентите в проучването.

*Обсервационна програма за Tysabri (TOP)*

Междинният анализ на резултатите (към май 2015 г.) от продължаващата обсервационна програма за Tysabri (TYSABRI Observational Program – TOP), многоцентрово проучване с едно рамо (n = 5770), фаза 4 показва, че пациентите, преминаващи от терапия с бета интерферон (n = 3255) или глатирамеров ацетат (n = 1384) на Tysabri, показват постоянно, значително понижение на честотата на рецидивите на годишна база (p< 0,0001). Средните оценки по EDSS остават постоянни в рамките на 5 години. В съответствие с резултатите за ефикасност, наблюдавани при пациентите, преминаващи от терапия с бета интерферон или глатирамеров ацетат на Tysabri, при пациентите, преминаващи от финголимод (n = 147) на този лекарствен продукт, се наблюдава значително понижение на честотата на рецидивите на годишна база (ARR), което остава постоянно в рамките на 2 години, а средните оценки по EDSS остават подобни от изходното ниво до Година 2. Когато се тълкуват тези данни, трябва да се вземе предвид ограниченият размер на извадката и по-кратката продължителност на експозицията на натализумаб за тази подгрупа пациенти.

*Педиатрична популация*

Извършен е постмаркетингов метаанализ с използване на данни от 621 педиатрични пациенти с МС, лекувани с натализумаб (медиана на възрастта 17 години, диапазон от 7 до 18 години, 91% на възраст ≥14 години). В рамките на този анализ една ограничена подгрупа пациенти с налични преди лечението данни (158 от 621 пациенти) показва понижение на ARR от 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) преди лечението до 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

*Удължен интервал на прилагане*

В предварително определен ретроспективен анализ на данни при пациенти от САЩ, положителни за анти-JCV антитела, приемали Tysabri чрез интравенозно приложение (програма за предписване на лекарства TOUCH), рискът от развитие на ПМЛ е сравнен между пациенти, лекувани с одобрения интервал на прилагане и пациенти, лекувани с удължен интервал на прилагане, както е определен за последните 18 месеца на експозиция (УИП, среден интервал на прилагане около 6 седмици). По-голямата част (85%) от пациентите, при които е използван УИП са използвали одобрения интервал на прилагане в продължение на ≥1 година преди преминаване към УИД. Анализът е показал по-нисък риск от развитие на ПМЛ при пациенти, лекувани с УИП (коефициент на риск = 0,06 95 % CI на коефициент на риск = 0,01 до 0,22).

Ефикасността е моделирана спрямо пациенти, които са преминали към по-дълги интервали на прилагане след използване на този лекарствен продукт с одобрения интервал на интравенозно приложение ≥1 година и които не са получили рецидив в годината преди преминаването. Настоящото статистическо моделиране и симулация на фармакокинетични/фармакодинамични параметри показват, че рискът от активиране на болестта МС при пациентите, които преминават към по-дълги интервали на прилагане, може да е по-висок при пациенти с интервали на прилагане ≥ 7 седмици. Липсват завършени проспективни клинични проучвания, които да валидират тези находки.

Ефикасността на натализумаб, прилаган с удължен интервал на прилагане / УИП/, не е установена, ето защо съотношението полза/риск при използване на УИП е неизвестно (вж. „*Интравенозно приложение Q6W“*).

*Интравенозно приложение Q6W*

Ефикасността и безопасността са оценени в едно проспективно, рандомизирано, интервенционално, контролирано, открито, със заслепени оценители, международно проучване фаза 3 (NOVA, 101MS329), включващо участници с пристъпно-ремитентна МС според критериите на McDonald 2017, на които е прилаган интравенозно натализумаб на всеки шест седмици. Проучването е предназначено да оцени разликата в ефикасността между схеми на прилагане на всеки шест седмици (Q6W) и на всеки четири седмици (Q4W).

В проучването са рандомизирани 499 участници на възраст 18-60 години със скор по EDSS ≤ 5,5 при скрининга, които получават поне 1 година лечение с натализумаб i.v. Q4W и са клинично стабилни (без пристъп през последните 12 месеца, без наличие на усилени с гадолиний (Gd) T1 лезии при скрининга). В проучването участниците, които преминават на Q6W след най-малко една година лечение с натализумаб i.v. Q4W, са оценени спрямо участници, които продължават с лечение i.v. Q4W.

Демографските подгрупи на изходното ниво по възраст, пол, продължителност на експозицията на натализумаб, държава, телесно тегло, анти-JCV статус и брой на пристъпите в годината преди първата доза, брой на пристъпите, докато са на натализумаб, брой на предишни БМТ и вид на предишните БМТ са подобни между групите на лечение със схема на прилагане Q6W и Q4W.

| **Таблица 3. Проучване NOVA: Основни характеристики и резултати** | | |
| --- | --- | --- |
| Дизайн | Moнотерапия; фаза 3b, проспективно, рандомизирано, интервенционално, контролирано, открито, със заслепени оценители международно проучване | |
| Участници | RRMS (критерии на McDonald) | |
| Приложение на лечението (част1) | Натализумаб Q4W  300 mg i.v. | Натализумаб Q6W  300 mg i.v. |  |
| Рандомизирани | 248 | 251 |  |
| РЕЗУЛТАТИ | |  |
| mITTa популация за част 1 на седмица 72 | 242 | 247 |  |
| Нови/новонарастващи (N/NE) T2 лезии от изходното ниво до Седмица 72  Участници с брой лезии = 0 | 189 (78,1%) | 202 (81,8%) |  |
| = 1 | 7 (3,6%) | 5 (2,0%) |  |
| = 2 | 1 (0,5%) | 2 (0,8%) |  |
| = 3 | 0 | 0 |  |
| = 4 | 0 | 0 |  |
| ≥ 5 | 0 | 2\* (0,8%) |  |
| липсва | 45 (18,6%) | 36 (14,6%) |  |
| Коригирани средни N/NE T2-хиперинтензивни лезии (първична крайна точка)\*  95% CIб,в | 0,05  (0,01; 0,22) | 0,20  (0,07; 0,63) |  |
|  | p = 0,0755 |  |
| Процент на участниците, които развиват N/NE T2 лезии | 4,1% | 4,3% |  |
| Процент на участниците, които развиват T1- хипоинтензивни лезии | 0,8% | 1,2% |  |
| Процент на участниците, които развиват усилени с гадолиний (Gd) лезии | 0,4% | 0,4% |  |
| Коригирана средногодишна честота на рецидиви | 0,00010 | 0,00013 |  |
| Процент на участниците без рецидиви\*\* | 97,6% | 96,9% |  |
| Процент без влошаване на 24 седмици, потвърдено с EDSS | 92% | 90% |  |
| a mITT популация, която включва всички рандомизирани участници, които са получили най-малко 1 доза от лечението по проучването (натализумаб със стандартен интервал на прилагане или натализумаб с удължен интервал на прилагане) и са имали най-малко 1 резултат след изходното ниво от следните оценки на клиничната ефикасност: оценки на ефикасността на ЯМР, рецидиви, скалите EDSS, 9 HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI.  б Изчислено с използване на отрицателна биномна регресия като класификацията е според лечението, а ковариати са изходното телесно тегло (≤80 спр. >80 kg), продължителността на експозицията на натализумаб на изходното ниво (≤3 спр. >3 години) и региона (Северна Америка, Обединеното кралство, Европа и Израел и Австралия).  в Наблюдаваните лезии са включени за анализ независимо от интеркурентните събития и липсващите стойности поради ефикасност или безопасност (6 участника преминават на приложение Q4W и по 1 участник на схема на прилагане Q6W и Q4W прекратява лечението) са с приписани стойности според най-лошия случай при участниците на лечение на същата визита в същата група на лечение или по друг начин чрез множествена импутация.  \* Числената разлика, наблюдавана в N/NE лезиите между двете групи на лечение, се дължи на голям брой лезии при двама участници в групата на Q6W – един участник, който развива лезии три месеца след спиране на лечението, и втори участник, който е диагностициран с асимптоматична ПМЛ на седмица 72.  \*\* Рецидиви – клиничните рецидиви са оценени както е дефинирано чрез новите или повтарящи се неврологични симптоми, несвързани с висока температура или инфекция, с минимална продължителност 24 часа. | | |

**5.2 Фармакокинетични свойства**

След многократно интравенозно приложение на 300 mg натализумаб при пациенти с МС, средната стойност на максималната серумна концентрация е 110 ± 52 μg/ml. Средната стойност на минималната концентрация в стационарно състояние по време на приложение варира в диапазона 23 μg/ml дo 29 μg/ml при схема на прилагане Q4W. По всяко време средните най-ниски концентрации за схемата на прилагане Q6W са приблизително 60 до 70% по-ниски, отколкото при схемата на прилагане Q4W.. Очакваното време за достигане на стационарно състояние е приблизително 24 седмици. Популационният фармакокинетичен анализ включва 12 проучвания и 1 781 участници, получаващи дози от 1 до 6 mg/kg и фиксирани дози 150/300 mg.

Разпределение

Медианата на обема на разпределение в стационарно състояние е 5,96 l (5,59 – 6,38 l, 95% доверителен интервал)

Елиминиране

Изчислената медиана на линейния клирънс за популацията е 6,08 ml/h (5,75 – 6,33 ml/h, 95% доверителен интервал) и изчислената медиана на полуживота е 28,2 дни. Интервалът при 95-ия персентил на терминалния полуживот е от 11,6 до 46,2 дни.

При популационния анализ на 1 781 пациенти е отчетен ефектът върху фармакокинетиката на отделни ковариати като телесно тегло, възраст, пол, наличие на антитела срещу натализумаб и лекарствена форма. Установено е, че само телесното тегло, наличието на антинатализумаб антитела и използваната във фаза 2 проучвания лекарствена форма повлияват фармакокинетиката на натализумаб. Клирънсът на натализумаб се повишава непропорционално спрямо телесното тегло, така че промяна от +/-43% в телесното теглото води до промяна на клирънса само от -33% дo 30%. Наличието на персистиращи анти-натализумаб антитела е довело до почти 2,45-кратно повишаване на клирънса на натализумаб, отговарящо на намалената серумна концентрация на натализумаб, наблюдавана при пациенти с персистиращи анти-натализумаб антитела.

Специални популации

*Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на натализумаб при педиатрични пациенти с МС не е установена.

*Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на натализумаб при пациенти с бъбречна недостатъчност не е проучена.

*Чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на натализумаб при пациенти с чернодробна недостатъчност не е проучена

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

В съответствие с фармакологичното действие на натализумаб е наблюдавано нарушено разпределение на лимфоцитите, при което се повишава броят на левкоцитите, както и теглото на далака при повечето изследвания *in vivo*. Тези промени са били обратими и без нежелани токсикологични последици.

При проучвания с мишки е установено, че приложението на натализумаб не води до повишен растеж и метастазиране на меланома и туморни клетки при лимфобластна левкемия.

Не е наблюдаван кластогенен, нито мутагенен ефект при теста на Ames или при теста за човешки хромозомни аберации. Натализумаб не е показал ефекти при *in vitro* проучвания върху пролиферацията и цитотоксичността на α4‑интегрин положителни туморни линии.

При едно проучване е установен намален фертилитет при женски морски свинчета, при дози превишаващи тези, използвани при хора; натализумаб не е повлиял мъжкия фертилитет.

Ефектът на натализумаб върху репродукцията е оценен при 5 проучвания, 3 при морски свинчета и 2 при дългоопашати макаци. Тези проучвания не показват тератогенни ефекти или ефекти върху растежа на потомството. В едно от проучванията при морски свинчета е отбелязано леко понижение в преживяемостта на поколението. При едно проучване при маймуни, броят на абортите е удвоен в групите на лечение с 30 mg/kg натализумаб, в сравнение с контролните групи. Тази висока честота на аборти в групите на лечение в първата кохорта не е наблюдавана във втората кохорта. Не е отбелязан ефект върху честотата на абортите при никое друго проучване. Едно проучване при бременни дългоопашати макаци демонстрира свързани с натализумаб промени във фетуса, включващи лека анемия, намален брой на тромбоцитите, повишено тегло на далака и намалено тегло на черния дроб и тимуса. Тези промени са свързани с повишена екстрамедуларна хематопоеза в далака, атрофия на тимуса и намалена хепатална хематопоеза. Броят на тромбоцитите също е бил намален при потомството на майки, лекувани с натализумаб до раждането, но анемия не е установена. Всички промени са наблюдавани при дози, превишаващи тези, използвани при хора, и са били обратими след очистване на организма от натализумаб.

При дългоопашати макаци*,* лекувани с натализумаб до раждането, ниски нива на натализумаб са открити в кърмата на някои животни.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

* 1. **Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

Натриев хлорид

Полисорбат 80 (E 433)

Вода за инжекции

**6.2 Несъвместимости**

Tysabri 300 mg концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

**6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон

4 години

Разреден разтвор

Доказана е химична и физическа стабилност на разредения разтвор за 72 часа при 2°C – 8°C и до 30°C.

От микробиологична гледна точка се препоръчва да се използва веднага след разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Ако не се използва веднага, разреденият разтвор трябва да се съхранява при 2˚C до 8˚C и да бъде използван през следващите24 часа. Периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°С до 8°С).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

* 1. **Вид и съдържание на опаковката**

15 ml концентрат във флакон (стъкло тип 1) със запушалка (хлоробутилова гума) и алуминиева

обкатка с отчупващо се капаче.

Опаковка по 1 флакон в кутия.

* 1. **Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Инструкции за употреба:

* Всеки флакон трябва да се огледа за налични частици преди разреждане и употреба. Флаконът не трябва да се използва, ако се виждат частици и/или течността във флакона не е безцветна, бистра до леко опалесцентна.
* Да се използва асептична техника при приготвяне на разтвора за интравенозно (i.v.) приложение. Махнете капачката на флакона. Въведете иглата на спринцовката във флакона през центъра на гумената запушалка и изтеглете 15 ml от концентрата за инфузионен разтвор.
* Прибавете 15 ml концентрат за инфузионен разтвор към 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9) инжекционен разтвор. Внимателно обръщайте флакона до пълното смесване на разтвора. Да не се разклаща.
* Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разредители.
* Огледайте разредения лекарствен продукт за налични частици или промяна в цвета преди приложение. Не трябва да се използва, ако цветът е променен или има видими частици.
* Разреденият лекарствен продукт трябва да се използва възможно най-скоро и до 24 часа от разреждането му. Ако разреденият лекарствен продукт е съхраняван при 2˚C до 8˚C (да не се замразява), трябва да се остави да се затопли до стайна температура преди инфузия.
* Разреденият разтвор трябва да се приложи интравенозно в продължение на 1 час, при скорост на инфузията приблизително 2 ml на минута.
* След завършване на инфузията промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9) инжекционен разтвор.
* Всеки флакон е само за еднократна употреба.
* Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/346/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27 юни 2006 г.

Дата на последно подновяване: 18 април 2016 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tysabri 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml съдържа 150 mg натализумаб (natalizumab).

Натализумаб е рекомбинантно хуманизирано анти-α4-интегрин антитяло, произведено в клетъчна култура от мишки чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветен до бледо жълт, леко опалесцентен до опалесцентен разтвор.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Tysabri е показан като самостоятелно, модифициращо болестта лечение при възрастни с високоактивна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза (ПРМС) при следните групи пациенти:

* Пациенти с висока активност на болестта, въпреки проведен пълен и подходящ курс на лечението с най-малко една болест-модифицираща терапия (БМТ) (за изключения и информация относно периодите на очистване вж. точки 4.4 и 5.1).

или

* Пациенти с бързо прогресираща тежка ПРМС, дефинирана като 2 или повече инвалидизиращи пристъпа за една година и наличие на 1 или повече мозъчни гадолиний-фиксиращи лезии на ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), или значително увеличение на T2 лезиите, в сравнение с последния, наскоро направен ЯМР.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започне и наблюдава непрекъснато от лекар специалист, който има опит при диагностика и лечение на неврологични състояния, в центрове с наличен своевременен достъп до ЯМР. Пациентите трябва да се наблюдават за ранни признаци и симптоми на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПЛМ).

На пациентите, лекувани с този лекарствен продукт, трябва да се даде сигнална карта на пациента и да бъдат информирани относно рисковете, свързани с лекарствения продукт (вж. също и листовката).

При прилагане от медицински специалист извън клинична среда, самостоятелно прилагане или прилагане от обгрижващо лице (вж. по-долу) трябва да бъде предоставен Контролния списък с действия преди прилагане (вж. точка 4.4 за обучителни насоки).

След 2-годишно лечение пациентите трябва повторно да бъдат информирани за рисковете, особено за повишения риск от ПМЛ, и заедно с обгрижващите ги лица трябва да бъдат инструктирани относно ранните признаци и симптоми на ПМЛ.

Трябва да има на разположение необходимите средства за овладяване на реакции на свръхчувствителност и достъп до ЯМР. Данните за подкожната форма при популацията пациенти, които не са лекувани с Tysabri, са ограничени (вж. точка 4.4).

Възможно е някои пациенти да са приемали имуносупресори, като например митоксантрон, циклофосфамид и азатиоприн. Тези лекарствени продукти могат да причинят продължителна имуносупресия, дори след спиране на приема им. Поради това, преди да започне лечение, лекарят трябва да потвърди, че имунната система на тези пациенти не е компрометирана (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната доза за подкожно приложение е 300 mg на всеки 4 седмици. Тъй като всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg натализумаб, трябва да се приложат две предварително напълнени спринцовки.

Налага се внимателно да се прецени продължаването на лечението при пациенти, които не показват терапевтична полза след 6 месеца.

