

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

TYSABRI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg natalizumaba.

Nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6) otopina za infuziju sadrži približno 2,6 mg/ml natalizumaba.

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti- α 4-integrin protutijelo proizvedeno u mišjoj staničnoj liniji tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 2,3 mmol (ili 52 mg) natrija. Kada je razrijeđen u 100 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%), lijek sadrži 17,7 mmol (ili 406 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bezbojna, bistra do blago opalescentna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

TYSABRI je indiciran kao imunomodulacijska monoterapija za visoko aktivnu relapsno-remitentnu multiplu sklerozu u sljedećih skupina odraslih bolesnika:

- Bolesnici u kojih je bolest visoko aktivna usprkos potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem jednom terapijom koja mijenja tijek bolesti (engl. *disease modifying therapy*, DMT) (iznimke i podatke o razdobljima ispiranja lijeka iz organizma vidjeti u dijelovima 4.4 i 5.1).

ili

- Bolesnici s teškom brzonapredujućom relapsno-remitentnom multiplom sklerozom definiranom s 2 ili više onesposobljavajućih relapsa u jednoj godini i s 1 ili više lezija utvrđenih gadolinijem na magnetskoj rezonanciji mozga ili sa značajnim povećanjem opterećenja T2 lezijama u odnosu na prethodnu magnetsku rezonanciju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje TYSABRIJEM trebaju započeti i neprekidno nadgledati specijalizirani liječnici s iskustvom u dijagnozi i liječenju neuroloških stanja, u ustanovama gdje postoji stalan pristup uređaju za snimanje magnetskom rezonancijom (MR).

Bolesnici liječeni TYSABRIJEM moraju dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i moraju biti upućeni u rizike liječenja (vidjeti također uputu o lijeku). Nakon 2 godine liječenja, bolesnike je potrebno ponovno uputiti u rizike liječenja TYSABRIJEM, osobito u povećan rizik od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), te bolesnike i njihove negovatelje treba uputiti na rane znakove i simptome PML-a.

Sredstva za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti kao i pristup uređaju za magnetsku rezonanciju moraju biti dostupni.

Neki bolesnici su možda prethodno primali imunosupresive (npr. mitoksantron, ciklofosfamid, azatioprin). Ti lijekovi mogu izazvati produljenu imunosupresiju, čak i nakon prestanka davanja lijeka. Stoga liječnik mora provjeriti da ti bolesnici nisu imunokompromitirani prije početka liječenja TYSABRIJEM (također vidjeti dio 4.4).

Doziranje

TYSABRI 300 mg primjenjuje se u obliku intravenske infuzije svaka 4 tjedna.

Nastavak liječenja treba pažljivo razmotriti u bolesnika u kojih nije vidljivo poboljšanje nakon liječenja u trajanju od 6 mjeseci.

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti natalizumaba prikupljeni su iz dvogodišnjih kontroliranih dvostruko slijepih ispitivanja. Nakon 2 godine nastavak liječenja treba uzeti u obzir tek nakon procjene moguće koristi i rizika. Bolesnike je potrebno ponovno uputiti u čimbenike rizika za PML, kao što je trajanje liječenja, liječenje imunosupresivima prije primanja TYSABRIJA i prisutnost protutijela na John Cunningham virus (JCV) (vidjeti dio 4.4.).

Ponovljena primjena

Djelotvornost ponovljene primjene lijeka nije utvrđena, a za sigurnost ponovljene primjene lijeka vidjeti dio 4.4.

Posebne populacije

Starije osobe

TYSABRI se ne preporučuje za primjenu u bolesnika starijih od 65 godina uslijed nedostatka podataka za ovu populaciju.

Oštećenje bubrega i jetre

Ispitivanja koja bi provjerila učinke oštećenja bubrega ili jetre nisu provedena.

Na osnovi mehanizma eliminacije i rezultata populacijske farmakokinetike može se zaključiti da za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre nije neophodno prilagoditi dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka TYSABRI u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nije moguće dati preporuku o doziranju. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Način primjene

TYSABRY je za intravensku primjenu.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6), infuziju treba primijeniti u trajanju od približno 1 sata, a bolesnike treba pratiti tijekom infuzije i 1 sat nakon završetka infuzije s obzirom na pojavu znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti.

TYSABRI se ne smije primijeniti u obliku bolus injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na natalizumab ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

Bolesnici s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike (uključujući bolesnike koji trenutno primaju terapiju imunosupresivima ili koji su imunokompromitirani uslijed prethodnih terapija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Kombinacija s drugim terapijama koje mijenjaju tijek bolesti.

