

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 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/ml натализумаб.

Натализумаб е рекомбинантно хуманизирано анти- $\alpha$ 4-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. След разреждане в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) лекарственият продукт съдържа 17,7 mmol (или 406 mg) натрий.

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

### 4.1 Терапевтични показания

TYSABRI е показан като самостоятелно, модифициращо болестта лечение при възрастни с високоактивна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, 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 почистване вж. точки 4.4 и 5.1).

или

- Пациенти с бързо прогресираща тежка пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, дефинирана като 2 или повече инвалидизиращи пристъпа за една година и наличие на 1 или повече мозъчни гадолиний-фиксиращи лезии на ЯМР, или значително увеличение на T2 лезиите, в сравнение с последния, наскоро направен ЯМР.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

На пациентите, лекувани с TYSABRI, 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, свързани с TYSABRI, 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 имunosупресори, като например митоксантрон, циклофосамид и азатиоприн. Тези лекарствени продукти могат да причинят продължителна имunosупресия, дори след спиране на приема им. Поради това, преди да започне лечение с TYSABRI, лекарят трябва да потвърди, че имунната система на тези пациенти не е компрометирана (вж. също и 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 преценка на възможните ползи и рискове. Пациентите трябва да бъдат повторно информирани за рисковите фактори за ПМЛ, като например продължителност на лечението, употреба на имunosупресори преди приложението на TYSABRI 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*

TYSABRI 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 TYSABRI при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени. Препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8 и 5.1.

## Начин на приложение

TYSABRI 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.

TYSABRI не трябва да се прилага под формата на болус инжекция.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към натализумаб 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 имunosупресивно 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**

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Употребата на TYSABRI 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 с TYSABRI 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 TYSABRI. 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 TYSABRI.

- Употреба на имunosупресори преди приложението на TYSABRI.

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 TYSABRI повече от 2 години, и преди това са употребявали имunosупресори) има значително по-висок риск от ПМЛ.

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

При пациенти, считани за изложени на висок риск, лечението с TYSABRI 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 с указания.

#### Изследване за анти-JCV антитела

Изследването за анти-JCV антитела предоставя допълнителна информация за стратификацията на риска при лечение с TYSABRI. Препоръчва се изследване за серумни анти-JCV антитела преди започване на терапия с TYSABRI 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, флукуиращ 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 имunosупресори 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 (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 с указания.

#### ЯМР скрининг за ПМЛ

Преди започване на лечение с TYSABRI 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 TYSABRI повече от 2 години, и преди това са употребявали имunosупресори),

или

- Пациенти с висок индекс на анти-JCV антитела, които са провеждали лечение с TYSABRI повече от 2 години и преди това не са употребявали имunosупресори.

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 TYSABRI повече от 2 години (за допълнителна информация вижте Информация за лекаря и Ръководство с указания).

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

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 с указания за допълнителна информация относно овладяването на риска от ПМЛ при пациенти, лекувани с TYSABRI.

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

Лекарят 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 предхождащото лечение ЯМР на изходното ниво), изследване на цереброспинална течност за JC-вирусна ДНК и неколкостепенни неврологични прегледи, както е описано в Информация за лекаря и Ръководство с указания (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 с TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI трябва да се прекрати окончателно, в случай че пациентът развие ПМЛ.

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

### **ПМЛ и IRIS (Възпалителен синдром при имунно възстановяване)**

IRIS възниква при почти всички пациенти, развили ПМЛ при лечение с TYSABRI след спиране на приложението или отстраняване на лекарствения продукт, например чрез обмен на плазма (вж. точка 5.2). 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, възникнал от няколко дни до няколко седмици след обмен на плазма при пациенти с ПМЛ, лекувани с TYSABRI, и подходящо лечение на свързаното възпаление по време на възстановяването от ПМЛ (за допълнителна информация, вж. Информация за лекаря и Ръководство с указания).

#### Инфекции, включително други опортюнистични инфекции

Има съобщения и за други опортюнистични инфекции при употребата на TYSABRI, 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 TYSABRI (вж. точка 4.8).