Данни за безопасността и ефикасността на натализумаб (интравенозна инфузия) на втората година са получени от контролирани, двойно-слепи проучвания. След 2 години на лечение продължаването му трябва да стане след преоценка на възможните ползи и рискове. Пациентите трябва да бъдат повторно информирани за рисковите фактори за ПМЛ, като например продължителност на лечението, употреба на имуносупресори преди приложението на лекарствения продукт и наличие на антитела срещу вируса на John Cunningham (JCV) (вж. точка 4.4).

*Повторно приложение*

Ефикасността при повторно приложение не е установена, за безопасността (вж. точка 4.4).

Всяка промяна в пътя на въвеждане на лекарствения продукт трябва да се направи 4 седмици след предишната доза.

Специални популации

*Старческа възраст*

Този лекарствен продукт не се препоръчва при пациенти над 65 години, поради липса на данни при тази възрастова група.

*Бъбречно и чернодробно увреждане*

Няма проведени проучвания за оценка на ефектите на бъбречно или чернодробно увреждане.

Механизмът на елиминиране и резултатите от популационните фармакокинетични проучвания показват, че не се налага промяна на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8 и 5.1.

Начин на приложение

Tysabri 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка e само за подкожна (s.c.) инжекция. Не е предназначен за интравенозна (i.v.) инфузия.

Трябва да се приложат две предварително напълнени спринцовки (обща доза 300 mg) една след друга без да има занчително забавяне. Втората инжекция трябва да се приложи не по-късно от 30 минути след първата инжекция.

Местата за подкожна инжекция са бедрото, коремната област (най-малко на 6 cm от пъпа) или задната страна на горната част на ръката (само в случай че инжекцията се поставя от медицински специалист или обгрижващо лице). Инжектирането не трябва да се извършва в зона от тялото, в която кожата по някакъв начин е раздразнена, зачервена, натъртена, инфектирана или с белези. При премахване на спринцовката от мястото на инжектиране буталото трябва да бъде пуснато, докато издърпвате иглата директно навън. Пускането на буталото ще позволи на предпазителя на иглата да покрие иглата. Втората инжекция трябва да се постави на поне 3 cm разстояние от мястото на първата инжекция (вж. указанията за приложение в края на листовката).

Нелекувани досега с натализумаб пациенти трябва да се наблюдават по време на инжекцията и 1 час след това за признаци и симптоми на реакции, свързани с инжекцията, включително свръхчувствителност, при първите шест дози. При пациентите, които в момента получават натализумаб и които вече са получили най-малко шест дози, независимо от пътя на въвеждане на първите шест дози натализумаб, времето за наблюдение от 1 час след инжекцията при последващите подкожни инжекции може да се намали или премахне според клиничната преценка, ако пациентът не е изпитал никакви реакции, свързани с инжекцията/инфузията.

*Прилагане извън клинични условия (OCS)*

Приложението на инжекциите с натализумаб от медицински специалист при извън клинични условия (напр. при домашни условия) може да се обмисля при пациенти, които преди това са понесли добре най-малко шест дози натализумаб, т.е. които не са имали реакции на свръхчувствителност. Решението пациентът да получи инжекции при извън клинични условия трябва да бъде взето след оценка и препоръка от лекар специалист. Медицинските специалисти трябва внимателно да наблюдават за ранни признаци и симптоми на ПМЛ (вж. точка 4.4 за допълнителна информация относно ПМЛ и обучителни насоки).

*Самостоятелно прилагане или прилагане от обгрижващо лице*

Самостоятелно прилагане от пациента или прилагане от обгрижващо лице може да се обмисля при пациенти, които преди това са понесли добре най-малко шест дози натализумаб, т.е. които не са получили реакции на свръхчувствителност. Решението трябва да се вземе след оценка и препоръка на лекаря специалист.

Пациентите или обгрижващите лица трябва да приложат най-малко две дози подкожно (s.c.) (всяка от две инжекции) под напътствието на медицински специалист. Те трябва да бъдат инструктирани да прочетат Сигналната карта на пациента и да прегледат Контролния списък с действия преди прилагане преди всяка доза. Пациентите или обгрижващите лица трябва да бъдат посъветвани внимателно да наблюдават за ранни признаци и симптоми на ПМЛ (вж. точка 4.4 за допълнителна информация относно ПМЛ и обучителни насоки) и, ако получат реакция на свръхчувствителност, да спрат приложението и незабавно да потърсят медицинска помощ.

След прекъсване на лечението за 3 или повече месеца шестте последващи дози трябва да бъдат приложени под наблюдението на медицински специалист поради опасност от реакция на свръхчувствителност.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

Пациенти с повишен риск за развитие на опортюнистични инфекции, включително имунокомпрометирани пациенти (включително такива, които понастоящем приемат имуносупресивно лечение или такива, които са имунокомпрометирани в резултат на предходна терапия) (вж. точки 4.4 и 4.8).

Комбинация с други БМТ.

Известни активни злокачествени заболявания, с изключение на пациенти с базоцелуларен карцином на кожата.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Употребата на този лекарствен продукт е свързана с повишен риск за развитие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), опортюнистична инфекция, причинена от JC вирус, която може да бъде фатална или да доведе до тежка инвалидност. Поради този повишен риск от развитие на ПМЛ, ползите и рисковете от лечението трябва да се преценяват повторно и индивидуално от лекар специалист съвместно с пациента; пациентите трябва да се проследяват на редовни интервали по време на лечението и да бъдат инструктирани, заедно с обгрижващите ги лица, за ранните признаци и симптоми на ПМЛ. JC вирусът причинява също така JCV гранулоцитна невропатия (ГЦН), която е съобщавана при пациенти, лекувани с този лекарствен продукт. Симптомите на JCV ГЦН са подобни на симптомите на ПМЛ (т.е. церебеларен синдром).

Следните рискови фактори са свързани с повишен риск от ПМЛ:

* Наличие на анти-JCV антитела.
* Продължителност на лечението, особено над 2 години. След 2 години всички пациенти трябва да бъдат повторно информирани за риска от ПМЛ при употреба на този лекарствен продукт.
* Употреба на имуносупресори преди приложението на този лекарствен продукт.

При пациенти, които са положителни за анти-JCV антитела, има повишен риск от развитие на ПМЛ в сравнение с пациенти, които са отрицателни за анти-JCV антитела. При пациенти, при които са налице и трите рискови фактора за ПМЛ (т.е. са положителни за анти-JCV антитела **и** са провеждали лечение с този лекарствен продукт повече от 2 години, **и** преди това са употребявали имуносупресори), има значително по-висок риск от ПМЛ.

При лекувани с натализумаб пациенти, които са положителни за анти-JCV антитела и преди това не са употребявали имуносупресори, нивото на анти-JCV антитяло-отговора (индекс) е свързано с нивото на риска за ПМЛ.

При пациенти, които са положителни за анти-JCV антитела, удълженият интервал между прилагането на натализумаб (среден интервал на прилагане приблизително 6 седмици) се предполага, че е свързан с клинично и статистически значим по-нисък риск от развитие на ПМЛ в сравнение с одобрения интервал на прилагане. Ако се използва удълженият интервал на прилагане, се изисква повишено внимание, защото ефикасността при използването му не е установена и свързаното с него съотношение полза/риск понастоящем не е известно (вж. точка 5.1). Намаляването на риска от ПМЛ се основава на данните от интравенозния начин на прилагане. Няма налични клинични данни нито за безопасността, нито за ефикасността на този удължен интервал на прилагане с подкожен начин на прилагане. За допълнителна информация направете справка с Информация за лекаря и Ръководство за лечение.

Пациентите, считани за изложени на висок риск, трябва да продължат лечението само ако ползите надвишават рисковете. За оценката на риска от ПМЛ при различни подгрупи пациенти, моля, направете справка в Информация за лекаря и Ръководство за лечение.

Изследване за анти-JCV антитела

Изследването за анти-JCV антитела предоставя допълнителна информация за стратификацията на риска при лечение с този лекарствен продукт. Препоръчва се изследване за серумни анти-JCV антитела преди започване на терапия или при пациенти, получаващи лекарствения продукт, но с неизвестен статус по отношение на антителата. Пациентите, които са отрицателни за анти-JCV антитела, въпреки това може да са изложени на риск от ПМЛ, поради причини като нова JCV-инфекция, флуктуиращ статус по отношение на антителата и фалшиво отрицателен резултат от теста. Препоръчва се ново изследване при пациенти с отрицателен резултат за анти-JCV антитела на всеки 6 месеца. Препоръчва се ново изследване при пациенти с нисък индекс и без анамнеза за предшестваща употреба на имуносупресори на всеки 6 месеца след 2-годишно лечение.

Тестът за анти-JCV антитела (ELISA) не трябва да се използва за диагностициране на ПМЛ. Използването на плазмафереза/обмен на плазма (PLEX) или интравенозен имуноглобулин (IVIg) може да повлияе значимо тълкуването на изследванията за серумни анти-JCV антитела. Пациентите не трябва да бъдат изследвани за анти-JCV антитела в рамките на 2 седмици след PLEX, поради отстраняването на антителата от серума или в рамките на 6 месеца след IVIg (т.е. 6 месеца = 5x полуживота на имуноглобулините).

За допълнителна информация относно изследването за анти-JCV антитела, моля, вижте Информация за лекаря и Ръководство за лечение.

ЯМР скрининг за ПМЛ

Преди започване на лечение с този лекарствен продукт трябва да се разполага с наскоро проведено (обикновено в рамките на 3 месеца) изследване с ЯМР, което да служи като референтен критерий за пациента, и което да се повтаря най-малко всяка година. При пациенти с повишен риск от ПМЛ трябва да се обмислят по-чести ЯМР изследвания (напр. на 3 до 6 месеца) по съкратен протокол. Това включва:

* Пациенти, при които са налице и трите рискови фактора за ПМЛ (т.е. са положителни за анти-JCV антитела **и** са провеждали лечение с този лекарствен продукт повече от 2 години, **и** преди това са употребявали имуносупресори),

или

* Пациенти с висок индекс на анти-JCV антитела, които са провеждали лечение с този лекарствен продукт повече от 2 години ипреди това не са употребявали имуносупресори.

Настоящите данни предполагат, че рискът от ПМЛ е нисък при индекс, равен на или под 0,9, и нараства значително при стойности над 1,5 при пациенти, които са провеждали лечение с този лекарствен продукт повече от 2 години (за допълнителна информация вижте Информация за лекаря и Ръководство за лечение).

Не са провеждани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на този лекарствен продукт, когато пациентите преминават на лечение с него от БМТ с имуносупресивен ефект. Не е известно дали пациентите, преминаващи от тези терапии на лечение с натализумаб, имат повишен риск от ПМЛ, ето защо тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани по-често (т.е. подобно на пациентите, преминаващи от лечение с имуносупресори на лечение този лекарствен продукт).

ПМЛ трябва се има предвид като диференциална диагноза при всеки пациент с МС, използващ натализумаб, при когото са налице неврологични симптоми и/или нови мозъчни лезии, установени с ЯМР изследване. Има съобщения за случаи на асимптомна ПМЛ, диагностицирана на базата на ЯМР и положителен тест за ДНК на JCV в цереброспиналната течност.

Лекарите трябва да правят справка с Информация за лекаря и Ръководство за лечение за допълнителна информация относно овладяването на риска от ПМЛ при пациенти, лекувани с натализумаб.

**Ако се подозира ПМЛ или JCV ГЦН, лечението трябва да се спре до изключване на ПМЛ.**

Лекарят специалист трябва да установи дали симптомите са показателни за нарушена неврологична функция и ако са, дали са типични за МС или вероятно се дължат на ПМЛ или JCV ГЦН. При съмнение, трябва да се направи допълнително изследване, включително ЯМР, за предпочитане с контраст (за сравнение с предхождащия лечението ЯМР на изходното ниво), изследване на цереброспинална течност за JC-вирусна ДНК и неколкократни неврологични прегледи, както е описано в Информация за лекаря и Ръководство за лечение (вж. Напътствие). След като лекарят изключи ПМЛ и/или JCV ГЦН (ако се налага чрез повторни клинични, образни и/или лабораторни изследвания при продължаващо клинично съмнение), лечението може да се възобнови.

Лекарят трябва да бъде особено бдителен за поява на симптоми, предполагащи ПМЛ или JCV ГЦН, които пациентът може да не забележи (като когнитивни, психични симптоми или церебеларен синдром). Пациентите трябва да бъдат съветвани да информират близките си или тези, които се грижат за тях, за лечението си, тъй като те могат да забележат симптоми, за които пациентът не си дава сметка.

Има съобщения за ПМЛ след прекратяване на този лекарствен продукт при пациенти, които не са имали находки, предполагащи ПМЛ, към момента на прекратяването. Пациентите и лекарите трябва да продължат да следват същия протокол за проследяване и да бъдат бдителни за каквито и да било нови признаци или симптоми, които могат да предполагат ПМЛ, в продължение на приблизително 6 месеца след прекратяването на натализумаб.

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се прекрати окончателно, в случай че пациентът развие ПМЛ.

След възстановяване на имунната система при имунокомпрометирани пациенти с ПМЛ е наблюдавано подобрение.

На базата на ретроспективен анализ на лекуваните с натализумаб пациенти, след одобряването му не е наблюдавана разлика в 2годишната преживяемост след диагностициране на ПМЛ между пациентите, които са подлагани на PLEX, и тези, които не са. За други съображения във връзка с лечението на ПМЛ, вижте Информация за лекаря и Ръководство за лечение.

ПМЛ и IRIS (Възпалителен синдром при имунно възстановяване)

IRIS възниква при почти всички пациенти, развили ПМЛ при лечение с този лекарствен продукт след спиране на приложението или отстраняване на лекарствения продукт. Смята се, че IRIS е резултат от възстановяване на имунната функция при пациенти с ПМЛ, който може да доведе до тежки неврологични усложнения и може да бъде фатален. Трябва да се предприеме проследяване на развитието на IRIS и подходящо лечение на свързаното възпаление по време на възстановяването от ПМЛ (за допълнителна информация, вж. Информация за лекаря и Ръководство за лечение).

Инфекции, включително други опортюнистични инфекции

Има съобщения и за други опортюнистични инфекции при употребата на този лекарствен продукт, предимно при пациенти с болестта на Crohn, които са били имунокомпрометирани или със значими съпътстващи заболявания. Понастоящем, обаче, не може да се изключи повишен риск от опортюнистични инфекции при употребата на лекарствения продукт при пациенти без подобни съпътстващи заболявания. Опортюнистични инфекции са установени и при пациенти с МС, лекувани само с този лекарствен продукт (вж. точка 4.8).

Това лечение повишава риска от развитие на енцефалит и менингит, причинени от херпес симплекс и варицела зостер вируси. Сериозни, животозастрашаващи и понякога фатални случаи са съобщавани в постмаркетинговия период при пациенти с множествена склероза, получаващи лечението (вж. точка 4.8). При поява на херпесен енцефалит или менингит, приложението на лекарствения продукт трябва да се прекрати и да се назначи подходящо лечение за херпесен енцефалит или менингит.

Острата ретинална некроза (ОРН) е рядка фулминантна вирусна инфекция на ретината, причинена от семейството херпесни вируси (напр. varicella zoster). При пациенти, на които се прилага този лекарствен продукт, се наблюдава ОРН и може евентуално да доведе до слепота. Пациентите, при които са налице очни симптоми, като например понижена зрителна острота, зачервяване и болезненост на очите, трябва да бъдат насочени за скрининг на ретината за ОРН. След поставяне на клинична диагноза ОРН при тези пациенти трябва да се обмисли спиране на лечението с този лекарствен продукт.

Тези, които предписват терапията, трябва да знаят за вероятността от поява на други опортюнистични инфекции и трябва да ги включат в диференциалната диагноза на възможните инфекции в хода на лечението с Tysabri. При съмнение за опортюнистична инфекция, приложението трябва да се спре до изключване на подобни инфекции след допълнителни изследвания.

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се прекрати окончателно, в случай че пациент, получаващ лекарствения продукт, развие опортюнистична инфекция.

Напътствие

Всички лекари, които имат намерение да предписват този лекарствен продукт, трябва да са сигурни, че познават Информацията за лекаря и Ръководство за лечение.

Лекарите трябва да обсъдят с пациента предимствата и рисковете, свързани с лечението с натализумаб, и да го снабдят със сигнална карта на пациента. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, в случай че развият някаква инфекция, да уведомят лекаря си, че са лекувани с този лекарствен продукт.

Лекарите трябва да консултират пациентите относно това колко е важно да не се прекъсва приложението, особено през началните месеци от лечението (вж. Свръхчувствителност).

Медицинските специалисти, прилагащи натализумаб подкожно при извън клинични условия, например при домашни условия, трябва да прегледат Контролния списък с действия преди прилагане на всеки пациент преди всяко приложение. Ако се прилага от пациента или от обгрижващо лице, те трябва да бъдат инструктирани да прегледат Контролния списък с действия преди прилагане преди всяка доза.

Свръхчувствителност

С този лекарствен продукт са свързани реакции на свръхчувствителност, включително сериозни системни реакции, което се отнася и за интравенозна инфузия, (вж. точка 4.8).