Poznate aktivne zloćudne bolesti, izuzev bolesnika s karcinomom bazalnih stanica kože.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Primjena TYSABRIJA povezana je s povećanim rizikom od PML-a, oportunističke infekcije uzrokovane JC virusom, koja može biti smrtonosna ili može biti uzrokom teškog invaliditeta. Uslijed tog povećanog rizika od razvoja PML-a, koristi i rizici liječenja TYSABRIJEM trebaju biti ponovno razmotreni za pojedinog bolesnika od strane liječnika specijalista i bolesnika; bolesnike se mora pratiti u redovitim intervalima tijekom liječenja i treba ih podučiti zajedno sa njihovim njegovateljima o ranim znakovima i simptomima PML-a. JC virus također uzrokuje neuronopatiju granularnih stanica uzrokovanu JC virusom (JCV GCN, engl. *JCV granule cell neuronopathy*) koja je prijavljena u bolesnika liječenih TYSABRIJEM. Simptomi neuronopatije granularnih stanica uzrokovane JC virusom su slični simptomima PML-a (tj. cerebelarnom sindromu).

Sljedeći rizični čimbenici povezani su s povećanim rizikom od PML-a.

- Prisustvo anti-JCV protutijela.
- Trajanje liječenja, posebice dulje od 2 godine. Nakon 2 godine sve bolesnike treba ponovno informirati o riziku od PML-a kod primjene TYSABRIJA.
- Liječenje imunosupresivima prije primanja TYSABRIJA.

Bolesnici koji su pozitivni na anti-JCV protutijela imaju povećan rizik od razvoja PML-a u usporedbi s bolesnicima koji su negativni na anti-JCV protutijela. Kod bolesnika koji imaju sva tri čimbenika

rizika za PML (npr. koji su pozitivni na anti-JCV protutijela i primali su TYSABRI više od 2 godine, i liječeni su imunosupresivima prije primanja TYSABRIJA), rizik za PML je znatno viši.

Kod bolesnika liječenih TYSABRIJEM koji su pozitivni na anti-JCV protutijela i koji nisu prethodno uzimali imunosupresive, razina odgovora (indeks) anti-JCV protutijela je povezana s razinom rizika od PML-a.

U bolesnika koji su pozitivni na anti-JCV antitijela, produljeni interval doziranja (EID, engl. *Extended Interval Dosing*) TYSABRIJA (uz prosječni interval doziranja od otprilike 6 tjedana) sugerira da je povezan s nižim rizikom od PML-a u usporedbi s odobrenim doziranjem. Ako se upotrebljava produljeni interval doziranja, potreban je oprez jer djelotvornost produljenog intervala doziranja nije utvrđena te povezani omjer koristi i rizika trenutačno nije poznat (vidjeti dio 5.1). Dodatne informacije potražite u Informacijama za liječnike i Smjernicama za liječenje.

Kod bolesnika za koje se smatra da su pod visokim rizikom, liječenje TYSABRIJEM treba nastaviti samo ako su koristi veće od rizika. Za procjenu PML rizika u različitim podskupina bolesnika, molimo pogledajte Informaciju za liječnike i Smjernice za liječenje.

Testiranje na anti-JCV protutijela

Testiranje na anti-JCV protutijela pruža potporne informacije za stratifikaciju rizika liječenja TYSABRIJEM. Testiranje na anti-JCV protutijela u serumu preporuča se prije početka terapije TYSABRIJEM ili u bolesnika s nepoznatim statusom protutijela koji primaju lijek. U bolesnika negativnih na anti-JCV protutijela još uvijek može postojati rizik za nastanak PML-a zbog razloga kao što su nova JCV infekcija, promjenjivi status protutijela ili lažno negativni rezultat testa. Ponovno testiranje bolesnika negativnih na anti-JCV protutijela preporuča se svakih 6 mjeseci. Kod bolesnika s niskim indeksom koji u anamnezi nemaju prethodno liječenje imunosupresivima, preporuča se testiranje svakih 6 mjeseci jednom kad dostignu 2 godine liječenja.

Test na anti-JCV protutijela (ELISA) ne smije se koristiti za dijagnosticiranje PML-a. Primjena plazmafereze / izmjene plazme (PLEX) ili intravenskog imunoglobulina (i.v.Ig) može utjecati na valjano tumačenje testiranja anti-JCV protutijela u serumu. Bolesnike se ne smije testirati na anti-JCV protutijela unutar 2 tjedna od provedbe plazmafereze zbog uklanjanja protutijela iz seruma ili unutar 6 mjeseci od primjene i.v.Ig (tj. 6 mjeseci = 5 x poluvijek imunoglobulina).

Za više informacija o testiranju na anti-JCV protutijela molimo pogledajte Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje.