TYSABRI 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 TYSABRI (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 TYSABRI, 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 TYSABRI.

Тези, които предписват TYSABRI, 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. При съмнение за опортюнистична инфекция, приложението на TYSABRI трябва да се спре до изключване на подобни инфекции след допълнителни изследвания.

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

#### Напътствие

Всички лекари, които имат намерение да предписват TYSABRI трябва да са сигурни, че познават Информацията за лекаря и Ръководство с указания.

Лекарите трябва да обсъдят с пациента предимствата и рисковете, свързани с лечението 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 TYSABRI.

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 TYSABRI 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 ѝ. Рискът за проява на свръхчувствителност е най-голям

при началните инфузии и при пациенти, на които TYSABRI е приложен 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, приложението на TYSABRI се прекратява и се започва съответно лечение.

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

#### Съпътстващо лечение с имunosупресори

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

При клинични проучвания на МС, фаза 3 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 TYSABRI.

#### Предшестващо лечение с имunosупресорни или имуномодулиращи терапии

При пациенти, лекувани с имunosупресорни лекарствени продукти, има повишен риск за ПМЛ. Не са провеждани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на TYSABRI, когато пациентите преминават на терапия с него от БМТ с имunosупресивен ефект. Не е известно дали пациентите, преминаващи от подобни терапии на TYSABRI, имат повишен риск от ПМЛ, ето защо тези пациенти трябва да се наблюдават по-често (т.е. подобно на пациентите, преминаващи от имunosупресори на TYSABRI, 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 с TYSABRI (вж. точка 4.3).

Когато пациентите преминават от друга БМТ на лечение с TYSABRI, полуживотът и начинът на действие на тази друга терапия трябва да бъдат взети предвид, за да се избегне допълнителен имуноен ефект, като същевременно се сведе до минимум риска от повторно активиране на болестта. Преди започване на лечение с TYSABRI 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 TYSABRI, 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 почистване трябва да бъде достатъчен, за да може броят на лимфоцитите да се възстанови, преди да се започне лечение с TYSABRI.

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 почистване трябва да бъде достатъчен, за да може броят на лимфоцитите да се възстанови, преди да се започне лечение с TYSABRI.



Терифлуномид се елиминира бавно от плазмата. Без ускорена процедура на елиминиране, клирънс 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 TYSABRI.

Алемтузумаб има силни продължителни имunosупресивни ефекти. Тъй като точната продължителност на тези ефекти е неизвестна, започването на лечение с TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI.

### Чернодробни събития

По време на постмаркетинговата фаза има спонтанни съобщения за сериозни нежелани реакции на чернодробно увреждане. 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 TYSABRI. При някои пациенти, които имат анамнеза за отклонения в резултатите при изследвания на черния дроб, се установява влошаване на чернодробните функционални показатели, докато използват TYSABRI. 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 TYSABRI трябва незабавно да се прекрати.

### Спиране на лечението с TYSABRI

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 имunosупресори при пациенти с МС. Употребата на тези лекарствени продукти наскоро след прекратяването на натализумаб може да причини допълнителен имunosупресивен 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 в TYSABRI

TYSABRI съдържа 2,3 mmol (или 52 mg) натрий на флакон от лекарствения продукт. След разреждане в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) този лекарствен продукт съдържа 17,7 mmol (или 406 mg натрий) на доза. Да се вземе предвид от пациентите, които спазват диета с контролиран прием на натрий.

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

TYSABRI 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 гесалл антиген (тетаничен токсид) 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 TYSABRI в продължение на 6 месеца, в сравнение с нелекуваната контролна група. Няма проучвания с живи ваксини.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

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

Данните от клинични изпитвания, проспективен регистър на случаи на бременност, постмаркетингови случаи и наличната литература не предполагат ефект на експозицията на TYSABRI 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 TYSABRI.