Обикновено тези реакции настъпват в рамките на един час след приложение. Рискът за проява на свръхчувствителност е най-голям при началните инфузии и при пациенти, на които лечението е приложено повторно след първоначално краткотрайно приложение (една или две инфузии) и продължителен период (3 месеца или повече) без лечение. Рискът за проява на свръхчувствителност обаче трябва да се има предвид при всяко приложение.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време на подкожните инжекции и 1 час след това за признаци и симптоми на реакции, свързани с инжекцията, включително реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.2 и 4.8). Налице трябва да бъдат средства за овладяване на реакции на свръхчувствителност. При прилагане от пациента или от обгрижващо лице те трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на реакциите на свръхчувствителност. Пациентите или обгрижващите лица трябва да бъдат посъветвани да спрат приложението и незабавно да потърсят медицинска помощ, ако се появи реакция на свръхчувствителност.

При поява на първите симптоми или признаци на свръхчувствителност употребата на този лекарствен продукт трябва да се прекрати и да се започне съответно лечение.

Лечението се прекратява окончателно при пациенти, които са проявили реакция на свръхчувствителност при лечение с натализумаб.

Данните за лекарствената форма за подкожно приложение при популацията пациенти, които не са лекувани с Tysabri, са ограничени (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с имуносупресори

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт в комбинация с други имуносупресорни и антинеопластични лекарства не е напълно установена. Приемането на тези средства в комбинация с този лекарствен продукт може да засили риска от инфекции, включително и опортюнистични, поради което е противопоказано (вж. точка 4.3).

При клинични проучвания с интравенозна инфузия с натализумаб при МС фаза 3 съпътстващото краткотрайно лечение с кортикостероиди по време на рецидиви не е свързано с повишена честота на инфекции. Кратки курсове с кортикостероиди могат да се използват в комбинация с този лекарствен продукт.

Предшестващо лечение с имуносупресорни или имуномодулиращи терапии

При пациенти, лекувани с имуносупресорни лекарствени продукти, има повишен риск за ПМЛ.

Не са провеждани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на този лекарствен продукт, когато пациентите преминават на терапия с него от БМТ с имуносупресивен ефект. Не е известно дали пациентите, преминаващи от подобни терапии на този лекарствен продукт, имат повишен риск от ПМЛ, ето защо тези пациенти трябва да се наблюдават по-често (т.е. подобно на пациентите, преминаващи от имуносупресори на този лекарствен продукт, вж. ЯМР скрининг за ПМЛ).

На подобни пациенти трябва да се даде достатъчно време за възстановяване на имунните функции. Лекарят трябва да прецени всеки отделен случай, за да определи дали има данни за имунодефицит, преди започване на лечението (вж. точка 4.3).

Когато пациентите преминават от друга БМТ на лечение с този лекарствен продукт, полуживотът и начинът на действие на тази друга терапия трябва да бъдат взети предвид, за да се избегне допълнителен имунен ефект, като същевременно се сведе до минимум риска от повторно активиране на болестта. Преди започване на лечение се препоръчва се да изследва пълна кръвна картина (ПКК, включително лимфоцити), за да е сигурно, че имунните ефекти от предходната терапия (т.е. цитопения) са отминали.

Пациентите могат да преминат направо от лечение с бета-интерферон или глатирамеров ацетат на лечение с натализумаб, при условие че няма признаци на аномалии, свързани с лечението, като например неутропения и лимфопения.

Когато се преминава от лечение с диметил фумарат, периодът на очистване трябва да бъде достатъчен, за да може броят на лимфоцитите да се възстанови, преди да се започне лечение.

След прекратяване на лечението с финголимод броят на лимфоцитите постепенно се връща в нормални граници в рамките на 1 до 2 месеца след спиране на терапията. Периодът на очистване трябва да бъде достатъчен, за да може броят на лимфоцитите да се възстанови, преди да се започне лечение.

Терифлуномид се елиминира бавно от плазмата. Без ускорена процедура на елиминиране, клирънса на терифлуномид от плазмата може да отнеме от няколко месеца до 2 години. Препоръчва се ускорена процедура на елиминиране, така както е описана в кратката характеристика на продукта терифлуномид, или пък периодът на очистване не трябва да е по-кратък от 3,5 месеца. Необходимо е повишено внимание по отношение на евентуални съпътстващи имунни ефекти, когато пациентите преминават от терапия с терифлуномид на този лекарствен продукт.

Алемтузумаб има силни продължителни имуносупресивни ефекти. Тъй като точната продължителност на тези ефекти е неизвестна, започването на лечение с този лекарствен продукт след лечение с алемтузумаб не се препоръчва, освен ако ползите категорично не превишават рисковете за отделния пациент.

Имуногенност

Обострянето на заболяването или събития, свързани с инжекцията, могат да бъдат индикатор за развитието на антитела срещу натализумаб. В такива случаи, тъй като персистиращите антитела са свързани със значително намаляване на ефикасността на този лекарствен продукт и повишена честота на реакции на свръхчувствителност, трябва да се направи оценка за наличие на антитела и ако резултатът е положителен при тест за потвърждение след най-малко 6 седмици, лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.8).

Тъй като пациенти, които са били подложени на първоначално краткотрайно приложение на този лекарствен продукт и продължителен период без лечение, са изложени на по-висок риск от развитие на антитела срещу натализумаб и/или свръхчувствителност при възобновяване на приложението, трябва да се направи оценка за наличие на антитела и ако резултатът е положителен при тест за потвърждение след най-малко 6 седмици, пациентът не трябва да получава по-нататъшно лечение с натализумаб (вж. точка 5.1).

Чернодробни събития

По време на постмаркетинговата фаза има спонтанни съобщения за сериозни нежелани реакции на чернодробно увреждане (вж. точка 4.8). Тези увреждания на черния дроб могат да възникнат във всеки един момент по време на лечението, дори след приложението на първата доза. В някои отделни случаи реакцията възниква повторно при повторно започване на приложението на лечението. При някои пациенти, които имат анамнеза за отклонения в резултатите при изследвания на черния дроб, се установява влошаване на чернодробните функционални показатели, докато са на това лечение. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по съответния начин за нарушена чернодробна функция, като същите бъдат инструктирани да се свържат със своя лекар в случай на поява на признаци и симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, като жълтеница и повръщане. В случаи на значимо чернодробно увреждане приложението на този лекарствен продукт трябва незабавно да се прекрати.

Тромбоцитопения

Съобщава се за тромбоцитопения, включително имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП), при употребата на натализумаб. Забавянето при поставянето на диагнозата и лечението на тромбоцитопенията може да доведе до сериозни и животозастрашаващи последствия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщят незабавно на техния лекар, ако получат някакви признаци на необичайно или продължително кървене, петехии или спонтанно образуване на синини. Ако се установи тромбоцитопения, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на Натализумаб.

Спиране на лечението

При вземане на решение за спиране на лечението с натализумаб, лекарят трябва да знае, че натализумаб остава в кръвта и има фармакодинамични ефекти (например повишен брой левкоцити) до 12 седмици след последната доза. Започването на друго лечение през този период ще има ефект на едновременно приложение с натализумаб. Едновременното приложение на лекарствени продукти като интерферон и глатирамеров ацетат през този период не е било свързано с риск за безопасността по време на клиничните проучвания. Няма налични данни за едновременно приложение с имуносупресори при пациенти с МС. Употребата на тези лекарствени продукти наскоро след прекратяването на натализумаб може да причини допълнителен имуносупресивен ефект. Това трябва внимателно да се обсъди при всеки отделен случай, като може да е необходим период на пълно очистване на натализумаб. Кратки курсове със стероиди за лечение на рецидиви не са били свързани с повишено развитие на инфекции по време на клиничните проучвания.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза (300 mg натализумаб), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Натализумаб е противопоказан в комбинация с други БМТ (вж. точка 4.3).

Имунизации

В рамките на рандомизирано, открито проучване при 60 пациенти с рецидивираща МС не е имало значими различия в хуморалния имунен отговор към recall антиген (тетаничен токсоид) и е установен само малко по-бавен и по-слаб хуморален имунен отговор към неоантиген (хемоцианин от *Diodora cayenensis*) при пациенти, които са лекувани с този лекарствен продукт в продължение на 6 месеца, в сравнение с нелекуваната контролна група. Няма проучвания с живи ваксини.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал

Ако настъпи бременност по време на приема на този лекарствен продукт, следва да се обмисли прекратяването на лечението. Оценката на съотношението полза/риск от употребата на този лекарствен продукт по време на бременност следва да вземе под внимание клиничното състояние на пациентката и възможното възвръщане на активността на заболяването след прекратяване на приложението на лекарствения продукт.

Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Данните от клинични изпитвания, проспективeн регистър на случаи на бременност, постмаркетингови случаи и наличната литература не предполагат ефект на експозицията на този лекарствен продукт върху изхода от бременността.

Попълненият проспективен регистър на случаи на бременност за Tysabri съдържа 355 случая на бременност с наличен изход. Има 316 живородени деца, при 29 от които се съобщава за наличие на вродени малформации. Шестнадесет от 29-те са класифицирани като големи малформации. Честотата на малформациите съответства на честотите на малформации, съобщавани в други регистри на случаи на бременност, включващи пациенти с множествена склероза. Липсват доказателства за конкретен модел на вродени малформации при приложение на този лекарствен продукт.

Липсват подходящи и добре контролирани проучвания на терапия с натализумаб при бременни жени.

При постмаркетингови условия се съобщава за тромбоцитопения и анемия при кърмачета, родени от жени с експозиция на натализумаб по време на бременността. Препоръчва се наблюдение на броя на тромбоцитите, на хемоглобина и хематокрита при новородени деца, родени от жени с експозиция на натализумаб по време на бременността.

Това лекарство трябва да се използва по време на бременност само ако е абсолютно необходимо. Ако жена забременее, докато приема натализумаб, трябва да се обмисли преустановяване на натализумаб.

Кърмене

Натализумаб се екскретира в кърмата. Ефектът на натализумаб при новородени/кърмачета не е известен. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с натализумаб.

Фертилитет

При едно проучване е установен намален фертилитет при женски морски свинчета при дози превишаващи тези, използвани при хора; натализумаб не е повлиял мъжкия фертилитет.

Счита се, че няма вероятност натализумаб да засегне фертилитета при хора след приложение на максималната препоръчителна доза.

* 1. **Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Tysabri повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може да възникне замаяност след приложение на натализумаб (вж. точка 4.8).

* 1. **Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност, наблюдаван за натализумаб, прилаган подкожно, съответства на известния профил на безопасност на натализумаб, прилаган интравенозно, с изключение на болка на мястото на инжектиране. Общата честота на поява на болка на мястото на инжектиране е честа – 4% (3/71) за участници, получаващи натализумаб 300 mg на всеки 4 седмици чрез подкожно приложение.

При плацебо-контролирани клинични проучвания при 1617 пациенти с МС, лекувани с натализумаб (интравенозна инфузия) максимум до 2 години (плацебо: 1135), нежелани събития, довели до прекратяване на лечението, са настъпили при 5,8% от пациентите, лекувани с натализумаб (плацебо: 4,8%). През 2-годишния период на проучванията 43,5% от пациентите, лекувани с натализумаб, са съобщили за нежелани реакции (плацебо: 39,6%).

В клинични проучвания при 6786 пациенти, лекувани с натализумаб (интравенозна инфузия и подкожно инжектиране), най-често възникващите нежелани лекарствени реакции са главоболие (32%), назофарингит (27%), умора (23%), инфекция на пикочните пътища (16%), гадене (15%), артралгия (14%) и замаяност (11%), свързвани с приложението на натализумаб.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, произтичащи от клинични проучвания, проучвания за безопасност след разрешаване и спонтанни доклади, са представени в таблицата по-долу. В рамките на системо-органните класове те са изброени под следните заглавия: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Нежелани реакции**

| Системо-органен клас по MedDRA | Честота на нежеланите лекарствени реакции | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Много чести* | *Чести* | *Нечести* | *Редки* | *С неизвестна честота* |
| *Инфекции и инфестации* | Назофарингит  Инфекция на пикочните пътища | Херпесна инфекция | Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия | Очен херпес | Херпес-вирусен менингоенцефалит JCV гранулоцитна невропатия  Некротизираща херпесна ретинопатия |
| *Нарушения на кръвоносната и лимфната система* |  | Анемия | Тромбоцитопения  Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП),  Еозинофилия | Хемолитична анемия  Нуклеарни червени кръвни клетки |  |
| *Нарушения на имунната система* |  | Свръхчувствителност | Анафилактична реакция  Възпалителен синдром при имунно възстановяване |  |  |
| *Нарушения на нервната система* | Замаяност Главоболие |  |  |  |  |
| *Съдови нарушения* |  | Зачервяване |  |  |  |
| *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения* |  | Диспнея |  |  |  |
| *Стомашно-чревни нарушения* | Гадене | Повръщане |  |  |  |
| *Хепатобилиарни нарушения* |  |  |  | Хипербилирубинемия | Чернодробно увреждане |
| *Нарушения на кожата и подкожната тъкан* |  | Пруритус  Обрив  Уртикария |  | Ангиоедем |  |
| *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан* | Артралгия |  |  |  |  |
| *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение* | Умора | Пирексия  ВтрисанеРеакция на мястото на инфузията  Реакция на мястото на инжектиране | Оток на лицето |  |  |
| *Изследвания* |  | Повишени чернодробни ензими  Наличие на антилекарствени антитела |  |  |  |
| *Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции* | Реакция, свързана с инфузията |  |  |  |  |

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

*Реакции на свръхчувствителност*

Реакции на свръхчувствителност обикновено възникват в рамките на един час след поставяне на подкожните инжекции. Броят на пациентите, анализирани в проучванията DELIVER и REFINE, е нисък (вж. точка 5.1).

През 2-годишния период на контролирани клинични проучвания при пациенти с МС, приемащи натализумаб интравенозно, реакции на свръхчувствителност са настъпили при 4% от пациентите. Анафилактични/анафилактоидни реакции са настъпили при по-малко от 1% от пациентите, използващи този лекарствен продукт. Реакциите на свръхчувствителност обикновено настъпват по време на или в рамките на 1 час след приключване на инфузията (вж. точка 4.4). При постмаркетинговия опит се съобщава за реакции на свръхчувствителност, които се проявяват с един или повече от следните симптоми: хипотония, хипертония, гръдна болка, гръден дискомфорт, диспнея, ангиоедем, в допълнение към по-обичайни симптоми, като обрив и уртикария.

*Имуногенност*

През 2-годишния период на контролирани клинични проучвания при пациенти с МС, приемащи натализумаб интравенозно, при 10% от пациентите са установени антитела срещу натализумаб. Персистиращи антинатализумаб антитела (положителният тест остава положителен поне 6 седмици) се развиват при приблизително 6% от пациентите. Антитела са установени еднократно при други 4% от пациентите. Персистиращите антитела са свързани със значително намаляване на ефикасността на натализумаб и с повишена честота на реакции на свръхчувствителност. Допълнителни инфузионни реакции, свързани с персистиращи антитела, включват втрисане, гадене, повръщане и зачервяване на лицето (вж. точка 4.4). През 32-седмичното проучване DELIVER при пациенти с МС, които досега не са имали експозиция на натализумаб, персистиращи анти-натализумаб антитела са се развили при 1 участник (4%) от 26 участници, на които е приложен натализумаб подкожно. Има само един случай на установени антитела сред други 5 участници (19%). През 60-седмичното проучване REFINE при пациенти с МС няма участници (136 участници), преминали от интравенозно приложение на натализумаб към подкожно приложение, при които да е имало установими ADA по време на проучването (вж. точка 5.1).

Ако след около 6-месечно лечение се подозира наличие на персистиращи антитела поради намалена ефикасност или поява на инфузионни реакции, те могат да се установят и докажат с повторен тест 6 седмици след първия положителен тест. Лечението трябва да се спре при пациенти, които са развили персистиращи антитела, тъй като ефикасността може да бъде намалена или честотата на свръхчувствителност и инфузионни реакции да бъде повишена.

*Инфекции, включително ПМЛ и опортюнистични инфекции*

През 2-годишния период на контролирани клинични проучвания при пациенти с МС честотата на инфекции е била приблизително 1,5 на пациенто-година както при пациентите, лекувани с натализумаб (интравенозно), така и при тези на плацебо. Видът на инфекциите е бил подобен в двете групи. Един случай на диария, причинена от *cryptosporidium* е съобщен при клинични проучвания на МС. При други клинични проучвания са съобщени други опортюнистични инфекции, някои от които с фатален изход. По-голямата част от пациентите не са прекъснали лечението с натализумаб по време на инфекциите, като възстановяването им е настъпило след подходящо лечение.

При клиничните изпитвания хeрпесни инфекции (варицела зостер вирус (VZV), херпес симплекс вирус (HSV)) са настъпвали малко по-често при пациентите, лекувани с натализумаб, отколкото при тези с плацебо. При постмаркетинговия опит сериозни, животозастрашаващи и понякога фатални случаи на енцефалит и менингит, причинени от херпес симплекс или варицела зостер, са съобщавани при пациенти с множествена склероза, получаващи натализумаб. Продължителността на лечението с натализумаб преди началото им е варирала от няколко месеца до няколко години (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит се наблюдават редки случаи на ОРН при пациенти, получаващи този лекарствен продукт. Някои случаи възникват при пациенти с херпесни инфекции на централната нервна система (ЦНС) (напр. херпес менингит и енцефалит). Сериозни случаи на ОРН със засягане на едното или и двете очи довеждат до слепота при някои пациенти. Лечението, съобщавано в тези случаи, включва антивирусна терапия, а в някои случаи хирургична намеса (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на ПМЛ от клинични проучвания, от обсервационни проучвания в постмаркетинговия период и от пасивно наблюдение в постмаркетинговия период. ПМЛ обикновено води до тежка инвалидност или смърт (вж. точка 4.4). Случаи на JCV ГЦН също са съобщавани по време на употреба на този лекарствен продукт в постмаркетинговия период. Симптомите на JCV ГЦН са подобни на тези на ПМЛ.