MR probir na PML

Prije početka liječenja TYSABRIJEM, mora biti dostupan nedavni (obično unutar 3 mjeseca) MR kao referentni nalaz, koji treba ponavljati barem jednom godišnje. Treba uzeti u obzir češća MR snimanja (na primjer svakih 3 do 6 mjeseci) uz skraćeni protokol kod bolesnika s visokim rizikom od PML-a.

To uključuje:

- Bolesnike koji imaju sva tri čimbenika rizika za PML (tj. pozitivni su na anti-JCV protutijela i primali su terapiju TYSABRIJEM dulje od 2 godine i prethodno su primali imunosupresivnu terapiju),

ili

- Bolesnike s visokim indeksom anti-JCV protutijela koji su primali terapiju TYSABRIJEM dulje od 2 godine i bez prethodne imunosupresivne terapije u anamnezi.

Trenutni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak ako je indeks jednak ili manji od 0,9 i znatno se povećava iznad 1,5 za bolesnike koji su bili na liječenju TYSABRIJEM dulje od 2 godine (pogledajte Informaciju za liječnike i Smjernice za liječenje za dodatne informacije).

Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenile djelotvornost i sigurnost lijeka TYSABRI kada bolesnici prelaze s terapija koje mijenjaju tijekom bolesti i imaju imunosupresivni učinak. Nije poznato

postoji li u bolesnika koji prelaze s tih terapija na TYSABRI povećani rizik od PML-a, stoga te bolesnike treba češće nadzirati (tj. slično kao i bolesnike koji na TYSABRI prelaze s imunosupresivnih lijekova).

PML treba razmotriti kao diferencijalnu dijagnozu u svakog bolesnika s MS-om koji prima TYSABRI i prezentira neurološke simptomime i/ili nove moždane lezije na MR-u. Prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a na temelju MR-a i pozitivnog JCV DNK-a u cerebrospinalnoj tekućini.

Liječnici se upućuju na Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje za daljnje informacije o zbrinjavanju rizika od PML-a u bolesnika liječenih TYSABRIJEM.

Ako se sumnja na PML ili JCV GCN, mora se prekinuti daljnje doziranje sve dok nije otklonjena sumnja na PML.

Kliničar treba procijeniti bolesnika kako bi utvrdio da li simptomi ukazuju na neurološku disfunkciju te da li su svojstveni za multiplu sklerozu ili možda ukazuju na PML ili JCV GCN. Ako postoji bilo kakva sumnja treba razmotriti dodatnu procjenu, uključujući MR, najbolje s kontrastom (kojeg treba usporediti s početnim MR-om prije liječenja), pregled cerebrospinalne tekućine na JC virusnu DNK i ponavljanje neuroloških testova, kao što je opisano u Informacijama za liječnike i Smjernicama za liječenje (vidjeti Smjernice za edukaciju). Nakon što je liječnik isključio PML i/ili JCV GCN (ako je to potrebno, ponovljenim kliničkim, slikovnim i/ili laboratorijskim pretragama u slučaju da ostaje klinička sumnja), primjena TYSABRIJA može se nastaviti.

Kliničar treba osobito obratiti pažnju na simptome koji navode na PML ili JCV GCN a koje bolesnik ne primjećuje (npr. kognitivni, psihijatrijski simptomi ili cerebelarni sindrom). Bolesnike treba savjetovati da obavijeste svog partnera ili skrbnika o svom liječenju, jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

U bolesnika čiji nalazi nisu ukazivali na PML u vrijeme prekida, zabilježena je pojava PML-a nakon prekida primjene TYSABRIJA. Bolesnici i liječnici moraju nastaviti slijediti isti plan nadziranja i obraćati pažnju na sve nove znakove ili simptome koji mogu ukazivati na PML tijekom približno 6 mjeseci nakon prekida primjene TYSABRIJA.

Ako se u bolesnika javi PML liječenje TYSABRIJEM se mora trajno prekinuti.

Nakon obnavljanja imunološkog sustava u imunokompromitiranih bolesnika s PML-om primijećen je poboljšani ishod bolesti.

Na temelju retrospektivne analize bolesnika liječenih natalizumabom od njegova odobrenja, nije primijećena razlika u 2-godišnjem preživljenju nakon dijagnoze PML-a između bolesnika u kojih je primijenjen PLEX i onih u kojih nije. Za odgovore na druga pitanja u vezi s liječenjem PML-a pogledajte Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje.