Случаи от публикуваната литература съобщават за преходна лека до умерена тромбоцитопения и анемия, наблюдавани при кърмачета, родени от жени с експозиция на TYSABRI в третия триместър на бременността. Поради това се препоръчва новородените деца на жени с експозиция на лекарствения продукт по време на третия триместър на бременността да се проследяват за потенциални хематологични аномалии.

Ако настъпи бременност по време на приложение на TYSABRI, приложението на лекарствения продукт трябва да се прекъсне. При оценката на съотношението полза/риск, при употреба на TYSABRI по време на бременност, трябва да се вземе предвид клиничното състояние на пациентката и възможното възобновяване на активността на заболяването след прекратяване на приложението на лекарствения продукт.

## 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 TYSABRI.

## 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.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на TYSABRI върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, тъй като често е било съобщавано за замаяност, пациентите, които получават тази нежелана реакция, трябва да бъдат информирани да не шофират и да не работят с машини, докато тя не изчезне.

### **4.8 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%).

Нежеланите реакции с най-висока честота, установени от плацебо-контролирани проучвания при пациенти с множествена склероза, свързани с натализумаб, прилаган в препоръчителната доза, са замаяност, гадене, уртикария и втрисане, свързвани с инфузиите.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с натализумаб с честота по-голяма от 0,5%, в сравнение с тези, съобщени при плацебо, са посочени по-долу.

Тези реакции са съобщени като предпочитани термини по MedDRA в основните системно-органични класове по MedDRA. Честотата е дефинирана, както следва:

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Категория за честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища	Чести
	Назофарингит	Чести
Нарушения на имунната система	Уртикария	Чести
	Свръхчувствителност	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Замаяност	Чести
	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Чести
	Гадене	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Втрисане	Чести
	Висока температура	Чести
	Отпадналост	Чести

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Инфузионни реакции

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 TYSABRI. 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 TYSABRI 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 херпесни 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 TYSABRI. Продължителността на лечението с TYSABRI 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 TYSABRI. 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 TYSABRI.

#### 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 TYSABRI 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. Наблюдавано е леко намаление на хемоглобина (средно намаление 0,6 g/dl), хематокрита (средно намаление 2%) и на еритроцитите (средно намаление  $0,1 \times 10^6/l$ ). 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  $>1\ 500/mm^3$ ) без клинични симптоми. В подобни случаи при прекъсване на терапията с TYSABRI повишените нива на еозинофили се нормализират.

### 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 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.

## **4.9 Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Селективни имunosупресори, АТС код: L04AA23

### Фармакодинамични ефекти

Натализумаб представлява селективен инхибитор на адхезионни молекули и се свързва с  $\alpha 4$ -субединица на човешките интегрини, която е обилно експресирана по повърхността на всички левкоцити, с изключение на неутрофилите. Натализумаб се свързва специфично с  $\alpha 4\beta 1$  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  $\alpha 4\beta 7$  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  $\alpha 4$ -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 Т-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  $\alpha 4\beta 1$  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  $\alpha 4\beta 1$  с VCAM-1, CS-1 и остеопонтин медира 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  $\alpha 4\beta 1$  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

Ефикасността на монотерапията е оценена по време на едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, продължило 2 години (проучването AFFIRM) при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, 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 таблицата по-долу.

Проучване AFFIRM: Основни характеристики и резултати		
Дизайн	Монотерапия; 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 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,41	
Две години	Съотношение на честотата 0,32 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,40	
Без рецидиви		
След една година	53%	76%
След две години	41%	67%
Инвалидност		
Дял на участниците с прогресиране <sup>1</sup> (с потвърждение на 12-та седмица; първична крайна точка)	29%	17%
	Коефициент на риска 0,58; CI <sub>95%</sub> 0,43; 0,73; p<0,001	
Дял на участниците с прогресиране <sup>1</sup> (с потвърждение на 24-та седмица)	23%	11%
	Коефициент на риска 0,46; CI <sub>95%</sub> 0,33; 0,64; p<0,001	
ЯМР (0-2 години)		
Медиана на %-на промяна на обема на Т2-хиперинтензивните лезии	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Среден брой на нови или наскоро уголемени Т2-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)

<sup>1</sup> Прогресиращата инвалидност е дефинирана като повишение по EDSS с не по-малко от 1,0 пункт, при изходна стойност по EDSS  $\geq 1,0$  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 пристъпно-ремитентна форма на МС (пациенти с 2 или повече рецидива и 1 или повече Gd+ лезии), годишната честота на рецидивите е 0,282 при лекуваните с TYSABRI (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 интерпретира предпазливо. Няма информация за тежестта на рецидивите преди включването на пациентите в проучването.