*Чернодробни събития*

По време на постмаркетинговата фаза има спонтанни съобщения за сериозно чернодробно увреждане, повишени стойности на чернодробните ензими и хипербилирубинемия (вж. точка 4.4).

*Анемия и хемолитична анемия*

В постмаркетингови обсервационни проучвания има съобщения за редки, сериозни случаи на анемия и хемолитична анемия при пациенти, лекувани с натализумаб.

*Злокачествени заболявания*

Не е наблюдавана разлика в честотата или характера на злокачествените заболявания между пациентите, третирани с натализумаб или плацебо в продължение на 2 години. Независимо от това, обаче, е необходимо наблюдение на по-дълги периоди на лечение, преди да бъде изключен какъвто и да е ефект на натализумаб по отношение на появата на злокачествени заболявания (вж. точка 4.3).

*Ефекти върху лабораторните тестове*

В 2-годишни контролирани клинични изпитвания при пациенти с МС лечението с натализумаб е свързано с повишен брой на лимфоцити, моноцити, еозинофили, базофили и ядрени еритроцити в кръвта. Повишаване на неутрофилите не е отбелязано. Повишаването на изходните нива на лимфоцити, моноцити, еозинофили и базофили е от 35% до 140% за отделните клетъчни типове, но средният клетъчен брой остава в нормални граници при интравенозно приложение. По време на лечението с този лекарствен продукт е наблюдавано леко намаление на хемоглобина (средно намаление 0,6 g/dl), хематокрита (средно намаление 2%) и на еритроцитите (средно намаление 0,1 x 106/l). Всички промени на хематологичните параметри са се върнали до изходните нива в рамките на 16 седмици от последната доза на лекарствения продукт и не са били свързани с клинични симптоми. При постмаркетинговия опит има и съобщения за еозинофилия (брой еозинофили >1 500/mm3) без клинични симптоми. В подобни случаи при прекъсване на терапията повишените нива на еозинофили се нормализират.

*Тромбоцитопения*

Припостмаркетинговия опит има съобщения за тромбоцитопения и имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП), чиято поява е с неизвестна честота.

Педиатрична популация

Сериозни нежелани събития са оценени при 621 педиатрични пациенти с МС, включени в един мета-анализ (вж. също точка 5.1). В рамките на ограниченията на тези данни не са установени нови сигнали за безопасност при тази популация пациенти. При метаанализ се съобщава за един случай на херпес менингит. При метаанализ не се установяват случаи на ПМЛ, но ПМЛ се съобщава при педиатрични пациенти, лекувани с натализумаб при постмаркетингови условия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

* 1. **Предозиране**

Безопасността на дози над 300 mg не е достатъчно оценена. Не е определено максималното количество натализумаб, което може безопасно да се прилага.

Не е известен антидот при предозиране с натализумаб. Лечението се състои в прекратяване на употребата на лекарствения продукт и поддържащата терапия, ако е необходимо.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, моноклонални антитела, ATC код: L04AG03

Фармакодинамични ефекти

Натализумаб представлява селективен инхибитор на адхезионни молекули и се свързва с α4‑субединица на човешките интегрини, която е обилно експресирана по повърхността на всички левкоцити, с изключение на неутрофилите. Натализумаб се свързва специфично с α4β1 интегрин, като блокира взаимодействието му с разпознавателния рецептор, съдово-клетъчната адхезионна молекула-1 (VCAM‑1) и лиганда остеопонтин, и получения при алтернативен сплайсинг фибронектинов домен, свързващ сегмент-1 (CS‑1). Натализумаб блокира взаимодействието на α4β7 интегрин с адресиновата адхезионна молекула-1 в лигавицата (MadCAM‑1). Прекъсването на това молекулно взаимодействие предотвратява трансмиграцията на мононуклеарни левкоцити през ендотела във възпалените паренхимни тъкани. Друг възможен допълнителен механизъм на действие на натализумаб е да потисне наличните възпалителни реакции в заболелите тъкани, чрез потискане на взаимодействието между α4‑експресиращите левкоцити с техните лиганди в екстрацелуларния матрикс и върху паренхимните клетки. Възможно е, по този начин, натализумаб да потиска възпалителната активност, възникваща в мястото на увреждането и да инхибира по-нататъшното привличане на имунни клетки във възпалените тъкани.

Смята се, че при МС лезиите настъпват, когато активираните T‑лимфоцити преминават кръвно-мозъчната бариера (КМБ). Левкоцитната миграция през КМБ включва взаимодействие между адхезионните молекули на клетките на възпалението и ендотелните клетки на съдовата стена. Взаимодействието между α4β1 и неговите прицелни точки е важна част от процеса на патологично възпаление на мозъка и прекъсването на това взаимодействие води до намаляване на възпалението. При нормални условия, VCAM‑1 не се експресира в мозъчния паренхим, но в присъствието на про-инфламаторни цитокини, VCAM‑1 е възходящо регулирана върху ендотелните клетки и вероятно върху глиалните клетки, в съседство с възпалението. При условията на протичане на възпалението в централната нервна система (ЦНС), при МС, именно взаимодействието на α4β1 с VCAM‑1, CS‑1 и остеопонтин медиира здравата адхезия и трансмиграцията на левкоцитите в мозъчния паренхим и вероятно по този начин поддържа възпалителната каскада в тъканите на ЦНС. Блокирането на молекулното взаимодействие между α4β1 и неговите прицелни структури намалява възпалителната активност, установима в мозъка при МС и потиска допълнителното привличане на имунни клетки във възпалената тъкан, като по този начин намалява образуването или разширението на лезиите при МС.

EC50 на натализумаб, свързващ се с α4β1 интегрин, се оценява на 2,04 mg/l въз основа на популационен фармакокинетичен/фармакодинамичен модел. Няма разлика в степента на свързване с α4β1 интегрин при подкожно или интравенозно приложение на натализумаб 300 mg на всеки 4 седмици. Средните стойности на ФД показатели (алфа-4 сатурация на мононуклеарни лимфоцитни клетки) са подобни при интравенозното приложение при схемите Q6W и Q4W, като разликата в средния % алфа-4 сатурация варира от 9 до 16%.

Клинична ефикасност

Въз основа на подобие по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката между интравенозното и подкожното приложение, предоставят се данни за ефикасността отнасящи се за интравенозна инфузия, както и тези от пациенти, получаващи подкожна инжекция.

*Клинично проучване AFFIRM*

Ефикасността на монотерапията за интравенозна инфузия е оценена по време на едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, продължило 2 години (проучването AFFIRM)при пациенти с ПРМС, които са имали поне 1 клинично обостряне през годината преди включването и оценка между 0 и 5 по разширената скала за оценка на инвалидния статус на Kurtzke (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Средната възраст е 37 години, а средната продължителност на заболяването е 5 години. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават натализумаб 300 mg (n = 627) или плацебо (n = 315) веднъж на 4 седмици, до не повече от 30 инфузии. Неврологичен преглед е правен на всеки 12 седмици и при съмнение за рецидив. ЯМР за оценка на T1-претеглените, усилените с гадолиний (Gd) лезии и T2‑хиперинтензивните лезии са провеждани един път годишно.

Особеностите на проучването и резултатите от него са представени в Таблица 2.

| **Таблица 2. Проучване AFFIRM: Основни характеристики и резултати** | | |
| --- | --- | --- |
| Дизайн | Moнотерапия; рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи за период от 120 седмици | |
| Участници | RRMS (критерии на McDonald) | |
| Лечение | Плацебо / Натализумаб 300 mg интравенозно всеки 4 седмици | |
| Крайна точка на първата година | Честота на рецидиви | |
| Крайна точка на втората година | Прогресия по EDSS | |
| Вторични крайни точки | Променливи величини на база честота на рецидиви / променливи величини на база ЯМР | |
| Участници | Плацебо | Натализумаб |
| Рандомизирани | 315 | 627 |
| Завършили 1 година | 296 | 609 |
| Завършили 2 години | 285 | 589 |
|  |  |  |
| Възраст в год., медиана (от-до) | 37 (19-50) | 36 (18-50) |
| Продължителност на МС в год., медиана (от-до) | 6,0 (0-33) | 5,0 (0-34) |
| Време от поставяне на диагноза, в год., медиана (от-до) | 2,0 (0-23) | 2,0 (0-24) |
| Рецидиви в предходните 12 месеца, медиана (от-до) | 1,0 (0-5) | 1,0 (0-12) |
| EDSS-изходни стойности,  медиана (от-до) | 2 (0-6,0) | 2 (0-6,0) |
|  |  |  |
| РЕЗУЛТАТИ |  |  |
| Годишна честота на рецидивите |  |  |
| След една година (първична крайна точка) | 0,805 | 0,261 |
| След две години | 0,733 | 0,235 |
| Една година | Съотношение на честотата 0,33 CI95% 0,26; 0,41 | |
| Две години | Съотношение на честотата 0,32 CI95% 0,26; 0,40 | |
| Без рецидиви |  |  |
| След една година | 53% | 76% |
| След две години | 41% | 67% |
|  |  |  |
| Инвалидност |  |  |
| Дял на участниците с прогресиране1  (с потвърждение на 12-та седмица; първична крайна точка) | 29% | 17% |
|  | Коефициент на риска 0,58; CI95% 0,43; 0,73; p<0,001 | |
| Дял на участниците с прогресиране1 (с потвърждение на 24-та седмица) | 23% | 11% |
|  | Коефициент на риска 0,46; CI95% 0,33; 0,64; p<0,001 | |
| ЯМР (0-2 години) |  |  |
| Meдиана на %-на промяна на обема на T2-хиперинтензивните лезии | +8,8% | -9,4%  (p<0,001) |
| Среден брой на нови или наскоро уголемени T2‑хиперинтензивни лезии | 11,0 | 1,9  (p<0,001) |
| Среден брой на T1-хипоинтензивни лезии | 4,6 | 1,1  (p<0,001) |
| Среден брой на усилените с гадолиний (Gd) лезии | 1,2 | 0,1  (p<0,001) |
| 1 Прогресиращата инвалидност е дефинирана като повишение по EDSS с не по-малко от 1,0 пункт при изходна стойност по EDSS >= 1,0, поддържана 12 или 24 седмици, или не по-малко от 1,5 пункт повишение по EDSS при изходна стойност по EDSS = 0, поддържана 12 или 24 седмици. | | |

В подгрупата пациенти с показание за лечение на бързо развиваща се ПРМС (пациенти с 2 или повече рецидива и 1 или повече Gd+ лезии), годишната честота на рецидивите е 0,282 при лекуваните с натализумаб (n = 148) и 1 455 в плацебо групата (n = 61) (p <0,001). Коефициентът на риск за прогресиране на инвалидността е 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p = 0,008. Тези резултати са получени при *post hoc* анализ и трябва да се интерпретират предпазливо. Няма информация за тежестта на рецидивите преди включването на пациентите в проучването.

*Обсервационна програма за Tysabri (TOP)*

Междинният анализ на резултатите (към май 2015 г.) от продължаващата обсервационна програма за Tysabri (TYSABRI Observational Program – TOP), многоцентрово проучване с едно рамо (n = 5770), фаза 4 показва, че пациентите, преминаващи от терапия с бета интерферон (n = 3255) или глатирамеров ацетат (n = 1384) на Tysabri, показват постоянно, значително понижение на честотата на рецидивите на годишна база (p< 0,0001). Средните оценки по EDSS остават постоянни в рамките на 5 години. В съответствие с резултатите за ефикасност, наблюдавани при пациентите, преминаващи от терапия с бета интерферон или глатирамеров ацетат на Tysabri, при пациентите, преминаващи от финголимод (n = 147) на този лекарствен продукт, се наблюдава значително понижение на честотата на рецидивите на годишна база (ARR), което остава постоянно в рамките на 2 години, а средните оценки по EDSS остават подобни от изходното ниво до Година 2. Когато се тълкуват тези данни, трябва да се вземе предвид ограниченият размер на извадката и по-кратката продължителност на експозицията на натализумаб за тази подгрупа пациенти.

*Педиатрична популация*

Извършен е постмаркетингов метаанализ с използване на данни от 621 педиатрични пациенти с МС, лекувани с натализумаб (медиана на възрастта 17 години, диапазон от 7 до 18 години, 91% на възраст ≥14 години). В рамките на този анализ една ограничена подгрупа пациенти с налични преди лечението данни (158 от 621 пациенти) показва понижение на ARR от 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) преди лечението до 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

*Удължен интервал на прилагане*

В предварително определен ретроспективен анализ на данни при пациенти от САЩ, положителни за анти-JCV антитела, приемали Tysabri чрез интравенозно приложение (програма за предписване на лекарства TOUCH), рискът от развитие на ПМЛ е сравнен между пациенти, лекувани с одобрения интервал на прилагане и пациенти, лекувани с удължен интервал на прилагане, както е определен за последните 18 месеца на експозиция (УИП, среден интервал на прилагане около 6 седмици). По-голямата част (85%) от пациентите, при които е използван УИП са използвали одобрения интервал на прилагане в продължение на ≥1 година преди преминаване към УИД. Анализът е показал по-нисък риск от развитие на ПМЛ при пациенти, лекувани с УИП (коефициент на риск = 0,06 95 % CI на коефициент на риск = 0,01 до 0,22). Ефикасността на този лекарствен продукт, когато се прилага с УИП, не е установена, поради което съотношението полза/риск при УИП не е известно (вж. точка 4.4).

Ефикасността е моделирана спрямо пациенти, които са преминали към по-дълги интервали на прилагане след използване на този лекарствен продукт с одобрения интервал на интравенозно приложение ≥1 година и които не са получили рецидив в годината преди преминаването. Настоящото статистическо моделиране и симулация на фармакокинетични/фармакодинамични параметри показват, че рискът от активиране на болестта МС при пациентите, които преминават към по-дълги интервали на прилагане, може да е по-висок при пациенти с интервали на прилагане ≥ 7 седмици. Липсват завършени проспективни клинични проучвания, които да валидират тези находки.

Липсват клинични данни както за безопасността, така и за ефикасността на този удължен интервал на прилагане при подкожен път на въвеждане.

*Клинично проучване REFINE (лекарствена форма за подкожно приложение), популация, лекувана преди това с натализумаб [интравенозна инфузия] за най-малко 12 месеца*

Подкожното приложение е оценено в рандомизирано, заслепено, паралелногрупово проучване фаза 2 (REFINE), изследващо безопасността, поносимостта и ефикасността на голям брой схеми на прилагане на натализумаб (300 mg интравенозно на всеки 4 седмици, 300 mg подкожно на всеки 4 седмици, 300 mg интравенозно на всеки 12 седмици, 300 mg подкожно на всеки 12 седмици, 150 mg интравенозно на всеки 12 седмици и 150 mg подкожно на всеки 12 седмици) при възрастни участници (n = 290) с пристъпно-ремитентна множествена склероза, проведена в продължение на 60-седмичен период. Участниците са получавали натализумаб поне 12 месеца и не са имали пристъпи в продължение на 12 месеца преди рандомизирането. Основната цел на това проучване е да се изследват ефектите на голям брой схеми на прилагане на натализумаб върху активността на заболяването и безопасността при участници с ПРМС. Първичната крайна точка на това проучване е кумулативният брой на комбинирани уникални активни (CUA) ЯМР лезии (сбор от нови Gd+ лезии при ЯМР на мозъка и нови или започващи да се уголемяват T2 хиперинтензивни лезии, които не са свързани с Gd+ при T1 претеглени изображения). Средният брой CUA при подкожно приложение на 300 mg на всеки 4 седмици е нисък (0,02) и сравним с при 300 mg интравенозно на всеки 4 седмици (0,23). CUA в групите на лечение с приложение на всеки 12-седмици е значително по-висок спрямо групите на лечение с приложение на всеки 4 седмици, което води до ранното прекратяване на лечението в групите с приложение на всеки 12 седмици. Поради изследователското естество на това проучване не са правени официални сравнения на ефикасността.

*Клинично проучване DELIVER (подкожна формулировка), популация, нелекувана преди това с натализумаб*

Ефикасността и безопасността на натализумаб за подкожно приложение при популация с МС, която не е лекувана с натализумаб преди това, са оценени в рандомизирано, отворено проучване с вариращи дози фаза 1 (DELIVER). 12 участници с ПРМС и 14 участници с вторично прогресивна МС бяха включени в групите на лечение с подкожно приложение. Основната цел на проучването е да се сравнят фармакокинетиката (ФК) и фармакодинамиката на (ФД) на единични подкожни или интрамускулни дози 300 mg натализумаб с интравенозни дози 300 mg натализумаб при пациенти с множествена склероза (МС). Вторичните цели включват изследване на безопасността, поносимостта и имуногенността на многократни подкожни и интрамускулни дози натализумаб. Експлораторната крайна точка на това проучване включва броя на новите Gd+ лезии при ЯМР на мозъка от изходното ниво до седмица 32. Никой от участниците, лекувани с натализумаб, няма Gd+ лезии след изходното ниво независимо от етапа на заболяването им (ПРМС или вторично прогресивна МС), назначения път на въвеждане или наличието на Gd+ лезии в изходното ниво. В популациите с ПРМС и вторично прогресивна МС, при 2 пациенти в групата с натализумаб 300 mg подкожно се наблюдават рецидиви в сравнение с 3 пациенти в групата с натализумаб 300 mg интравенозна инфузия. Малките размери на извадките и интер- и интраиндивидуалната вариабилност между пациентите не дават възможност да се направят сравнения на данните за ефикасност между групите.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на натализумаб след подкожно прилагане е оценена в 2 проучвания. DELIVER е рандомизирано, отворено проучване  с вариращи дози фаза 1 за оценка на фармакокинетиката на подкожно и интрамускулно приложение на натализумаб при участници с МС (ПРМС или вторично прогресивна МС) (n = 76). (вж. точка 5.1 за описанието на проучването REFINE).