PML i IRIS (upalni sindrom imunološke rekonstitucije)

IRIS se pojavljuje kod gotovo svih bolesnika liječenih TYSABRIJEM sa PML-om nakon ukidanja ili uklanjanja lijeka. Misli se da je IRIS rezultat ponovne uspostave imunološke funkcije u bolesnika sa PML-om, što može dovesti do ozbiljnih neuroloških komplikacija i može biti smrtonosno. Potrebno je praćenje razvoja IRIS-a i poduzimanje prikladnog liječenja prateće upale tijekom oporavka od PML-a (za daljnje informacije vidjeti Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje).

Infekcije uključujući druge oportunističke infekcije

Kod primjene TYSABRIJA zabilježene su i neke druge oportunističke infekcije, poglavito u bolesnika s Crohnovom bolešću koji su imunokompromitirani ili u kojih je postojala značajna komorbidnost, međutim, trenutno nije moguće isključiti povećan rizik od drugih oportunističkih infekcija tijekom

primjene lijeka u bolesnika u kojih ne postoji komorbiditet. Oportunističke infekcije uočene su i u bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali TYSABRI kao monoterapiju (vidjeti dio 4.8).

TYSABRI povećava rizik od razvoja encefalitisa i meningitisa uzrokovanih herpes simplex i varicella zoster virusima. Ozbiljni, po život opasni, a ponekad i fatalni slučajevi prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika sa multiplom sklerozom koji su primali TYSABRI (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave herpesni encefalitis ili meningitis, liječenje treba prekinuti i provesti odgovarajuće liječenje herpesnog encefalitisa ili meningitisa.

Akutna retinalna nekroza rijetka je fulminantna virusna infekcija mrežnice koju uzrokuje obitelj herpes virusa (npr. *varicella zoster*). Akutna retinalna nekroza je zapažena u bolesnika u kojih se primijenjuje TYSABRI te može potencijalno izazvati sljepoću. Bolesnike kod kojih se javljaju simptomi na oku poput smanjene oštine vida, crvenilo oka i bol u oku treba uputiti na pregled mrežnice radi utvrđivanja akutne retinalne nekroze. Nakon kliničke dijagnoze akutne retinalne nekroze potrebno je razmotriti prekid primjene TYSABRIJA tih bolesnika.

Liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da postoji mogućnost pojave drugih oportunističkih infekcija tijekom terapije TYSABRIJEM te ih trebaju uključiti u diferencijalnu dijagnozu infekcija koje se javljaju u bolesnika koji primaju TYSABRI. Ako postoji sumnja na oportunističku infekciju, primjenu TYSABRIJA treba prekinuti sve dok se daljnjim procjenama ne isključi mogućnost takvih infekcija.

Ako bolesnik koji prima TYSABRI razvije oportunističku infekciju, primjenu lijeka mora se trajno prekinuti.

Smjernice za edukaciju

Svi kliničari koji namjeravaju propisati TYSABRI, moraju dobro poznavati Informaciju za liječnike i Smjernice za liječenje.

Liječnici moraju razgovarati s bolesnikom o koristima i rizicima terapije TYSABRIJEM te im dati Karticu s upozorenjem za bolesnika. Bolesnike treba upozoriti da u slučaju pojave infekcije trebaju reći svom liječniku da primaju TYSABRI.

Liječnici trebaju savjetovati bolesnike o važnosti neprekinute primjene, posebice u početnim mjesecima liječenja (vidjeti Preosjetljivost).

Preosjetljivost

Kod primjene TYSABRIJA mogu nastupiti reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljne sistemske reakcije (vidjeti dio 4.8). Te reakcije uglavnom su se javljale tijekom infuzije ili do 1 sat nakon završetka infuzije. Rizik od preosjetljivosti je bio najveći kod početnih infuzija i kod bolesnika ponovno izloženih TYSABRIJU nakon početne kratke izloženosti (jedna ili dvije infuzije) i produženog perioda (tri mjeseca ili više) bez liječenja. Međutim, kod svake primijenjene infuzije treba uzeti u obzir rizik od reakcija preosjetljivosti.

Bolesnike treba promatrati tijekom infuzije i sat vremena nakon infuzije (vidjeti dio 4.8). Sredstva za liječenje reakcija preosjetljivosti moraju biti dostupna.

Kod prvih znakova preosjetljivosti treba prekinuti primjenu TYSABRIJA i započeti s odgovarajućom terapijom.

Bolesnici kod kojih se pojavi reakcija preosjetljivosti moraju trajno prekinuti liječenje TYSABRIJEM.