Междинният анализ на резултатите (към май 2015 г.) от продължаващата наблюдателна 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 TYSABRI, 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 TYSABRI за тази подгрупа пациенти.

Извършен е постмаркетингов мета-анализ с използване на данни от 621 педиатрични пациенти с МС, лекувани с TYSABRI (медиана на възрастта 17 години, диапазон 7-18 години, 91% на възраст  $\geq 14$  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).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След многократно интравенозно приложение на 300 mg натализумаб при пациенти с МС, средната стойност на максималната серумна концентрация е  $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$ . Средната стойност на минималната концентрация в стационарно състояние по време на приложение варира в диапазона  $23 \mu\text{g/ml}$  до  $29 \mu\text{g/ml}$ . Очакваното време за достигане на стационарно състояние е приблизително 36 седмици.

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ на проби от над 1 100 пациенти с МС, получаващи дози от 3 до 6 mg/kg натализумаб. От тях, 581 пациенти са получавали фиксирана доза от 300 mg като монотерапия. Средната стойност  $\pm$  SD на клирънс при стационарно състояние е  $13,1 \pm 5,0 \text{ ml/h}$ , при средна стойност  $\pm$  SD на полуживот  $16 \pm 4$  дни. При анализа е отчетен ефектът върху фармакокинетиката на отделни ковариати като телесно тегло, възраст, пол, чернодробна и бъбречна функция и наличие на антитела срещу натализумаб. Установено е, че само теглото и наличието на анти-натализумаб антитела повлияват разпределението на натализумаб. Телесното тегло влияе на клирънс непропорционално, така че 43% промяна в теглото води до промяна на клирънс от 31% до 34%. Промяната в клирънс не е била клинично значима. Наличието на персистиращи анти-натализумаб антитела е довело до почти

трикратно повишаване на клирънса, отговарящо на намалената серумна концентрация на натализумаб, наблюдавана при пациенти с персистиращи анти-натализумаб антитела (вж. точка 4.8).

Фармакокинетиката на натализумаб при деца с МС не е установена. Фармакокинетиката на натализумаб при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност не е проучена.

Ефектът на плазмафереза върху клирънса и фармакодинамиката на натализумаб е оценен при проучване при 12 пациенти с МС. Изчисленото общо отстраняване на натализумаб след 3 сеанса плазмафереза (при интервал 5 – 8 дни) е приблизително 70-80%. Това е сравнимо с приблизително 40%, наблюдавани в по-ранни проучвания, при които измерванията се правят след прекратяване на натализумаб при подобен период на наблюдение. Влиянието на плазмаферезата върху възстановяването на миграцията на лимфоцитите и в крайна сметка клиничната ѝ полезност са неизвестни.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, 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 метастазирание 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  $\alpha 4$ -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 екстремедуларна 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**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат  
Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80 (E433)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

TYSABRI 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

Препоръчва се да се използва веднага след разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Ако не се използва веднага, разределеният разтвор трябва да се съхранява при 2°C - 8°C и да бъде използван през следващите 8 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°C - 8°C).

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.

### **6.5 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.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Инструкции за употреба:

- 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.
- 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 TYSABRI. Да не се разклаща.
- TYSABRI 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 8 часа от разреждането му. Ако разреденият лекарствен продукт е съхраняван при 2°C - 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/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 <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 Inc  
5000 Davis Drive  
Research Triangle Park  
NC 27709-4627  
САЩ

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Дания

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Дания

**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**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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)**

ПУР 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 при всички следващи съгласувани 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 начина на мониториране на текущото лечение на пациентите с TYSABRI на национално ниво, Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да обсъди и да съгласува с компетентните национални органи подходящи мерки за допълнително засилване на мониторирането (например чрез регистри, проучвания за постмаркетингово наблюдение). ПРУ трябва да въведе съгласуваните мерки за мониториране в срокове, уговорени с националните компетентни органи.