Проведен е актуализиран популационен фармакокинетичен анализ, състоящ се от 11 проучвания (проведени с подкожно и интравенозно приложен натализумаб) и данни от направени серийни ФК проби, за анализа на които е използван индустриален стандартен тест. Той включва над 1286 участници, получаващи дози от 1 до 6 mg/kg и фиксирани дози 150/300 mg.

Абсорбция

Абсорбцията от мястото на инжектиране до достигане на системното кръвообращение, след подкожното прилагане, се описва като абсорбция от първи порядък с моделно изчислено забавяне 3 часа. Не са установени ковариати.

Бионаличността на натализумаб след подкожно прилагане е 84%, като се изчислена като се използва актуализираният популационен фармакокинетичен анализ. След подкожно приложение на 300 mg натализумаб пиковите стойности (Cmax) се достигат след около 1 седмица (tmax: 5,8 дни, диапазон от 2 до 7,9 дни).

Средната Cmax при участниците с ПРМС е 35,44 μg/ml (диапазон 22,0 до 47,8 μg/ml), което се явява 33% от пиковите стойности, постигнати след интравенозно приложение.

Многократното подкожно приложение на дози 300 mg на всеки 4 седмици води до сравними Ctrough с 300 mg, прилагани интравенозно на всеки 4 седмици. Прогнозираното време до достигане на стационарно състояние е приблизително 24 седмици. Както при интравенозно, така и при подкожно прилагане на натализумаб (на всеки 4 седмици) стойностите на Ctrough показват сравнимо свързване с α4β1 интегрин.

Разпределение

Както интравенозният, така и подкожният път на въвеждане имат едни и същи ФК параметри на разпределение (CL, Vss и t½) и същите набори от ковариати, както е описано в актуализирания популационен фармакокинетичен анализ.

Медианата на обема на разпределение в стационарно състояние е 5,58 l (5,27 – 5,92 l, 95% доверителен интервал)

Елиминиране

Изчислената медиана на линейния клирънс за популацията е 6,21 ml/h (5,60 – 6,70 ml/h, 95% доверителен интервал) и изчислената медиана на полуживота е 26,8 дни. Интервалът при 95-ия персентил на терминалния полуживот е от 11,6 до 46,2 дни.

При популационния анализ на 1286 пациенти е отчетен ефектът върху фармакокинетиката на отделни ковариати като телесно тегло, възраст, пол, наличие на антитела срещу натализумаб и лекарствена форма. Установено е, че само теглото, наличието на анти-натализумаб антитела и използваната във фаза 2 проучвания лекарствена форма повлияват разпределението на натализумаб. Клирънсът на натализумаб се повишава непропорционално спрямо телесното тегло, така че +/-43% промяна в теглото води до промяна на клирънса само от -38% дo 36%. Наличието на персистиращи анти-натализумаб антитела е довело до почти 2,54-кратно повишаване на клирънса на натализумаб, отговарящо на намалената серумна концентрация на натализумаб, наблюдавана при пациенти с персистиращи анти-натализумаб антитела.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

В съответствие с фармакологичното действие на натализумаб е наблюдавано нарушено разпределение на лимфоцитите, при което се повишава броят на левкоцитите, както и теглото на далака при повечето изследвания *in vivo*. Тези промени са били обратими и без нежелани токсикологични последици.

При проучвания с мишки е установено, че приложението на натализумаб не води до повишен растеж и метастазиране на меланома и туморни клетки при лимфобластна левкемия.

Не е наблюдаван кластогенен, нито мутагенен ефект при теста на Ames или при теста за човешки хромозомни аберации. Натализумаб не е показал ефекти при *in vitro* проучвания върху пролиферацията и цитотоксичността на α4‑интегрин положителни туморни линии.

При едно проучване е установен намален фертилитет при женски морски свинчета, при дози превишаващи тези, използвани при хора; натализумаб не е повлиял мъжкия фертилитет.

Ефектът на натализумаб върху репродукцията е оценен при 5 проучвания, 3 при морски свинчета и 2 при дългоопашати макаци. Тези проучвания не показват тератогенни ефекти или ефекти върху растежа на потомството. В едно от проучванията при морски свинчета е отбелязано леко понижение в преживяемостта на поколението. При едно проучване при маймуни, броят на абортите е удвоен в групите на лечение с 30 mg/kg натализумаб, в сравнение с контролните групи. Тази висока честота на аборти в групите на лечение в първата кохорта не е наблюдавана във втората кохорта. Не е отбелязан ефект върху честотата на абортите при никое друго проучване. Едно проучване при бременни дългоопашати макаци демонстрира свързани с натализумаб промени във фетуса, включващи лека анемия, намален брой на тромбоцитите, повишено тегло на далака и намалено тегло на черния дроб и тимуса. Тези промени са свързани с повишена екстрамедуларна хематопоеза в далака, атрофия на тимуса и намалена хепатална хематопоеза. Броят на тромбоцитите също е бил намален при потомството на майки, лекувани с натализумаб до раждането, но анемия не е установена. Всички промени са наблюдавани при дози, превишаващи тези, използвани при хора, и са били обратими след очистване на организма от натализумаб.

При дългоопашати макаци*,* лекувани с натализумаб до раждането, ниски нива на натализумаб са открити в кърмата на някои животни.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

* 1. **Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

Натриев хлорид

Полисорбат 80 (E 433)

Вода за инжекции

**6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2˚C ‑ 8˚C).

Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнените спринцовки могат да се съхраняват на стайна температура (до 30oC) за комбиниран период от максимум 24 часа, включително времето за достигане до стайна температура преди приложение. Спринцовките могат повторно да се съхраняват в хладилника и да се използват преди изтичане на срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Датата и часът на изваждане на опаковката от хладилника трябва да бъдат отбелязани върху картонената опаковка. Изхвърлете спринцовките, ако са оставени извън хладилника за повече от 24 часа. Не използвайте външни източници на топлина като гореща вода за затопляне на предварително напълнените спринцовки.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Всяка предварително напълнена спринцовка се състои от спринцовка от стъкло (тип 1A), която е предварително напълнена, с гумена запушалка и термопластичен твърд предпазител на иглата, съдържаща 1 ml разтвор. Към спринцовката има предварително прикрепена игла с размер 27. Всяка предварително напълнена спринцовка има автоматичен предпазител на иглата, която автоматично ще покрие откритата игла, когато буталото е напълно натиснато.

Опаковка с две предварително напълнени спринцовки в картонена кутия.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/346/002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:27 юни 2006 г.

Дата на последно подновяване: 18 април 2016 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Biogen MA Inc.

5000 Davis Drive

Research Triangle Park

NC 27709-4627

САЩ

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Дания

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

* **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства*.*

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

* **План за управление на риска (ПУР*)***

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

* по искане на Европейската агенция по лекарствата;
* винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум)*.*
* **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Въз основа на това как понастоящем се провежда наблюдение на пациентите, които са на лечение с Tysabri на национално ниво, ПРУ трябва да обсъди и да съгласува с националните компетентни органи подходящи мерки за допълнително засилване на това наблюдение (например чрез регистри, проучвания за постмаркетингово наблюдение), както е подходящо. ПРУ трябва да въведе съгласуваните мерки за наблюдение в срокове, съгласувани с националните компетентни органи.

Обучителната програма цели да обучи медицинските специалисти и пациентите/болногледачите относно възможните и рисковите фактори за развиването на ПМЛ, нейното диагностициране и лечение, както и идентифицирането на и справянето с възможни последствия.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Tysabri е на пазара, медицинските специалисти и пациентите/болногледачите, които се очаква да предписват/използват Tysabri, имат достъп до/са им предоставени обучителните материали, изброени по-долу. Преди изпълнението ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали, включително средствата за комуникация, начин на разпространение и всякакви други аспекти на програмата, с Националния компетентен орган.

* Обучителни материали за медицински специалисти:
* Кратка характеристика на продукта
* Информация за лекаря и Ръководство за лечение
* За медицински специалисти, прилагащи Tysabri подкожно. извън клинични условия (OCS):
  + - Контролен списък с действия преди прилагане
    - Допълнение на информацията за медицинските специалисти
* Информационен пакет за пациента:
* Листовка
* Сигнална карта на пациента
* Формуляри за започване на лечението и за продължаване на лечението
  + Формуляр за прекратяване на лечението
* За пациенти и обгрижващи лица, които прилагат Tysabri s.c.: Контролен списък с действия преди прилагане

Тези обучителни материали трябва да съдържа следните основни елементи:

**Информация за лекаря и Ръководство за лечение:**

* + Основна информация относно атипични/опортюнистични инфекции, по-конкретно ПМЛ, която може да възникне при лечение с Tysabri, включително подробно описание на данни (включително **епидемиология, етиология и патология**), отнасящи се до развитието на ПМЛ при пациенти, лекувани с Tysabri.
  + Информация, свързана с **идентифицирането на** **рискови** **фактори**, свързани с развитето на ПМЛ, свързана с Tysabri., включително подробности за алгоритъма за оценка на риска за развитие на ПМЛ, обобщаващ риска за развитието му според статуса на антителата срещу вируса на John Cunningham [JCV] преди употреба на IS, и продължителността на лечението [по година на лечение] и стратифициране на този риск по стойността на индекса, когато е приложимо.
* **Информация за удължаване на интервала на дозиране за намаляване на риска от ПМЛ**, включително напомняне за одобрената схема на прилагане. Намаляването на риска от ПМЛ е въз основа на данни за интравенозно приложение. Липсват клинични данни както за безопасността, така и за ефикасността на прилагането подкожно на всеки 6 седмици
* Включване на **наръчник за наблюдение** чрез ЯМР и за анти-JCV антитела, поради риска от ПМЛ, като се включи препоръчително време за провеждане, протоколи и интерпретиране на резултатите.
* Подробности относно **диагностицирането на ПМЛ**, включително принципи, клинична оценка (включително ЯМР и лабораторни изследвания), както и разграничаване между ПМЛ и МС.
* Препоръки за **справяне**, в случай че се предполага ПМЛ, включително при съмнения за ефективността на лечението с плазмен обмен и справянето със свързания с нея IRIS (възпалителен синдром на имунно възстановяване).
* Подробности относно прогнозата при ПМЛ, включително информация относно подобрените резултати, наблюдавани при асимптомни случаи на ПМЛ.
* Следва да се напомни, че независимо от наличието или отсъствието на рискови фактори за развитие на ПМЛ трябва да се поддържа повишена клинична бдителност по отношение на ПМЛ при всички пациенти, лекувани с Tysabri, както и 6 месеца след **преустановяването на терапията**.
* Пояснение, че всички данни, налични за определяне на риска от ПМЛ са получени при интравенозения път на въвеждане. Вземайки предвид сходните фармакодинамични профили се приема, че рискът от ПМЛ, както и рисковите фактори са едни и същи при различните пътища на въвеждане.
* Напомняне за необходимостта от обсъждане на профила полза-риск от лечението с Tysabri с пациента и изискването да му се предостави информационен пакет за пациента.
* Напомняне, че е отговорност на лекуващия лекар специалист да определи дали пациентът е подходящ за прилагане на Tysabri s.c. OCS на редовни интервали и да осигури подходящо наблюдение за ПМЛ (включително рискови фактори и ЯМР скрининг).
* Декларация, че приложението на Tysabri s.c. OCS не замества необходимостта от редовен контакт и клинично наблюдение от лекуващия лекар специалист на пациента.

**Контролен списък с действия преди прилагане:**

* Контролният списък с действия преди прилагане има за цел да помогне на прилагащия медицински специалист и прилагащите пациенти/обгрижващи лица при откриване на рисковите фактори за ранни признаци и симптоми на ПМЛ.
* Контролният списък с действия преди прилагане трябва да се използва както от медицинските специалисти, прилагащи Tysabri s.c., така и от пациентите и обгрижващите лица, прилагащи Tysabri s.c., и трябва да бъде прегледан преди всяко прилагане на Tysabri s.c.
* Насоки, базирани на отговорите в контролния списък на пациента/полагащото грижи лице за отправяне на въпроси до наблюдаващия лекар специалист, чиято отговорност остава да определи следващите стъпки по отношение на уместността и времето на прилагане на Tysabri, ако има съмнения за признаци, симптоми или нови рискови фактори за ПМЛ.
* Декларация, че контролният списък не е предназначен да замести консултацията с лекуващия лекар специалист на пациента.

**Допълнение на информацията за медицинските специалисти:**

* Основна информация за ПМЛ, за да позволи по-добро разбиране от страна на МС и използваемостта на Контролния списък с действия преди прилагане.
* Информация, свързана с **идентифицирането на рисковите фактори** за свързаната с Tysabri ПМЛ, включително подробности за алгоритъма за оценка на риска от ПМЛ, обобщаващ риска от ПМЛ по рисков фактор (статус на антитела срещу вируса на John Cunningham [JCV], предишна употреба на ИС и продължителност на лечението [по година на лечение]) и стратификация на този риск по стойност на индекса, когато е приложимо.
* Напомняне, че независимо от наличието или отсъствието на рискови фактори за ПМЛ, трябва да се поддържа повишена клинична бдителност по отношение на ПМЛ при всички пациенти, лекувани с Tysabri, и в продължение на 6 месеца след **преустановяване на лечението**.
* Подробности относно клиничната оценка при ПМЛ, включително клинични характеристики, които могат да помогнат за разграничаването на лезиите на МС от ПМЛ.
* Декларация, че всички налични данни за характеризиране на риска от ПМЛ са от интравенозния начин на приложение. Като се имат предвид сходните ФД профили, при различните начини на приложение се приема наличието на един и същ риск, свързан с ПМЛ, и на съответните рискови фактори.
* Напомняне, че пациентът трябва да получи Сигналната карта на пациента и че картата може да бъде поискана от местния филиал на Biogen.
* Напомняне, че е отговорност на лекуващия лекар специалист да определи дали пациентът е подходящ за прилагане на Tysabri s.c. OCS на редовни интервали и да осигури подходящо наблюдение за ПМЛ (включително рискови фактори и ЯМР скрининг).
* Декларация, че приложението на Tysabri s.c. OCS не замества необходимостта от редовен контакт и клинично наблюдение от лекуващия лекар специалист на пациента.

**Сигнална карта на пациента:**

* Напомняне на пациентите да показват картата на всеки лекар и/или лице, полагащо грижи, ангажиран/о в лечението им, и да носят картата със себе си в продължение на 6 месеца след последната доза Tysabri.
* Напомняне на пациентите да прочетат листовката внимателно, преди да започнат Tysabri, и да не започват Tysabri, ако имат сериозен проблем с имунната им система.
* Напомняне на пациентите да не приемат други лекарства, които се приемат продължително време за лечение на МС, докато приемат Tysabri.
* Описание на ПМЛ, потенциалните симптоми и лечението на ПМЛ.
* Напомняне къде да съобщават нежеланите реакции.
* Данни за пациента, лекуващия лекар и датата на започване на Tysabri.
* Напомняне за пациентите, които самостоятелно прилагат Tysabri s.c., и за обгрижващите ги лица, прилагащи Tysabri s.c., да преглеждат Контролния списък преди всяко прилагане на Tysabri s.c. Ако бъдат забелязани симптоми на ПМЛ, Tysabri s.c. не трябва да се прилага и предписващият лекар трябва да бъде информиран незабавно.

**Започване на лечението и формуляри за продължаване на лечението:**

* Информация относно ПМЛ и IRIS, включително рискът от развитие на ПМЛ по време на лечението с Tysabri, стратифициран преди лечението с имуносупресори и преди инфекция с JCV.
* Потвърждение, че лекарят е обсъдил с пациента рисковете от ПМЛ и рисковете от IRIS, ако лечението се прекрати след съмнения за ПМЛ, както и потвърждение, че пациентът разбира рисковете от ПМЛ и че е получил екземпляр на формуляра и сигналната карта на пациента,
* Данни за пациента и име на предписващия лекар.
* Формулярът за продължаване на лечението трябва да съдържа елементите на формуляра за започване на лечението и в допълнение към тях и информация, че рисковете от ПМЛ нарастват с увеличаване на продължителността на лечението и, че лечение над 24 месеца носи допълнителен риск.

**Формуляр за преустановяване на лечението**

* Информация за пациента, че случаи на ПМЛ са съобщавани до 6 месеца след спиране на Tysabri, ето защо трябва да пазят сигналната карта на пациента при себе си след приключване на лечението.
* Напомняне за симптомите на ПМЛ и кога може да има индикации за образно изследване с ЯМР
* Съобщаване на нежелани реакции.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TYSABRI 300 mg концентрат за инфузионен разтвор

натализумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки 15 ml флакон с концентрат съдържа 300 mg натализумаб (20 mg на ml). След разреждане инфузионният разтвор съдържа приблизително 2,6 mg/ml натализумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат; динатриев хидрогенфосфат хептахидрат; натриев хлорид полисорбат 80 (E 433) и вода за инжекции.

Преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

концентрат за инфузионен разтвор

1 x 15 ml флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

**Интравенозно приложение**

**Да се разреди преди инфузия.**

Да не се разклаща след разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/346/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

1. **ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

TYSABRI 300 mg концентрат за инфузионен разтвор

натализумаб(natalizumab).