Istovremeno liječenje imunosupresivima

Sigurnost i djelotvornost TYSABRIJA u kombinaciji s drugim imunosupresivima i antineoplastičima nisu u potpunosti utvrđene. Istovremena primjena ovih lijekova s TYSABRIJEM može povećati rizik od infekcija, uključujući oportunističke infekcije, te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

U kliničkim ispitivanjima faze 3 multiple skleroze, istovremeno liječenje relapsa kratkom terapijom kortikosteroidima i TYSABRIJEM nije bilo povezano s povećanom stopom infekcija. Kratkotrajna primjena kortikosteroida stoga se može primjenjivati u kombinaciji s TYSABRIJEM.

Prethodno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim terapijama

Bolesnici koji su prije liječeni imunosupresivnim lijekovima pod povećanim su rizikom od pojave PML-a. Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenile djelotvornost i sigurnost lijeka TYSABRI kada bolesnici prelaze s terapija koje mijenjaju tijekom bolesti i imaju imunosupresivni učinak. Nije poznato postoji li u bolesnika koji prelaze s tih terapija na TYSABRI povećani rizik od PML-a, stoga te bolesnike treba češće nadzirati (tj. slično kao i bolesnike koji na TYSABRI prelaze s imunosupresivnih lijekova, vidjeti MR probir na PML).

Pažnja je potrebna u bolesnika koji su prethodno primali imunosupresive jer treba proći dovoljno vremena da se ponovno uspostavi normalna imunološka funkcija. Liječnici moraju promotriti svakog bolesnika zasebno kako bi utvrdili da li je stanje bolesnika imunokompromitirano prije početka liječenja TYSABRIJEM (vidjeti dio 4.3).

Kada bolesnici prelaze s druge terapije koja mijenja tijekom bolesti na TYSABRI, mora se uzeti u obzir poluvijek i način djelovanja te druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imunološki učinak, a da se istodobno minimizira rizik od reaktivacije bolesti. Kako bi se osiguralo da su nestali imunološki učinci prethodne terapije (tj. citopenija), prije početka liječenja lijekom TYSABRI preporučuje se kontrola kompletne krvne slike (KKS, uključujući limfocite).

Bolesnici mogu izravno prijeći s interferona beta ili glatiramer acetata na TYSABRI, uz uvjet da nema znakova značajnih abnormalnosti povezanih s liječenjem, poput neutropenije i limfopenije.

Kada bolesnici prelaze s dimetilfumarata, razdoblje ispiranja lijeka iz organizma treba biti dovoljno dugo da se broj limfocita oporavi prije nego što započne liječenje TYSABRIJEM.

Nakon prekida liječenja fingolimodom, broj limfocita progresivno se vraća u normalan raspon unutar 1 do 2 mjeseca nakon prestanka terapije. Razdoblje ispiranja lijeka iz organizma treba biti dovoljno dugo da se broj limfocita oporavi prije nego što započne liječenje TYSABRIJEM.

Teriflunomid se sporo eliminira iz plazme. Bez ubrzanog postupka uklanjanja, klirens teriflunomida iz plazme može trajati od nekoliko mjeseci do 2 godine. Preporučuje se ubrzan postupak eliminacije opisan u sažetku opisa svojstava lijeka za teriflunomid ili, u drugom slučaju, razdoblje ispiranja lijeka iz organizma ne smije biti kraće od 3,5 mjeseca. Kada bolesnici prelaze s teriflunomida na TYSABRI, potreban je oprez zbog mogućih istodobnih imunoloških učinaka.

Alemtuzumab ima izrazito dugotrajne imunosupresivne učinke. Budući da stvarno trajanje tih učinaka nije poznato, ne preporučuje se započeti primjenu lijeka TYSABRI poslije alemtuzumaba osim kad je za pojedinog bolesnika jasno da su koristi veće od rizika.

Imunogeničnost

Egzacerbacije bolesti ili pojave vezane za infuziju mogu ukazati na razvoj protutijela na natalizumab. U tim slučajevima treba ispitati prisutnost protutijela te ako je test na protutijela i dalje pozitivan nakon barem 6 tjedana, liječenje treba prekinuti, jer su perzistirajuća protutijela povezana sa značajnim smanjenjem djelotvornosti TYSABRIJA i povećanom incidencijom reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Budući da bolesnici, koji su na početku bili kratko izloženi TYSABRIJU a nakon toga imali produženi period bez liječenja, imaju povećani rizik od razvoja protutijela na natalizumab i/ili preosjetljivosti uslijed ponovnog liječenja, mora se ispitati prisutnost protutijela, a ako je test i dalje pozitivan nakon barem 6 tjedana, bolesnik ne smije primiti daljnje liječenje TYSABRIJEM.