*Притежателят на разрешението за употреба трябва, след обсъждане и споразумение с националните компетентни органи във всяка държава членка, да осигури снабдяването на всички лекари, които възнамеряват да предписват TYSABRI, с лекарски пакет, съдържащ следните елементи:*

- Кратка характеристика на продукта и листовка
- Информация за лекаря относно TYSABRI
- Сигнална карта на пациента
- Формуляри за започване на лечението и за продължаване на лечението
- Формуляр за прекратяване на лечението

Информацията за лекаря относно TYSABRI трябва да съдържа следните основни елементи:

- Започването и продължаването на лечението с TYSABRI трябва да става под наблюдението на лекари специалисти с опит в диагностиката и лечението на неврологични заболявания, в центрове със своевременен достъп до ЯМР.
- Информация, че при употреба на TYSABRI могат да възникнат атипични/опортюнистични инфекции, по-конкретно ПМЛ, и да съдържа и следното:
  - че рискът от ПМЛ нараства с увеличаване на продължителността на лечение и че лечението над 24 месеца носи допълнителен риск и други фактори, свързани с повишен риск от развитие на ПМЛ
    - наличие на антитела срещу JC вируса
    - ниво на антитяло-отговора (индекс) за пациенти, които не са употребявали имunosупресори
    - употреба на имunosупресори преди приложението на TYSABRI
  - стратификация на риска от развитие на ПМЛ на базата на идентифицираните рискови фактори и представяне на риска от ПМЛ в даден времеви интервал на лечение, както и на кумулативния риск от ПМЛ
  - диагноза и прогноза на симптомна и асимптомна ПМЛ
    - диференциране между ПМЛ и МС
  - алгоритъм за овладяване на ПМЛ
  - препоръка, че пациентите трябва да се изследват с ЯМР по следния график:
    - в рамките на 3 месеца преди започване на лечението с TYSABRI
    - ежегодно по време на лечението с TYSABRI
    - по-чести ЯМР изследвания (напр. на 3 до 6 месеца) за пациенти, изложени на висок риск от ПМЛ
    - при поява на първите признаци или каквито и да е симптоми, показателни за възможна ПМЛ.
  - описание на ЯМР протоколите за скрининг на изходното ниво и рутинно в случай на съмнение за ПМЛ
  - изследване за анти-JCV антитела, честота на изследването, интерпретация на качествените и количествените резултати, серопревалиране на JCV антителата и сероконверсия във времето

- o стратегия за проследяване след прекратяване на лечението с TYSABRI
  - o необходимостта пациентите да бъдат информирани за ползите и рисковете при лечение с TYSABRI и да им се осигури:
    - екземпляр от формуляра за започване на лечението
    - сигнална карта на пациента, която съдържа текст с най-съществената информация, съгласувана със СНМР
  - o ако лечението трябва да продължи повече от 24 месеца, необходимостта пациентите да бъдат информирани относно повишения риск от ПМЛ и да им се предостави екземпляр от формуляра за продължаване на лечението
  - o възможност от възникване на други опортюнистични инфекции
  - o необходимостта да се информират националните компетентни органи за всеки случай на ПМЛ
- Информация относно следните нежелани лекарствени реакции:
    - o инфузионни реакции
    - o реакции на свръхчувствителност
    - o образуване на антитела
  - Информация относно всички регистри или друга система за мониториране, която е въведена в държавата членка и начина на включване на пациентите

Формулярът за започване на лечението трябва да съдържа следните елементи:

- че целта на формуляра за започване на лечението е да предостави на пациента информация относно ПМЛ и IRIS
- информация относно ПМЛ и IRIS, включително рискът от развитие на ПМЛ по време на лечението с TYSABRI, стратифициран преди лечението с имunosупресори и преди инфекция от JC вирус
- потвърждение, че лекарят е обсъдил с пациента рисковете от ПМЛ и рисковете от IRIS, ако лечението се прекрати след съмнения за ПМЛ
- потвърждение, че пациентите са разбрали рисковете от ПМЛ и, че са получили екземпляр от формуляра и сигналната карта на пациента
- подробни данни за пациента, подпис и дата
- име на предписващия лекар, подпис и дата
- датата, на която е започнало лечението

Формулярът за продължаване на лечението трябва да съдържа елементите на формуляра за започване на лечението и в допълнение към тях и декларация, че рисковете от ПМЛ нарастват с увеличаване на продължителността на лечението и, че лечение над 24 месеца носи допълнителен риск.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, 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/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 (E433) и вода за инжекции.

Вижте листовката на продукта за допълнителна информация.

**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 разрези 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**

Да се съхранява на място, недостъпно за 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 (2°C - 8°C). 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**

**16. 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 — ДАНИИ 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  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Да се разрези 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**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### TYSABRI 300 mg концентрат за инфузионен разтвор натализумаб (natalizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**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, която съдържа важна информация по безопасност, която трябва да знаете преди да Ви бъде даден TYSABRI (произнася се Тайсабри), както и по време на лечението с TYSABRI.

- Запазете тази листовка и сигналната карта. Може да се наложи да ги прочетете отново. Носете листовката и сигналната карта в себе си по време на лечението и до шест месеца след последната доза TYSABRI, 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 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 съдържа активното вещество натализумаб. Той се нарича „моноклонално антитяло“. Тези антитела действат като се свързват с вид белтък в организма така, че се премахва вредният ефект от този белтък.

TYSABRI се използва за лечение на множествена склероза (МС). МС причинява възпаление на мозъка, което уврежда нервните клетки. TYSABRI пречи на клетките, които причиняват възпалението, да достигнат до мозъка и по този начин намалява неврологичното увреждане, причинено от МС.

#### Какви са симптомите 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.

**Симптомите 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).

**В клиничните проучвания TYSABRI** намалява почти наполовина прогресирането на инвалидизиращите ефекти на МС и намалява броя на пристъпите с около две трети. Въпреки това TYSABRI не може да възстанови уврежданията, причинени от МС. Вие може да не забележите никакво подобрене, докато използвате TYSABRI, но той може да действа, като Ви предпазва от влошаване на МС.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TYSABRI**

Преди да започнете лечението с TYSABRI, 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 б).
- ако Вашият лекар Ви каже, че имате ПМЛ (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия). ПМЛ е рядка инфекция на мозъка.
- ако Вашият лекар Ви каже, че имате сериозен проблем с имунната система (поради заболяване като СПИН или поради някое лекарство, което приемате или сте приемали преди това).
- ако приемате лекарства, които потискат или модулират имунната система, включително други лекарства, които се използват за лечение на болестта МС. Тези лекарства не трябва да се приемат заедно с TYSABRI (вижте по-долу употреба на други лекарства).
- ако имате рак в активна фаза (с изключение на рак на кожата, известен като базоцелуларен карцином).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате TYSABRI.

### **Инфекции**

**Незабавно** информирайте Вашия лекар, ако имате или смятате, че имате инфекция от какъвто и да е вид (вижте нежеланите реакции). Някои инфекции, различни от ПМЛ, също могат да бъдат сериозни и да се дължат на вируси, бактерии или други причини.

Има случаи на рядка мозъчна инфекция, наречена ПМЛ (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия), развила се при пациенти, на които е прилаган TYSABRI. ПМЛ може да доведе до тежка инвалидност или смърт.