IV

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Да се разреди преди инфузия. Да не се разклаща след разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

15 ml

**6. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tysabri 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

натализумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg натализумаб в 1 ml разтвор

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат; динатриев хидрогенфосфат хептахидрат; натриев хлорид полисорбат 80 (E 433) и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

2 предварително напълнени спринцовки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Използвайте две спринцовки 150 mg.

Пълна доза = 300 mg.

Title: A close up of a device

Description automatically generated

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**Да се съхранява в хладилник**. Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналата опаковка, за да се предпази от светлината.

Спринцовките могат да бъдат оставени на стайна температура (до 30°C) до общо 24 часа.

Запишете общото време извън хладилника.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/346/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Tysabri 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТАВА ЗА СПРИНЦОВКИ**

**1. ДРУГО**

Използвайте две спринцовки от 150 mg

Цяла доза = 300 mg

Текст, който трябва да се съдържа върху отлепящата се част:

2 x Tysabri 150 mg SC

Партида

Годен до

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Tysabri 150 mg инжекция

натализумаб(natalizumab).

s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГО**

Б. ЛИСТОВКА

**Листовка: информация за пациента**

**Tysabri 300 mg концентрат за инфузионен разтвор**

натализумаб (natalizumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

Заедно с листовката ще Ви бъде дадена и сигнална карта на пациента. Тя съдържа важна информация по безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Tysabri.

* Запазете тази листовка и сигналната карта на пациента. Може да се наложи да ги прочетете отново. Носете листовката и сигналната карта на пациента в себе си по време на лечението и до шест месеца след последната доза на това лекарство, тъй като нежелани реакции могат да настъпят и след спиране на лечението.
* Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
* Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Tysabri и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Tysabri

3. Как да се прилага Tysabri

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Tysabri

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. **Какво представлява Tysabri и за какво се използва**

Tysabri се използва за лечение на множествена склероза (МС). Съдържа активното вещество натализумаб. То се нарича „моноклонално антитяло“.

МС причинява възпаление на мозъка, което уврежда нервните клетки. Това възпаление настъпва, когато белите кръвни клетки навлезат в мозъка и гръбначния мозък. Това лекарство спира белите кръвни клетки да навлизат в мозъка. По този начин се намалява увреждането на нервите, причинено от МС.

**Симптоми на множествена склероза**

Симптомите на МС могат да варират при различните пациенти и при Вас може да се наблюдават някои или нито един от тях.

**Те може да включват:** проблеми с ходенето, изтръпване на лицето, ръцете и краката; проблеми със зрението; умора; залитане или замаяност; проблеми от страна на червата и пикочния мехур; затруднено мислене и концентрация; депресия; остри и хронични болки; сексуални проблеми; скованост и мускулни спазми.

Когато симптомите се засилят, това се нарича *рецидив* (известен също и като обостряне или пристъп). При появата на рецидив Вие може да усетите симптомите веднага, в рамките на няколко часа или те да прогресират бавно в продължение на няколко дни. Обикновено след това симптомите ще се подобряват постепенно (това се нарича ремисия).

**Как Tysabri може да помогне**

В проучвания това лекарство намалява почти наполовина натрупването на увреждания, причинени от МС, и намалява броя на пристъпите с около две трети. Докато се лекувате с това лекарство може да не забележите никакво подобрение, но то може да действа, като Ви предпазва от влошаване на МС.

1. **Какво трябва да знаете, преди да използвате Tysabri**

Преди да започнете лечението с това лекарство, е важно Вие и Вашият лекар да обсъдите ползата, която се очаква да получите от това лечение, и рисковете, свързани с него.

**Не използвайте Tysabri:**

* ако сте **алергични** към натализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
* ако сте **диагностицирани с ПМЛ** (*прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия*). ПМЛ е рядка инфекция на мозъка.
* ако имате сериозен проблем с **имунната система**. Това може да се дължи на болест (като СПИН) или лекарство, което приемате или сте приемали преди това (вижте по-долу).
* ако приемате **лекарства, които** **влияят на имунната Ви система**, включително определени други лекарства, които се използват за лечение на МС. Тези лекарства не трябва да се приемат заедно с Tysabri.
* ако **имате рак** (с изключение на рак на кожата, известен като *базоцелуларен карцином*).

**Предупреждения и предпазни мерки**

**Трябва да обсъдите с Вашия лекар** дали Tysabri е най-подходящото лечение за Вас. Направете това, преди да започнете да се лекувате с Tysabri и в случай, че сте получавали Tysabri повече от две години.

**Възможна мозъчна инфекция (ПМЛ)**

Някои хора, получавали това лекарство (по-малко от 1 на 100) са развили рядък вид мозъчна инфекция, наречена ПMЛ (*прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия*). ПMЛ може да доведе до тежка инвалидност или смърт.

* Преди започване на лечението **на всички пациенти ще бъдат направени кръвни изследвания**, назначени от лекаря за наличие на инфекция, причинена от вируса на Джон Кънингам. Вирусът на Джон Кънингам е често срещан вирус, който обикновено не Ви разболява. ПМЛ обаче е свързана с увеличаването на броя на вирусите на Джон Кънингам в мозъка. Причината за това увеличаване при някои пациенти, лекувани с Tysabri, не е ясна. Преди и по време на лечението Вашият лекар ще назначава кръвни изследвания, за да проверява дали имате антитела срещу вируса на Джон Кънингам, които са признак, че сте заразени с вирусa на Джон Кънингам.
* Вашият лекар ще назначава **изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)**, което ще се повтаря по време на лечението, за да изключва ПМЛ.
* **Симптомите на ПMЛ** могат да наподобяват рецидив на МС (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“). Можете да се разболеете от ПМЛ до 6 месеца след спиране на лечението с Tysabri.

**Кажете на Вашия лекар** възможно най-скоро, ако забележите, че Вашата МС се влошава, ако забележите нови симптоми, докато се лекувате с Tysabri или до 6 месеца след това.

* **Разговаряйте за лечението си с Вашите близки или с тези, които се грижат за** Вас за това, за което трябва да се внимава (вж. също точка 4, „Възможни нежелани реакции“). Някои симптоми може да са трудни за разпознаване от самите Вас като промени в настроението или поведението, объркване, затруднения в говора и комуникацията. Ако имате някой от тях, **може да се наложат допълнителни изследвания**. Не спирайте да наблюдавате за тези симптоми в рамките на 6 месеца след спиране наTysabri.
* Запазете сигналната карта на пациента, която Ви е предоставена от Вашия лекар. Тя включва тази информация. Покажете я на близките си или на тези, които се грижат за Вас.

**Три неща могат да увеличат риска от развитие на ПМЛ** при употребата наTysabri. Ако имате два или повече от следните рискови фактора, рискът се увеличава доста:

* **Ако имате антитела срещу вируса** на Джон Кънингам в кръвта. Това е признак, че вирусът е в организма Ви. Ще бъдете изследвани преди и по време на лечението с Tysabri.
* **Ако сте лекувани** **дълъго време** с Tysabri, особено ако е повече от две години.
* **Ако приемате лекарство, наречено *имуносупресор***, което намалява активността на имунната Ви система.

**Друго заболяване**, наречено *вирусна гранулоцитна невропатия*, също се причинява от вируса на Джон Кънингам и е възникнало при някои пациенти, получаващи Tysabri. Симптомите на вирусна гранулоцитна невропатия са подобни на симптомите при ПМЛ.

**За пациентите с нисък риск от ПМЛ**: Вашият лекар може да продължи да Ви прави редовно изследвания, за да проверява дали:

* все още нямате антитела срещу вируса на Джон Кънингам в кръвта.
* сте лекувани в продължение на повече от 2 години, все още имате по-ниско ниво на антитела срещу вируса на Джон Кънингам в кръвта си.

**Ако някой се разболее от ПМЛ**

ПЛМ може да се лекува, а лечението с Tysabri ще бъде спряно. Някои хора обаче могат да получат реакция, когато Tysabri се отстрани от организма. Тази реакция (известна като възпалителен синдром при възстановяване на имунитета) може да доведе до влошаване на състоянието Ви, включително влошаване на мозъчната функция.

**Следене за други инфекции**

Някои инфекции, различни от ПМЛ, може също да бъдат сериозни и да бъдат причинени от вируси, бактерии и други причини.

**Незабавно уведомете лекар или медицинска сестра**, ако мислите, че имате инфекция (вижте също точка 4, „*Възможни нежелани реакции*“).

**Промени, засягащи тромбоцитите в кръвта**

Натализумаб може да намали броя на тромбоцитите в кръвта, които отговарят за кръвосъсирването. Това може да доведе до състояние, наречено тромбоцитопения (вижте точка 4), при което кръвта Ви може да не се съсирва достатъчно бързо, за да спре кървенето. Това може да доведе до образуване на синини, както и до други по-сериозни проблеми, като прекомерно кървене. Трябва веднага да кажете на Вашия лекар, ако без причина Ви се появят синини, червени или морави точки по кожата (наречени петехии), ако при порязване на кожата кървенето не спира или кръвта продължава да изтича, при продължително кървене от венците или носа, при наличие на кръв в урината или в изпражненията, или при кръвоизливи в бялата част на очите Ви.

**Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца или юноши под 18 години.

**Други лекарства и Tysabri**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

* **Не трябва** да Ви се прилага това лекарство, ако в момента сте подложени на лечение с лекарства, които засягат **имунната Ви система**, включително определени други лекарства за лечение на Вашата МС.
* Вие няма да може да използватетова лекарство, ако **преди** това имунната Ви система е била засегната по някакъв начин.

**Бременност и кърмене**

* **Не използвайте това лекарство, в случай че сте бременна**, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Трябва веднага да съобщите на Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
* **Не кърмете, ако използватеTysabri**. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали трябва да изберете да спрете да кърмите или да спрете да използвате лекарството.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Рискът за бебето и ползата за майката ще се вземат предвид от лекаря Ви.

**Шофиране и работа с машини**

Замаяността е много честа нежелана реакция. Ако имате замаяност не шофирайте, нито работете с машини.

**Tysabri съдържа натрий**

Всеки флакон от това лекарство съдържа 2,3 mmol (или 52 mg) натрий. След разреждане за приложение този лекарствен продукт съдържа 17,7 mmol (или 406 mg) натрий на доза. Това трябва да се има предвид, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

1. **Как да се прилага Tysabri**

Tysabri интравенозна инфузия ще се прилага от лекар, който има опит в лечението на МС. Вашият лекар може да промени лечението Ви с друго лекарство за МС на лечение с Tysabri, ако няма никакви проблеми, причинени от предходното Ви лечение.

* Вашият лекар ще назначи **кръвни изследвания** за антитела срещу вируса на Джон Кънингам и други възможни проблеми.
* Вашият лекар ще назначи **изследване с ЯМР**, което ще се повтаря в хода на лечението.
* **За да преминете от лечение с някои лекарства за МС** към лечение с Tysabri, Вашият лекар може да Ви посъветва да изчакате известно време, за да е сигурно, че по-голямата част от предишното лекарство е напуснало организма Ви.
* За възрастни препоръчителната доза е 300 mg, приложена веднъж на всеки 4 седмици.
* Tysabri трябва да бъде разреден преди да Ви бъде приложен. Той се прилага под формата на капкова интравенозна инфузия, обикновено в ръката. Това трае около един час.
* Информация за медицински специалисти за начина на приготвяне и приложение на лекарството е приложена в края на тази листовка.

**Ако спрете да използвате Tysabri**

Редовното прилагане на Tysabri е важно особено през първите няколко месеца от лечението. Важно е да използвате лекарството толкова дълго, колкото Вашият лекар реши, че е от полза за Вас. При пациентите, които са получили една или две дози Tysabri и след това са имали пауза в лечението от три или повече месеца, има по-голяма вероятност от поява на алергична реакция при възобновяване на лечението.

**Следене за алергични реакции**

Някои пациенти са имали алергична реакция към това лекарство. Вашият лекар може да следи за поява на алергични реакции по време на инфузията и в продължение на 1 час след това. Вижте също точка 4, „*Възможни нежелани реакции*“.

**Ако сте пропуснали приложение на Tysabri**

Ако сте пропуснали приложение на обичайната доза Tysabri, уредете с Вашия лекар да Ви бъде приложена възможно най-скоро. След това продължете приложението на Вашата доза Tysabri на всеки 4 седмици.

**Tysabri винаги ли ще действа?**

При някои пациенти, получаващи Tysabri, естествените защити на организма може да попречат на лекарството да действа добре с течение на времето, тъй като организмът изгражда антитела към лекарството. Вашият лекар може да реши дали това лекарство не действа правилно при Вас чрез кръвни изследвания и ще спре лечението, ако е необходимо.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Tysabri, попитайте Вашия лекар. Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

1. **Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Говорете веднага с Вашия лекар или медицинска сестра**, ако забележите някои от следните

**Признаци за инфекция на мозъка**

* промени в личността и поведението, като например объркване, делир или загуба на съзнание
* гърчове (припадъци)
* главоболие
* гадене/повръщане
* схващане на врата
* прекомерна чувствителност към ярка светлина
* треска
* обрив (където и да е по тялото).

Тези симптоми може да са причинени от инфекция на мозъка (*енцефалит или ПМЛ*) или на неговата обвивка (*менингит*).

**Признаци на други сериозни инфекции**

* необяснима треска
* тежка диария
* задух
* продължителна замаяност
* главоболие
* загуба на тегло
* апатия
* нарушено зрение
* болка или зачервяване на окото (очите)

**Признаци на алергична реакция**

* сърбящ обрив (копривна треска)
* оток на лицето, устните или езика
* затруднено дишане
* гръдна болка или дискомфорт
* повишаване или понижаване на кръвното налягане (Вашият лекар или медицинска сестра ще регистрират това, ако контролират кръвното Ви налягане).

Това са най-често срещаните по време на или малко след инфузията.

**Признаци на възможен чернодробен проблем:**

* пожълтяване на кожата или бялото на очите
* необичайно потъмняване на урината.
* резултати от кръвни изследвания, показващи нарушена чернодробна функция

**Незабавно разговаряйте с Вашия лекар или медицинска сестра**, ако изпитате някоя от нежеланите реакции, изброени по-горе, или ако смятате, че имате инфекция. **Покажете Вашата сигнална карта на пациента** и тази листовка на лекаря или сестрата, който/която Ви лекува, а не само на Вашия невролог.

**Други нежелани реакции**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

* инфекция на пикочните пътища
* възпалено гърло и хрема или запушен нос
* главоболие
* замаяност
* гадене
* ставна болка
* умора
* замаяност, гадене, сърбеж и втрисане по време или малко след инфузията

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

* анемия (намаляване на броя на червените кръвни клетки, което може да доведе до бледност на кожата и може да Ви накара да чувствате задух или липса на енергия)
* алергия (*свръхчувствителност*)
* треперене
* сърбящ обрив (*копривна треска*)
* повръщане
* повишена температура
* задух (*диспнея*)
* зачервявания по лицето или тялото
* херписни инфекции
* дискомфорт около мястото на инфузията. Може да имате синини, зачервяване, болка, сърбеж или подуване

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

* тежка алергия (*анафилактична реакция*)
* прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)
* възпалителен процес след прекратяване на употребата на лекарствения продукт
* оток на лицето
* увеличение на броя на белите кръвни клетки (*еозинофилия*)
* намаление на броя на тромбоцитите в кръвта
* лесно образуване на синини (пурпура)

**Редки** (може да засегне до 1 на 1000 души)

* херпесна инфекция на окото
* тежка анемия (намаляване на броя на червените кръвни клетки, което може да доведе до бледност на кожата и може да Ви накара да чувствате задух или липса на енергия)
* тежък оток под кожата
* високи нива на билирубин в кръвта (*хипербилирубинемия*), което може да причини симптоми като пожълтяване на очите и кожата, треска и умора

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

* необичайни инфекции (така наречените „*опортюнистични инфекции*“)
* увреждане на черния дроб

**Говорете възможно най-скоро с Вашия лекар**, ако мислите, че имате инфекция.

Вие можете да намерите тази информация и в сигналната карта на пациента, дадена Ви от Вашия лекар.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

1. **Как да съхранявате Tysabri**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

**Неотворен флакон:**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**Разреден разтвор:**

Да се употреби веднага след разреждане. Ако не се употреби веднага, разреденият разтвор трябва да се съхранява при 2°C – 8°C и да се приложи в рамките на 24 часа след разреждане.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици в течността и/или промяна в цвета.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Tysabri**

Активно вещество: натализумаб. Концентратът във всеки 15 ml флакон съдържа 300 mg натализумаб (20 mg на ml). След разреждане инфузионният разтвор съдържа приблизително 2,6 mg на ml натализумаб.

Други съставки:

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

Натриев хлорид (вижте точка 2 „Tysabri съдържа натрий“)

Полисорбат 80 (E 433)

Вода за инжекции

**Как изглежда Tysabri** **и какво съдържа опаковката**

Tysabri е бистър, безцветен до леко опалесцентен разтвор.