Oštećenje jetre

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su spontane prijave ozbiljnih nuspojava, povezanih s oštećenjem jetre. Ta oštećenja jetre se mogu desiti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, čak i nakon prve doze. U nekim slučajevima, reakcija se može ponovo pojaviti kod ponovljene primjene TYSABRIJA. Neki bolesnici, koji su u svojoj anamnezi imali abnormalne jetrene testove, doživjeli su egzacerbaciju abnormalnih testova jetre dok su primali TYSABRI. Bolesnike je potrebno pratiti kako bi se otkrili znakovi oštećenja jetrene funkcije te ih uputiti da se obrate svom liječniku u slučaju da se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na oštećenje jetre, kao što su žutica i povraćanje. U slučajevima značajne ozljede jetre potrebno je prekinuti terapiju TYSABRIJEM.

Prekid terapije TYSABRIJEM

Ako se donese odluka o prekidu liječenja natalizumabom, liječnik treba biti svjestan toga da natalizumab ostaje u krvi i ispoljava farmakodinamski učinak (npr. povećan broj limfocita) tijekom približno 12 tjedana nakon zadnje doze. Započinjanje druge terapije u ovom razdoblju će stoga dovesti do istovremene izloženosti natalizumabu. Primjena lijekova poput interferona i glatiramer acetata tijekom razdoblja nakon prestanka primjene natalizumaba nije predstavljala rizik za sigurnost liječenja tijekom kliničkih ispitivanja. Podaci o istovremenoj izloženosti imunosupresivima u bolesnika s multiplom sklerozom nisu dostupni. Primjena ovih lijekova netom nakon prestanka primjene natalizumaba može dovesti do dodatne imunosupresije. To treba pažljivo razmotriti za svakog bolesnika ponaosob te ostaviti neko razdoblje da se natalizumab ukloni iz organizma. Kratkotrajna primjena steroida za liječenje relapsa nije dovela do povećanja infekcija tijekom kliničkih ispitivanja.

Sadržaj natrija u TYSABRIJU

TYSABRI sadrži 2,3 mmol (ili 52 mg) natrija po bočici lijeka. Kada je razrijeđen u 100 ml natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) taj lijek sadrži 17,7 mmol (ili 406 mg) natrija po dozi. To treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim natrijem.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

TYSABRI je kontraindiciran u kombinaciji s drugim terapijama koje mijenjaju tijek bolesti (vidjeti dio 4.3).

Imunizacije

U randomiziranom, otvorenom ispitivanju na 60 bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom nije opažena značajna razlika između humoralne imunološke reakcije na tetanusni toksoid (recall antigen) i tek malo sporije i smanjene humoralne imunološke reakcije na neoantigen (hemocijanin iz morskih puževa) u bolesnika koji su liječeni TYSABRIJEM tijekom 6 mjeseci u usporedbi s neliječenom kontrolnom skupinom. Živa cjepiva nisu ispitivana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz kliničkih ispitivanja, registra za prospektivno praćenje trudnoća, slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i dostupne literature ne ukazuju da izloženost TYSABRIJU ima učinak na ishod trudnoće.

Završen registar za prospektivno praćenje trudnoća s TYSABRIJEM sadržavao je 355 trudnoća s dostupnim ishodima. Bilo je 316 živorođene djece, od kojih je za 29 prijavljeno da imaju prirođene mane. Šesnaest od tih 29 klasificirano je kao teške prirođene mane. Ta stopa mana odgovara stopi mana prijavljenih u drugim registrima trudnoća koji uključuju bolesnice s multiplom sklerozom. Nema dokaza o određenom obrascu prirođenih mana pri primjeni TYSABRIJA.

Slučajevi iz objavljene literature prikazuju prolaznu blagu do umjerenu trombocitopeniju i anemiju uočenu u novorođenčadi žena koje su bile izložene TYSABRIJU u trećem tromjesečju trudnoće. Stoga se preporučuje da se novorođenčad žena koje su bile izložene lijeku tijekom trećeg tromjesečja trudnoće prati na potencijalne hematološke abnormalnosti.

Ako žena zatrudni tijekom primanja TYSABRIJA potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka. Prilikom procjene omjera koristi i rizika primjene TYSABRIJA tijekom trudnoće treba uzeti u obzir kliničko stanje bolesnice i mogući povratak aktivnosti bolesti nakon prekida primjene lijeka.

Dojenje

Natalizumab se izlučuje u majčino mlijeko. Učinak natalizumaba na novorođenčad/dojenčad je nepoznat. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom TYSABRI.