- Симптомите на ПМЛ могат да наподобяват рецидив на МС (например слабост или промени в зрението). Затова е много важно да разговаряте възможно най-скоро с Вашия лекар, ако смятате, че Вашата МС се влошава или забележите нови симптоми, докато се лекувате с TYSABRI или до 6 месеца след спиране на лечението с TYSABRI.
- Разговаряйте за лечението си с Вашите близки или с тези, които се грижат за Вас. Може да се появят симптоми, които Вие може да не усещате, като промени в настроението или поведението, пропуски на паметта, затруднения в говора и комуникацията, които Вашият

лекар може да се наложи да изследва допълнително, за да изключи ПМЛ. Вие трябва да следите за евентуална поява на симптоми до 6 месеца след спиране на лечението с TYSABRI.

- Тази информация ще намерите също в сигналната карта на пациента, която Ви е предоставена от Вашия лекар. Важно е да пазите тази сигнална карта и да я покажете на близките си или на тези, които се грижат за Вас.

ПМЛ е свързана с неконтролируемо увеличение на JC вируса в мозъка, въпреки че причината за това увеличение при някои от пациентите, лекувани с TYSABRI, е неизвестна. Едно заболяване, наречено JCV ГЦН (JC вирусна гранулоцитна невропатия), също се причинява от JC вируса и е възникнало при някои пациенти, лекувани с TYSABRI. Симптомите на JCV ГЦН са подобни на симптомите на ПМЛ. JC вирусът е често срещан вирус, който инфектира много хора, но обикновено не предизвиква проявено заболяване.

Вашият лекар може да Ви направи изследване на кръвта, за да провери дали имате антитела срещу JC вируса, преди да започне лечението с TYSABRI. Тези антитела са симптом, че сте инфектирани с JC вируса. Вашият лекар може да повтори това изследване, докато се лекувате с TYSABRI, за да провери дали има някакви промени.

#### **Рискът от ПМЛ при лечение с TYSABRI е по-висок:**

- ако в кръвта Ви съществуват антитела срещу JC вируса
- колкото по-дълго прилагате лечението, особено ако се лекувате повече от две години
- ако преди това сте вземали лекарства, наречени имunosупресори. Тези лекарства намаляват активността на имунната система на Вашия организъм.

**Ако имате и трите рискови фактора, описани по-горе, тогава при Вас има по-висок риск да развиете ПМЛ.**

Ако не сте лекувани преди това с имunosупресори и сте получавали TYSABRI в продължение на 2 години или повече, нивото на Вашия отговор по отношение на анти-JCV антителата може да бъде свързан с риска да развиете ПМЛ.

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

- нямате антитела срещу JC вируса в кръвта ИЛИ
- сте лекувани в продължение на повече от 2 години и имате по-ниско ниво на JCV антитела в кръвта си.

**Трябва да обсъдите с Вашия лекар дали TYSABRI е най-подходящото лечение за Вас, преди да започнете да използвате TYSABRI, след като сте използвали TYSABRI в продължение на повече от две години.**

При пациентите с ПМЛ е вероятно да се появи и реакция, известна като IRIS (възпалителен синдром при възстановяване на имунитета), след като лекарство за ПМЛ, като например TYSABRI, се отстрани от организма. IRIS може да доведе до влошаване на състоянието Ви, включително влошаване на мозъчната функция.

#### **Алергични реакции**

Малък брой пациенти са имали алергични реакции към TYSABRI. Вашият лекар ще следи за алергични реакции по време на инфузията и 1 час след нея.

#### **Ще има ли TYSABRI винаги ефект?**

При някои пациенти, използващи TYSABRI, с течение на времето естествената защита на организма може да спре желаното действие на TYSABRI (организмът развива антитела срещу

TYSABRI). Вашият лекар може да установи това чрез изследване на кръвта и да спре лечението с TYSABRI, ако е необходимо.

### **Други лекарства и TYSABRI**

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

- **Не трябва** да използвате TYSABRI, ако сте подложени на лечение с други лекарства за Вашето заболяване МС.
- Вие няма да може да използвате TYSABRI, ако в момента приемате или преди това сте приемали лекарства, които засягат имунната Ви система.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

- Не използвайте TYSABRI, 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. Трябва да обсъдите с Вашия лекар дали да кърмите или да използвате TYSABRI.