Всяка кутия съдържа един стъклен флакон.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +32 2 219 12 18 | **Lietuva**  Biogen Lithuania UAB  Tel: +370 5 259 6176 |
| **България**  ТП ЕВОФАРМА  Teл.: +359 2 962 12 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +352 2 219 12 18 |
| **Česká republika**  Biogen (Czech Republic) s.r.o.  Tel: +420 255 706 200 | **Magyarország**  Biogen Hungary Kft.  Tel.: +36 (1) 899 9883 |
| **Danmark**  Biogen (Denmark) A/S  Tlf.: +45 77 41 57 57 | **Malta**  Pharma MT limited  Tel: +356 213 37008/9 |
| **Deutschland**  Biogen GmbH  Tel: +49 (0) 89 99 6170 | **Nederland**  Biogen Netherlands B.V.  Tel: +31 20 542 2000 |
| **Eesti**  Biogen Estonia OÜ  Tel: +372 618 9551 | **Norge**  Biogen Norway AS  Tlf: +47 23 40 01 00 |
| **Ελλάδα**  Genesis Pharma SA  Τηλ: +30 210 8771500 | **Österreich**  Biogen Austria GmbH  Tel: +43 1 484 46 13 |
| **España**  Biogen Spain SL  Tel: +34 91 310 7110 | **Polska**  Biogen Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 351 51 00 |
| **France**  Biogen France SAS  Tél: +33 (0)1 41 37 95 95 | **Portugal**  Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda  Tel: +351 21 318 8450 |
| **Hrvatska**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +358 (0) 1 775 73 22 | **România**  Johnson & Johnson Romania S.R.L.  Tel: +40 21 207 18 00 |
| **Ireland**  Biogen Idec (Ireland) Ltd.  Tel: +353 (0)1 463 7799 | **Slovenija**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 511 02 90 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Biogen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 323 340 08 |
| **Italia**  Biogen Italia s.r.l.  Tel: +39 02 584 9901 | **Suomi/Finland**  Biogen Finland Oy  Puh/Tel: +358 207 401 200 |
| **Κύπρος**  Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  Τηλ: +357 22 76 57 15 | **Sverige**  Biogen Sweden AB  Tel: +46 8 594 113 60 |
| **Latvija**  Biogen Latvia SIA  Tel: +371 68 688 158 |  |

**Дата на последно преразглеждане на листовката:**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

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

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

1. Всеки флакон Tysabri трябва да се огледа за налични частици преди разреждане и употреба. Флаконът не трябва да се използва, ако се виждат частици и/или течността във флакона не е безцветна, бистра до леко опалесцентна.

2. Да се използва асептична техника при приготвяне на лекарството. Махнете капачката на флакона. Въведете иглата на спринцовката във флакона през центъра на гумената запушалка и изтеглете 15 ml от концентрата за инфузионен разтвор.

3. Прибавете 15 ml концентрат за инфузионен разтвор към 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9) инжекционен разтвор. Внимателно обръщайте флакона до пълното смесване на разтвора. Да не се разклаща.

4. Tysabri не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разредители.

5. Огледайте разредения лекарствен продукт за налични частици или промяна в цвета преди приложение. Не трябва да се използва, ако цветът е променен или има видими частици.

6. Разреденият лекарствен продукт трябва да се използва възможно най-скоро и до 24 часа от разреждането му. Ако разреденият лекарствен продукт е съхраняван при 2˚C до 8˚C (да не се замразява), трябва да се остави да се затопли до стайна температура преди инфузия.

7. Разреденият разтвор трябва да се приложи интравенозно в продължение на 1 час, при скорост на инфузията приблизително 2 ml в минута.

8. След завършване на инфузията, промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9) инжекционен разтвор.

9. Всеки флакон е само за еднократна употреба.

10. За да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, името на продукта (Tysabri) и партидният номер на приемания продукт трябва да са ясно записани.

11. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**Листовка: информация за пациента**

**Tysabri 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

Натализумаб (natalizumab).

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използватетова лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

Заедно с листовката ще Ви бъде дадена и сигнална карта на пациента и, в случай на самостоятелно прилагане или прилагане от обгрижващо лице, Контролен списък с действия преди прилагане. Те съдържат важна информация по безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Tysabri.

* Запазете тази листовка и сигналната карта на пациента. Може да се наложи да ги прочетете отново. Носете листовката и сигналната карта на пациента в себе си по време на лечението и до шест месеца след последната доза на този лекарствен продукт, тъй като нежелани реакции могат да настъпят и след спиране на лечението. Ако Вие или обгрижващото Ви лице прилагате лекарството, преглеждайте Контролния списък с действия преди прилагане преди всяка доза.
* Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
* Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
* Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Tysabri и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tysabri

3. Как да използвате Tysabri

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Tysabri

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. **Какво представлява Tysabri и за какво се използва**

Tysabri се използва за лечение на множествена склероза (МС). Съдържа активното вещество натализумаб. Той се нарича „*моноклонално антитяло*“.

МС причинява възпаление на мозъка, което уврежда нервните клетки. Това възпаление настъпва, когато белите кръвни телца навлезнат в мозъка и гръбначния мозък. Това лекарство спира белите кръвни телца да навлизат в мозъка. По този начин намалява неврологичното увреждане, причинено от МС.

**Симптоми на множествена склероза**

Симптомите на МС могат да варират при различните пациенти и при Вас може да се наблюдават някои или нито един от тях.

**Те може да включват:** проблеми с ходенето, изтръпване на лицето, ръцете и краката; проблеми със зрението; умора; залитане или замаяност; проблеми от страна на червата и пикочния мехур; затруднено мислене и концентрация; депресия; остри и хронични болки; сексуални проблеми; скованост и мускулни спазми.

Когато симптомите се засилят, това се нарича *рецидив* (известен също и като обостряне или пристъп). При появата на рецидив Вие може да усетите симптомите веднага, в рамките на няколко часа или те да прогресират бавно в продължение на няколко дни. Обикновено след това симптомите ще се подобряват постепенно (това се нарича *ремисия*).

**Как Tysabri може да помогне**

В проучвания това лекарство намалява почти наполовина натрупването на увреждания, причинени от МС, и намалява броя на пристъпите с около две трети. Докато се лекувате с това лекарство може да не забележите никакво подобрение, но то може да действа, като Ви предпазва от влошаване на МС.

1. **Какво трябва да знаете, преди да използвате Tysabri**

Преди да започнете лечението с това лекарство, е важно Вие и Вашият лекар да обсъдите ползата, която се очаква да получите от това лечение, и рисковете, свързани с него.

**Не използвайте Tysabri:**

* ако сте **алергични** към натализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
* ако сте **диагностицирани с ПМЛ** (*прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия*). ПМЛ е рядка инфекция на мозъка.
* ако имате сериозен проблем с **имунната си система.** Това може да е заради заболяване (като СПИН) или лекарство, което приемате или сте приемали преди това (вижте по-долу).
* ако приемате **лекарства, които** **влияят на имунната Ви система**, включително определени други лекарства, които се използват за лечение на МС. Тези лекарства не трябва да се приемат заедно с Tysabri.
* ако **имате рак** (с изключение на рак на кожата, известен като *базоцелуларен карцином*).

**Предупреждения и предпазни мерки**

**Трябва да обсъдите с Вашия лекар** дали Tysabri е най-подходящото лечение за Вас. Направете това, преди да започнете да приемата Tysabri и в случаите, в които сте приемали Tysabri повече от две години.

**Водене на записи**

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вашият лекар или фармацевт трябва да записва името и партидния номера на дадения Ви продукт във Вашето пациентско досие. Вие също може да записвате тези данни, в случай че в бъдеще Ви бъде поискана тази информация.

**Възможна мозъчна инфекция (ПМЛ)**

Някои хора, приемащи това лекарство (по-малко от 1 на 100) имат рядка мозъчна инфекция, наречена ПMЛ (*прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия*). ПMЛ може да доведе до тежка инвалидност или смърт.

* Преди започване на лечението **на всички пациенти ще бъдат направени кръвни изследвания**, назначени от лекаря за инфекция, причинена от вируса на John Cunningham (JC). JC вирусът е често срещан вирус, който обикновено не ви разболява. ПМЛ обаче е свързана с увеличаването JC вируса в мозъка. Причината за това увеличаване при някои пациенти, лекувани с Tysabri, не е ясна. Преди и по време на лечението Вашият лекар ще назначава кръвни изследвания, за да проверява дали имате антитела на JC вируса, които са признак, че сте заразени с JC вирусa.
* Вашият лекар ще назначава **сканиране с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)**, който ще се повтаря по време на лечението, за да изключва ПМЛ.
* **Симптомите на ПMЛ** могат да наподобяват рецидив на МС (вж. точка 4, „*Възможни нежелани реакции*“). Можете да се разболеете от ПМЛ до 6 месеца след спиране на лечението с Tysabri.

**Кажете на Вашия лекар** възможно най-скоро, ако забалежите, че Вашата МС се влошава, ако забележите нови симптоми, докато се лекувате с Tysabri или до 6 месеца след това.

* **Разговаряйте за лечението си с Вашите близки или с тези, които се грижат за Вас** за това, за което трябва да внимавате (вж. също точка 4, „*Възможни нежелани реакции*“). Някои симптоми може да са трудни за разпознаване от самите Вас като промени в настроението или поведението, объркване, затруднения в говора и комуникацията. Ако имате някой от тях, **може да се наложат допълнителни изследвания**. Не спирайте да наблюдавате за симптоми в рамките на 6 месеца след спиране на Tysabri.
* Запазете сигналната карта на пациента, която Ви е предоставена от Вашия лекар. Тя включва тази информация. Покажете я на близките си или на тези, които се грижат за Вас.
* Ако Вие или обгрижващото Ви лице прилагате лекарството, преглеждайте Контролния списък с действия преди прилагане **преди всяка доза**.

**Три неща могат да увеличат риска от ПМЛ** при Tysabri. Ако имате два или повече от следните рискови фактора, рискът е доста увеличен:

* **Ако имате антитела на JC вируса** в кръвта. Това е признак, че вирусът е в тялото Ви. Ще бъдете изследвани преди и по време на лечението с Tysabri.
* **Ако сте лекувани** **за дълъг период** с Tysabri, особено ако е повече от две години.
* **Ако приемате лекарство, наречено *имуносупресор***, което намалява активността на имунната Ви система.

**Друго заболяване**, наречено JCV ГЦН (*JC вирусна гранулоцитна невропатия*), също се причинява от JC вируса и е възникнало при някои пациенти, приемащи това лекарство. Симптомите на JCV ГЦН са подобни на симптомите на ПМЛ.

**За пациентите с нисък риск от ПМЛ**: Вашият лекар може да продължи да Ви прави редовно изследвания, за да проверява дали:

* все още нямате антитела срещу JC вируса в кръвта.
* сте лекувани в продължение на повече от 2 години, имате по-ниско ниво на антитела на JC вируса в кръвта си.

**Ако някой се разболее от ПМЛ**

ПЛМ може да се лекува, а лечението с Tysabri ще бъде спряно. Някои хора обаче **получават реакция**, когато Tysabri се отстрани от организма. Тази реакция (известна като **IRIS**, или *възпалителен синдром при възстановяване на имунитета*) може да доведе до влошаване на състоянието Ви, включително влошаване на мозъчната функция.

**Следене за други инфекции**

Някои инфекции, различни от ПМЛ, може също да бъдат сериозни и да бъдат причинени от вируси, бактерии и други причини.

**Незабавно уведомете лекар или медицинска сестра**, ако мислите, че имате инфекция (вж. също точка 4, „*Възможни нежелани реакции*“).

**Промени, засягащи тромбоцитите в кръвта**

Натализумаб може да намали броя на тромбоцитите в кръвта, които отговарят за кръвосъсирването. Това може да доведе до състояние, наречено тромбоцитопения (вижте точка 4), при което кръвта Ви може да не се съсирва достатъчно бързо, за да спре кървенето. Това може да доведе до образуване на синини, както и до други по-сериозни проблеми, като прекомерно кървене. Трябва веднага да кажете на Вашия лекар, ако без причина Ви се появят синини, червени или морави точки по кожата (наречени петехии), ако при порязване на кожата кървенето не спира или кръвта продължава да изтича, при продължително кървене от венците или носа, при наличие на кръв в урината или в изпражненията, или при кръвоизливи в бялата част на очите Ви.

**Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца или юноши под 18 години.

**Други лекарства и Tysabri**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

* **Не трябва** **да използвате това лекарство**, ако в момента сте подложени на лечение с лекарства, които засягат **имунната Ви система**, включително определени други лекарства за лечение на Вашата МС.
* Вие няма да може да използвате това лекарство, ако **преди това** сте приемали лекарства, които засягат имунната Ви система.

**Бременност и кърмене**

* **Не използвайте това лекарство, в случай че сте бременна**, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Трябва веднага да съобщите на Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
* **Не кърмете, ако използвате Tysabri**. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали трябва да изберете да спрете да кърмите, или да спрете да използвате лекарството.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Рискът за бебето и ползата за майката ще се вземат предвид от лекаря Ви.

**Шофиране и работа с машини**

Замаяността е много честа нежелана реакция. Ако сте засегнати, не шофирайте, нито работете с машини.

**Tysabri съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 300 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

1. **Как да използвате Tysabri**

Инжекциите Tysabri ще Ви се предпишат от лекар, който има опит в лечението на МС. Вашият лекар може да промени лечението Ви от друго лекарство на Tysabri, ако няма признаци за проблеми, причинени от предходното Ви лечение.

* Вашият лекар ще назначи **кръвни изследвания** за антитела срещу JC вируса и други възможни проблеми.
* Вашият лекар ще назначи **сканиране с ЯМР**, което ще се повтаря в хода на лечението.
* **За да преминете от лечение с някои лекарства за МС** към лечение с Tysabri, Вашият лекар може да Ви посъветва да изчакате известно време, за да е сигурно, че по-голямата част от предишното лекарство е напуснало организма Ви.
* Ако състоянието Ви позволява, Вашият лекар може да обсъди с Вас възможността да поставяте инжекциите извън клиниката (например у дома). Тези инжекции може да се поставят от медицински специалист, от Вас или от обгрижващото Ви лица при условие че отговаряте на определени критерии**. Все пак ще трябва да посещавате клиниката или болницата за прегледи, включително за редовни кръвни изследвания и ЯМР.**
* Ако Вашият лекар прецени, че сте подходящи за самостоятелно прилагане (или за прилагане от обгрижващото Ви лице), медицински специалист ще Ви наблюдава при прилагането на първите две дози (по 2 инжекции всяка).
* Вашият медицински специалист ще даде на Вас или на обгрижващото Ви лице подробни указания и ще Ви покаже как да приготвите и инжектирате лекарството, преди да използвате спринцовките за първи път.
* Ако Вашият лекар реши, че сте подходящи за самостоятелно прилагане или прилагане от обгрижващо лице, непременно прочитайте Сигналната карта на пациента, за да прегледате списъка на симптомите на ПМЛ, и преглеждайте Контролния списък с действия преди прилагане **преди всяка доза**. Ако се появят или влошат някакви симптоми, не прилагайте дозата и незабавно се свържете с Вашия лекар.
* За възрастни препоръчителната доза е 300 mg, приложена веднъж на всеки 4 седмици.
* Всяка доза се състои от **две инжекции**, прилагани под кожата в областта на бедрата, корема (най-малко на 6 сантиметра от пъпа) или задната част на ръката (само ако инжекцията се поставя от медицински специалист или обгрижващо лице). Това отнема до 30 минути.
* Информация относно подготовката и начина на инжектиране на лекарството е приложена в края на тази листовка.

**Ако спрете да използвате Tysabri**

Редовното прилагане на това лекарство е важно особено през първите няколко месеца от лечението. Важно е да използвате лекарството толкова дълго, колкото Вашият лекар реши, че е от полза за Вас. **Не спирайте употребата на лекарството без съвет от лекаря.** При пациентите, които са получили една или две дози Tysabri и след това са имали пауза в лечението от 3 или повече месеца, има по-голяма вероятност от поява на алергична реакция при възобновяване на лечението.

**Следене за алергични реакции**

Някои пациенти имат алергична реакция към това лекарство. Вашият лекар може да следи за алергични реакции по време на инжектиранията и в продължение на 1 час след това. При самостоятелно прилагане или прилагане от обгрижващо лице, ако получите алергична реакции, спрете инжекцията и незабавно потърсете медицинска помощ. Вижте също точка 4, „*Възможни нежелани реакции*“.

**Ако сте пропуснали приложение на Tysabri**

Ако сте пропуснали приложение на обичайната доза Tysabri, уредете с Вашия лекар да Ви бъде приложена възможно най-скоро. След това продължете приложението на Вашата доза Tysabri на всеки 4 седмици.

За да се приложи пълната доза, трябва да се използват две спринцовки. Важно е да се използват **и двете спринцовки,** като се следва предписаната схема на прилагане. Ако Вие или обгрижващото Ви лице прилагате инжекциите и сте пропуснали доза или сте инжектирали само една спринцовка, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро за съвет.

**Tysabri винаги ли ще действа?**

При някои пациенти, получаващи Tysabri, естествените защити на организма може да попречат на лекарството да действа правилно с течение на времето, тъй като организмът изгражда антитела към лекарството. Вашият лекар може да реши дали това лекарство не действа правилно при Вас чрез кръвни изследвания и ще спре лечението, ако е необходимо.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Tysabri, попитайте Вашия лекар. Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

На етикета на инжекцията „подкожно“ е означено като „s.c“.

1. **Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Говорете веднага с Вашия лекар или медицинска сестра**, ако забележите някои от следните

**Признаци за инфекция на мозъка**

* промени в личността и поведението, като например объркване, делир или загуба на съзнание
* гърчове (припадъци)
* главоболие
* гадене/повръщане
* схващане на врата
* прекомерна чувствителност към ярка светлина
* треска
* обрив (където и да е по тялото).

Тези симптоми може да са причинени от инфекция на мозъка (*енцефалит или ПМЛ*) или на неговата обвивка (*менингит*).