Plodnost

Primijećeno je smanjenje plodnosti ženki zamorca u jednom ispitivanju kod primjene doza koje su prekoračivale dozu primijenjenu u ljudi; natalizumab nije imao utjecaja na mušku plodnost. Mogućnost da bi natalizumab utjecao na plodnost u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze nije vjerojatna.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja o utjecaju TYSABRIJA na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedene. Međutim, uzevši u obzir vrlo često zabilježenu omaglicu, bolesnicima koje osjete ovu nuspojavu treba savjetovati da ne upravljaju vozilima niti rade na strojevima dok te smetnje ne prestanu.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

U placebom kontroliranim ispitivanjima na 1617 bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali natalizumab do 2 godine (1135 bolesnika je primalo placebo), u 5,8% bolesnika koji su primali natalizumab (placebo skupina: 4,8%) došlo je do nuspojava koje su uzrokovale prekid liječenja. Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja 43,5% bolesnika koji su primali natalizumab prijavilo je nuspojave (placebo skupina: 39,6%).

Najveća incidencija nuspojava uočenih u placebo kontroliranim ispitivanjima kod bolesnika s multiplom sklerozom s natalizumabom u preporučenoj dozi, prijavljena je za omaglicu, mučninu, urtikariju i tresavicu povezane s infuzijama.

Tablični popis nuspojava

U nastavku su prikazane nuspojave vezane za natalizumab s incidencijom većom od 0,5% u odnosu na placebo.

Nuspojave su navedene u skladu s MedDRA preporučenim pojmovima i klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA-i. Učestalost je definirana kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

U sklopu svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

MedDRA - klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Infekcija mokraćnog sustava	Vrlo često
	Nazofaringitis	Vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava	Urtikarija	Često
	Preosjetljivost	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Vrlo često
	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje	Često
	Mučnina	Vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Tresavica	Često
	Pireksija	Često
	Umor	Vrlo često

Opis izdvojenih nuspojava

Reakcije vezane za infuziju

U dvogodišnjim kontroliranim kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s multiplom sklerozom, pojava vezana za infuziju određena je kao nuspojava koja se javlja tijekom infuzije ili do 1 sat po završetku infuzije. Ove nuspojave javile su se u 23,1% bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali natalizumab (placebo skupina: 18,7%). Pojave koje su češće zabilježene kod uzimanja natalizumaba nego placeba uključuju omaglicu, mučninu, urtikariju i tresavicu.

Reakcije preosjetljivosti

U dvogodišnjim kontroliranim kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s multiplom sklerozom reakcije preosjetljivosti javile su se u do 4% bolesnika. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije javile su se u manje od 1% bolesnika koji su primali TYSABRI. Reakcije preosjetljivosti uglavnom su se javile tijekom infuzije ili tijekom prvog sata po završetku infuzije (vidjeti dio 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti povezane s jednim ili više slijedećih simptoma: hipotenzija, hipertenzija, bol u prsištu, nelagoda u prsištu, dispneja, angioedem kao dodatnim simptomima uz uobičajene, kao što su osip i urtikarija.

Imunogeničnost

U 10% bolesnika s multiplom sklerozom pronađena su protutijela na natalizumab tijekom dvogodišnjih kontroliranih kliničkih ispitivanja. Perzistirajuća anti-natalizumab protutijela (pozitivan test na protutijela reproducibilan i kod ponovnog testiranja najmanje 6 tjedana kasnije) razvila su se u oko 6% bolesnika. Protutijela su pronađena samo jedanput u još 4% bolesnika. Perzistirajuća protutijela dovedena su u svezu sa značajnim smanjenjem djelotvornosti TYSABRIJA i povećanom incidencijom reakcija preosjetljivosti. Perzistirajuća protutijela također dovode do reakcija vezanih za infuziju, kao što su tresavica, mučnina, povraćanje i crvenilo uz osjećaj vrućine (vidjeti dio 4.4).

Ako se nakon otprilike 6 mjeseci liječenja posumnja na perzistirajuća protutijela na osnovi smanjene djelotvornosti ili pojave reakcija vezanih za infuziju, protutijela se mogu otkriti i potvrditi daljnjim testiranjem 6 tjedana nakon prvog pozitivnog testa. Budući da u bolesnika s perzistirajućim protutijelima djelotvornost lijeka može biti smanjena, dok incidencija reakcija preosjetljivosti ili reakcija vezanih uz infuziju može biti povećana, liječenje treba prekinuti u bolesnika koji su razvili perzistirajuća protutijela.

Infekcije, uključujući PML i oportunističke infekcije

U sklopu dvogodišnjih kontroliranih kliničkih ispitivanja na bolesnicima s multiplom sklerozom, stopa infekcija bila je oko 1,5 po bolesniku godišnje, kod bolesnika koji su primali natalizumab kao i kod onih koji su primali placebo. Priroda infekcija bila je slična u bolesnika koji su primali natalizumab odnosno placebo. U sklopu kliničkih ispitivanja multiple skleroze zabilježen je slučaj dijareje uzrokovane protozomom roda *Cryptosporidium*. U drugim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su slučajevi dodatnih oportunističkih infekcija, od kojih su neke bile smrtonosne. Većina bolesnika nije prekidala liječenje natalizumabom tijekom infekcija i oporavak je uslijedio nakon odgovarajućeg liječenja.