### **Шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на TYSABRI върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, ако получите замаяност, което е честа нежелана реакция, не трябва да шофирате или да работите с машини.

### **TYSABRI съдържа натрий**

Всеки флакон TYSABRI 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.

## **3. Как да използвате TYSABRI**

TYSABRI ще бъде приложен 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 признаци на отклонения, причинени от предходното Ви лечение. Вашият лекар трябва да Ви направи кръвно изследване, за да провери за отклонения и дали имате антитела срещу JC вируса. 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. Като цяло не се препоръчва започване на лечение с TYSABRI след лечение с алемтузумаб. Ако сте били лекувани с алемтузумаб, е необходимо да се направи цялостна оценка и да обсъдите това с Вашия лекар, за да се реши дали за Вас е подходящо да преминете на лечение с TYSABRI.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

- Препоръчителната доза за възрастни 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 TYSABRI е приложена в края на тази листовка.
- Важно е да използвате лекарството толкова дълго, колкото Вашият лекар реши, че е от полза за Вас. Непрекъснатото приложение на TYSABRI е важно, особено през първите няколко месеца от лечението. Това е така, защото 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.

#### **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.

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.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно TYSABRI, попитайте Вашия лекар.

#### **4. 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**

##### **Симптоми на сериозни инфекции, включително:**

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

##### **Група симптоми, причинени от сериозна инфекция на мозъка, включително:**

- 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 на неговата обвивка (*менингит*).

**Признаци на алергия към TYSABRI по време или непосредствено след вливане:**

- 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).

**Признаци на възможен чернодробен проблем:**

- пожълтяване на кожата или бялото на очите
- необичайно потъмняване на урината.

**TYSABRI може да предизвика и други нежелани реакции.**

Изброените нежелани реакции са подредени по честота на съобщаване по време на клиничните проучвания:

**Чести нежелани реакции, които могат да засегнат до 1 на 10 души:**

- инфекция на пикочните пътища
- възпалено гърло и течаш или запушен нос
- треперене
- сърбящ обрив (копривна треска)
- главоболие
- замаяност
- гадене
- повръщане
- ставна болка
- висока температура
- умора

**Нечести нежелани реакции, които могат да засегнат до 1 на 100 души:**

- тежка алергия (свръхчувствителност)
- прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

**Редки нежелани реакции, които могат да засегнат до 1 на 1 000 души:**

- необичайни инфекции (наречени „опортюнистични инфекции“)
- 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)

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

Показвайте сигналната карта и тази листовка не само на Вашия невролог, но и на всеки лекар, който Ви лекува.

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. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. 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 (2°C – 8°C).

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 8 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

Активното вещество е натализумаб. Концентратът във всеки 15 ml флакон съдържа 300 mg натализумаб (20 mg/ml). След разреждане инфузионният разтвор съдържа приблизително 2,6 mg/ml натализумаб.

Другите съставки са:

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

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

Полисорбат 80 (E433)

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

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

### Производител

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK-3400 Hillerød

Дания

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

**България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: +420 255 706 200

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: +45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS  
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: +39 02 584 9901

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium N.V./S.A.  
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: +36 (1) 899 9883

**Malta**

Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 542 2000

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 351 51 00

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica  
Unipessoal, Lda  
Tel: +351 21 318 8450

**România**

Johnson & Johnson Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: +386 1 511 02 90

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: +358 207 401 200

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22 769946

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited  
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

**Дата на последно преразглеждане на листовката:** {ММ/ГГГГ}.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <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 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.
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 разределения 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. Разределеният лекарствен продукт трябва да се използва възможно най-скоро и до 8 часа от разреждането му. Ако разределеният лекарствен продукт е съхраняван при 2°C - 8°C (да не се замразява), трябва да се остави да се затопли до стайна температура преди инфузия.
7. Разределеният разтвор трябва да се приложи интравенозно в продължение на 1 час, при скорост на инфузията приблизително 2 ml/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. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.