**Признаци на други сериозни инфекции**

* необяснима треска
* тежка диария
* задух
* продължителна замаяност
* главоболие
* загуба на тегло
* апатия
* нарушено зрение
* болка или зачервяване на окото (очите)

**Признаци на алергична реакция**

* сърбящ обрив (*копривна треска*)
* оток на лицето, устните или езика
* затруднено дишане
* гръдна болка или дискомфорт
* повишаване или понижаване на кръвното налягане (Вашият лекар или медицинска сестра ще регистрират това, ако контролират кръвното Ви налягане).

Това са най-често срещаните по време на или малко след инжектиране.

**Признаци на възможен чернодробен проблем:**

* пожълтяване на кожата или бялото на очите
* необичайно потъмняване на урината.
* Изследване за абнормална чернодробна функция

**Незабавно разговаряйте с Вашия лекар или медицинска сестра**, ако изпитате някоя от нежеланите странични реакции, изброени по-горе, или ако мислите, че имате инфекция. **Покажете Вашата сигнална карта на пациент** и тази листовка на лекаря или сестрата, който/която Ви лекува, а не само на Вашия невролог.

**Други нежелани странични реакции**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

* инфекция на пикочните пътища
* възпалено гърло и хрема или запушен нос
* главоболие
* замаяност
* гадене
* ставна болка
* умора

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

* Анемия (намаляване на броя на червените кръвни клетки, което може да доведе до бледност на кожата и може да Ви накара да чувствате задух или липса на енергия)
* алергия (*свръхчувствителност*)
* треперене
* сърбящ обрив (*копривна треска*)
* гадене
* температура
* задух (диспнея)
* зачервявания по лицето или тялото
* херписни инфекции
* Дискомфорт около мястото на инжектиране. Може да имате болка, синини, зачервяване, сърбеж или подуване

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

* тежка алергия (*анафилактична реакция*)
* прогресивна мултигокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)
* възпалително разстройство след прекратяване на употребата на лекарствения продукт
* оток на лицето
* увеличение на броя на белите кръвни телца (*еозинофилия*)
* намаление на броя на тромбоцитите в кръвта
* лесно образуване на синини (пурпура)

**Редки** (може да засегне до 1 на 1 000 души)

* херпесна инфекция в окото
* тежка анемия (намаляване на броя на червените кръвни клетки, което може да доведе до бледност на кожата и може да Ви накара да чувствате задух или липса на енергия)
* тежък оток под кожата
* високи нива на билирубин в кръвта (*хипербилирубинемия*), което може да причини симптоми като пожълтяване на очите и кожата, треска и умора

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

* необичайни инфекции на мозъка и очите
* увреждане на черния дроб

**Говорете възможно най-скоро с Вашия лекар**, ако мислите, че имате инфекция.

Вие можете да намерите тази информация и в сигналната карта на пациента, дадена Ви от Вашия лекар.

**Съобщаване на нежелани реакции**

**Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

1. **Как да съхранявате Tysabri**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C ‑ 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовките в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Предварително напълнените спринцовки могат да се съхраняват на стайна температура (до 30oC) за комбиниран период от максимум 24 часа, включително времето за достигане до стайна температура преди приложение. Спринцовките могат повторно да се съхраняват в хладилника и да се използват преди изтичане на срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Датата и часът на изваждане на опаковката от хладилника трябва да бъдат отбелязани върху картонената опаковка. Изхвърлете спринцовките, ако са оставени извън хладилника за повече от 24 часа. Не използвайте външни източници на топлина като гореща вода за затопляне на предварително напълнените спринцовки.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици в течността и/или ако течността в спринцовката е с променен цвят.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Tysabri**

Активно вещество: натализумаб.

Всяка предварително напълнена спинцовка от 1 ml съдържа 150 mg натализумаб.

Други съставки:

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

Натриев хлорид (вижте точка 2 „Tysabri съдържа натрий“)

Полисорбат 80 (E 433)

Вода за инжекции

**Как изглежда Tysabri** **и какво съдържа опаковката**

Tysabri е безцветен до бледо жълт, леко опалесцентна до опалесцентна течност.

Всяка картонена кутия съдържа две спринцовки.

Tysabri се предлага в опаковки, съдържащи 2 предварително напълнени спринцовки.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +32 2 219 12 18 | **Lietuva**  Biogen Lithuania UAB  Tel: +370 5 259 6176 |
| **България**  ТП ЕВОФАРМА  Teл.: +359 2 962 12 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +352 2 219 12 18 |
| **Česká republika**  Biogen (Czech Republic) s.r.o.  Tel: +420 255 706 200 | **Magyarország**  Biogen Hungary Kft.  Tel.: +36 (1) 899 9883 |
| **Danmark**  Biogen (Denmark) A/S  Tlf.: +45 77 41 57 57 | **Malta**  Pharma MT limited  Tel: +356 213 37008/9 |
| **Deutschland**  Biogen GmbH  Tel: +49 (0) 89 99 6170 | **Nederland**  Biogen Netherlands B.V.  Tel: +31 20 542 2000 |
| **Eesti**  Biogen Estonia OÜ  Tel: +372 618 9551 | **Norge**  Biogen Norway AS  Tlf: +47 23 40 01 00 |
| **Ελλάδα**  Genesis Pharma SA  Τηλ: +30 210 8771500 | **Österreich**  Biogen Austria GmbH  Tel: +43 1 484 46 13 |
| **España**  Biogen Spain SL  Tel: +34 91 310 7110 | **Polska**  Biogen Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 351 51 00 |
| **France**  Biogen France SAS  Tél: +33 (0)1 41 37 95 95 | **Portugal**  Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda  Tel: +351 21 318 8450 |
| **Hrvatska**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +358 (0) 1 775 73 22 | **România**  Johnson & Johnson Romania S.R.L.  Tel: +40 21 207 18 00 |
| **Ireland**  Biogen Idec (Ireland) Ltd.  Tel: +353 (0)1 463 7799 | **Slovenija**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 511 02 90 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Biogen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 323 340 08 |
| **Italia**  Biogen Italia s.r.l.  Tel: +39 02 584 9901 | **Suomi/Finland**  Biogen Finland Oy  Puh/Tel: +358 207 401 200 |
| **Κύπρος**  Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  Τηλ: +357 22 76 57 15 | **Sverige**  Biogen Sweden AB  Tel: +46 8 594 113 60 |
| **Latvija**  Biogen Latvia SIA  Tel: +371 68 688 158 |  |

**Дата на последно преразглеждане на листовката:**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

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

**УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**Tysabri 150 mg**

**инжекционен разтвор**

**натализумаб (natalizumab)**

**инжекция за подкожно приложение**

**Пълна доза = Две предварително напълнени спринцовки**

В тези „Указания за употреба“ се съдържа информация за начина на инжектиране с предварително напълнената спринцовка Tysabri.

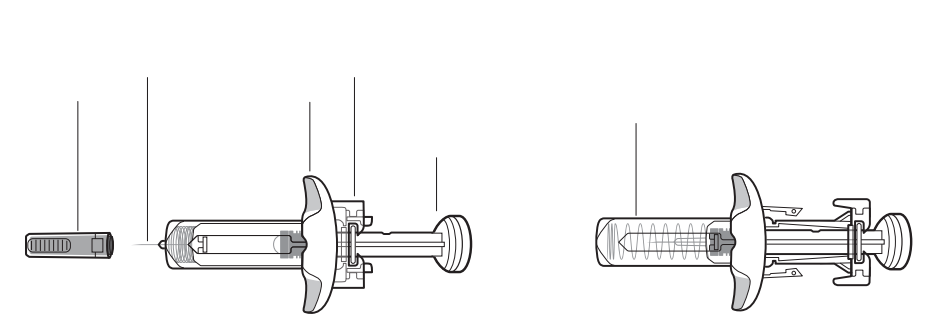
Прочетете тези „Указания за употреба“ преди да започнете да използвате предварително напълнената спринцовка Tysabri (наричана в тези указания „спринцовка“) и всеки път, когато получавате нови спринцовки. В тях може да се съдържа нова информация.

Тази информация не замества разговора с Вашия медицински специалист за Вашето заболяване или лечение.

**Части на изделието Tysabri**

Не сваляйте държача. Държачът ще Ви позволи да държите стабилно спринцовката в процеса на инжектирането.

**Преди употреба**



Място за хващане

Предпазител на иглата

Капачка на иглата

**След употреба**

Бутало

Когато спринцовката се изпразни и буталото се освободи, предпазителят на иглата ще покрие цялата игла.

Игла

**Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате Tysabri**

Tysabri се предоставя в предварително напълнена спринцовка (в тези указания наричана „спринцовка“). Всяка картонена опаковка с Tysabri съдържа две спринцовки. Вие трябва да използвате и двете спринцовки 30 минути една след друга, за да приложите пълната си доза.

* В случай на самостоятелно прилагане или прилагане от обгрижващо лице Вашият медицински специалист трябва да Ви покаже как се приготвят и използват спринцовките преди първата употреба. Ако Вие или обгрижващото Ви лице прилагате инжекциите и сте пропуснали една доза или сте инжектирали само едната спринцовка, обадете се на Вашия фармацевт или лекуващ лекар.
* Спринцовките са само за подкожно инжектиране (инжектирайте директно в мастния слой под кожата).
* Всяка спринцовка може да се използва само веднъж (еднократна употреба). Те не могат да се използват повторно.
* Не споделяйте Вашите спринцовки с други хора, дори и тяхното заболяване да е същото като Вашето. Може да им предадете инфекция или те да Ви предадат инфекция.

**Бележка за медицинските специалисти:**

Пациентите трябва да бъдат **наблюдавани по време на подкожните инжекции и в продължение на 1 час след това** за признаци и симптоми на реакции, свързани с инжекцията, включително свръхчувствителност. **След първите шест дози Tysabri,** независимо от пътя на въвеждане, пациентите трябва да бъдат наблюдавани след подкожното инжектиране според клиничната преценка.

**Съхранение на Tysabri**

* Спринцовките и всички лекарства трябва да се съхраняват на място, недостъпно за деца.
* Съхранявайте спринцовките в хладилник (от 2 °C до 8 °C).
* **Ако се налага, спринцовките може да се съхраняват на стайна температура (до 30 °C) за общо 24 часа максимум. Ако спринцовките са престояли извън хладилника повече от 24 часа, не ги използвайте.**
* Съхранявайте спринцовките в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.
* Спринцовките не трябва да се замразяват и да се излагат на температури над 30 °C.
* Спринцовките могат да се върнат обратно в хладилника и да се използват преди изтичане на срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка.

**Подготовка за инжектиране на Tysabri:**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Съберете необходимите консумативи.**  * Съберете необходимите консумативи и ги поставете върху чиста, равна повърхност на добре осветено място. | Марля  Контейнер за изхвърляне на остри предмети  Лепенка  Тампон със спирт |
| 1. **Извадете 2 спринцовки от хладилника и изчакайте 30 минути.**  * Извадете картонената кутия, **съдържаща ДВЕ спринцовки,** от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура (до 30 °C) за най-малко 30 минути. | **УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**  **30 мин** |
| **Не** използвайте външни източници на топлина, например гореща вода, за да затоплите спринцовките. |
| 1. **Измийте и подсушете ръцете си.**  * Измийте добре ръцете си със сапун и вода След това ги подсушете. | A drawing of a person washing their hands  Description automatically generated |
| 1. **Проверете спринцовките.** 2. Проверете датата на изтичане на срока на годност и на двете спринцовки (стъпка a). | A diagram of a device  Description automatically generated  LOT ABC0000  EXP YYYY-MM  LOT ABC0000  EXP YYYY-MM  LOT ABC0000  EXP YYYY-MM |
| **Не** използвайте спринцовката, ако срокът на годност е изтекъл. |
| **б.** Проверете спринцовките, за да се уверите, че не са повредени или спукани (стъпка б). |
| **Не** използвайте спринцовката, ако е повредена или спукана. |
| **в.** Проверете дали лекарството и в двете спринцовки е без-цветно до бледо жълто, бистро до леко опалесцентно (перлено) и без видими частици (стъпка в). |
| **Не** използвайте спринцовката, ако в течността има видими частици.  **Не** използвайте спринцовката, ако преди това е била изпускана. Уведомете Вашия медицински специалист, ако имате някой от тези проблеми със спринцовките. |
| Може да забележите мехурчета в лекарството. Това е нормално.  **Бележка:** Видът на лекарството може да се промени след като се извади от хладилника. Това е нормално. |
| 1. **Изберете първото място на инжектиране.**   **a.** Използвайте само следните места на инжектиране:  **- Корем** (най-малко 6 сантиметра от пъпа)  **- Предната част на бедрото**  **- Горната част на ръката** (само при прилагане от обгрижващото лице)  **б. Не** инжектирайте в участък от тялото, където кожата е болезнена, зачервена, инфектирана, насинена или с белези.  **в.** Променяйте (редувайте) местата на инжектиране между инжекциите. | **= Обгрижващо**  **лице**  **= Самоинжектиране** |
| 1. **Почистете първото място на инжектиране.**   **a.** Избършете кожата с тампон със спирт.  **б.** Оставете мястото на инжектиране да изсъхне на въздуха преди да инжектирате дозата. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |
| **Не** докосвайте, не вейте и не духайте върху почистения участък. |

**Инжектиране с първата спринцовка**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Свалете капачката на иглата.**   **a.** Хванете цилиндъра на спринцовката с едната ръка с насочена нагоре игла.  **б.** С другата си ръка хванете здраво капачката на иглата и я издърпайте директно от иглата.  **в.** Изхвърлете капачката на иглата веднага след като я свалите.    **Бележка:** може да забележите капка течност на върха на иглата. Това е нормално. | A close-up of a needle  Description automatically generated |
| * **Не** докосвайте иглата и не поставяйте обратно капачката. Може да се убодете. * **Не** изтегляйте буталото. |
| 1. **Въведете иглата в първото място на инжектиране.**   **a.** Захванете кожата около почистеното място на инжектиране.  **б.** С другата си ръка хванете спринцовката като молив и с бързо, рязко движение въведете иглата под ъгъл от 45 до 90 градуса, докато тя влезе изцяло под кожата. | **OK**  **45°**  **90°** |
| 1. **Поставете първата инжекция.**   **a.** След като иглата вече е в кожата, отпуснете захванатата кожа.  **б.** Бавно натиснете буталото докрай, за да инжектирате цялото количество на лекарството. | бутало |
| Уверете се, че сте натиснали буталото докрай, за да приложите цялото количество от лекарството и да се активира предпазителят на иглата. |
| 1. **Извадете иглата от мястото на инжектиране.**  * Когато спринцовката е празна, започнете да отпускате буталото и я отстранете директно от мястото на инжектиране, докато цялата игла се покрие от предпазителя. | A drawing of a syringe  Description automatically generated |
| Ако предпазителят на иглата не се активира, за да я покрие, **не** поставяйте обратно капачката на спринцовката. Поставете я в контейнера за изхвърляне на остри предмети и потърсете съдействие от Вашия медицински специалист. |
| 1. **Проверете и се погрижете за мястото на инжектиране.**  * Ако е необходимо, поставете марля или лепенка на мястото на инжектиране. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |

**Инжектиране с втората спринцовка**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Изберете второто място на инжектиране.**   **a.** Изберете друг участък за инжектиране. Може да използвате някое от следните места на инжектиране:  **- Корем** (най-малко на 6 сантиметра от пъпа)  **- Отпред на бедрото**  **- Горната част на ръката** (само когато се прилага от обгрижващо лице)  **б. Не** инжектирайте в участък от тялото, където кожата е болезнена, зачервена, инфектирана, насинена или с белези.  **в.** Сменяйте (редувайте) местата на инжектиране.  **г.** Ако използватеедин и същ участък от тялото, внимавайте второто място на инжектиране да бъде най-малко на 3 сантиметра от първото място на инжектиране. | **= Обгрижващо лице**  **= Самоинжектиране**    **Ако инжектирате в същата зона, най-малко на разстояние от 3 cm**  ВТОРА инжекция  ПЪРВА инжекция |
| 1. **Почистете второто място на инжектиране.**   **a.** Изтрийте кожата с тампон със спирт.  **б.** Оставете мястото на инжектиране да изсъхне на въздух преди да инжектирате дозата. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated  ПОСТАВЕТЕ |
| **Не** докосвайте, не вейте и не духайте върху чистото място. |
| 1. **Поставете втората инжекция.**   **a.** **Повторете стъпки 7-11, за да инжектирате с ВТОРАТА спринцовка,** така че да получите пълната доза.  Направете инжекциите една след друга без особено забавяне. Втората инжекция трябва да се постави не по-късно от 30 минути след първата. | СПРИНЦОВКИ ЗА ПЪЛНАТА ДОЗА  2  Вашата  ПЪЛНА  ДОЗА  =  + |

**Изхвърляне на Tysabri**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Изхвърлете и двете спринцовки.**  * Веднага след употреба поставете използваните спринцовки в контейнер за изхвърляна на остри предмети. | A hand putting syringes into a red box  Description automatically generated |
| **Не** изхвърляйте контейнера за изхвърляне на остри предмети или използвани спринцовки в домакинските отпадъци. |
| Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, може да поискате такъв от Вашия медицински специалист или да използвате домакински контейнер, който е:   * направен от твърда пластмаса, * може да се затваря с плътно прилепващ, непробиваем капак, без да могат да изпадат острите предмети от него, * изправен и стабилен по време на употреба, * непропусклив и * с правилен етикет, предупреждаващ за опасни отпадъци в контейнера.   Когато Вашият контейнер за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, Вие трябва да следвате местните указания, за да го изхвърлите по правилен начин. Може да съществуват държавни или местни разпоредби за това как да изхвърляте използваните спринцовки.  Не изхвърляйте Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети с домакинските отпадъци, освен ако това не е позволено от местните указания.  Не рециклирайте Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети. | |