U kliničkim ispitivanjima, herpes infekcije (Varicella-Zoster virus, Herpes-simplex virus) su se pojavljivale neznatno učestalije u bolesnika koji su primali natalizumab u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih ozbiljnih, opasnih po život i ponekad fatalnih slučajeva encefalitisa i meningitisa uzrokovanih herpes simplex ili varicella zoster virusima u bolesnika sa multiplom sklerozom koji su primali TYSABRI. Liječenje TYSABRIJEM prije pojave te bolesti trajalo je nekoliko mjeseci do nekoliko godina (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi akutne retinalne nekroze u bolesnika koji su primali TYSABRI. Neki slučajevi zabilježeni su u bolesnika s herpes infekcijama središnjeg živčanog sustava (SŽS) (npr. herpesnim meningitisom i encefalitisom). Ozbiljni slučajevi akutne retinalne nekroze koji su zahvatili jedno ili oba oka doveli su do sljepoće u nekih bolesnika. Liječenje zabilježeno u tim slučajevima uključivalo je antivirusnu terapiju, a u nekim slučajevima operaciju (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi PML-a prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima, opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet i pasivnom praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. PML obično dovodi do teškog invaliditeta ili smrti (vidjeti dio 4.4). Slučajevi JCV GCN-a su također prijavljeni tijekom primjene TYSABRIJA nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi JCV GCN-a su slični PML-u.

Oštećenje jetre

Spontane nuspojave ozbiljnih oštećenja jetre, povišenih jetrenih enzima te hiperbilirubinemije bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Anemija i hemolitička anemia

U bolesnika koji su liječeni TYSABRIJEM u opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su rijetki, ozbiljni slučajevi anemije i hemolitičke anemije.

Zloćudne bolesti

Nisu primijećene razlike u stopama incidencije ili prirodi zloćudnih bolesti između bolesnika koji su primali natalizumab ili placebo tijekom dvogodišnjeg liječenja. Međutim, utjecaj natalizumaba na zloćudne bolesti nije moguće isključiti bez praćenja bolesnika kroz dulje razdoblje. Vidjeti dio 4.3.

Utjecaji na laboratorijske testove

U 2-godišnjem kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s multiplom sklerozom liječenje TYSABRIJEM bilo je povezano s povećanjem broja limfocita, monocita, eozinofila, bazofila i crvenih krvnih stanica s jezgrom. Povećanje neutrofila nije primijećeno. Povećanje broja limfocita, monocita, eozinofila i bazofila kretalo se u rasponu od 35% do 140% za pojedine vrste stanica, ali je srednji broj stanica ostao u normalnim okvirima. Tijekom liječenja TYSABRIJEM primijećena su mala smanjenja hemoglobina (srednje smanjenje 0,6 g/dl), hematokrita (srednje smanjenje 2%) i broja crvenih krvnih stanica (srednje smanjenje $0,1 \times 10^6/l$). Sve promjene hematoloških varijabli vratile su se na vrijednosti prije liječenja, uglavnom unutar 16 tjedana nakon primjene zadnje doze lijeka i nisu bile povezane s kliničkim simptomima. Nakon stavljanja lijeka u promet, također su zabilježene pojave eozinofilije (broj eozinofila $>1500/mm^3$) bez kliničkih simptoma. U takvim slučajevima kada je terapija TYSABRIJEM prekinuta povišene razine eozinofila vratile su se na normalne vrijednosti.

Pedijatrijska populacija

Ozbiljne nuspojave procijenjene su u 621 pedijatrijskog bolesnika s multiplom sklerozom uključenog u metaanalizu (vidjeti također dio 5.1). Uzimajući u obzir ograničenja tih podataka, u ovoj populaciji bolesnika nisu ustanovljeni novi sigurnosni signali. U metaanalizi je zabilježen 1 slučaj herpesnog meningitisa. Metaanaliza nije pokazala slučajeve PML-a, međutim, tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi PML-a u pedijatrijskih bolesnika liječenih natalizumabom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA23

Farmakodinamički učinci

Natalizumab selektivno inhibira adhezijske molekule vezanjem za $\alpha 4$ -podjedinicu ljudskih integrina, koja je izrazito prisutna na površini svih leukocita osim neutrofila. Natalizumab se specifično veže za integrin $\alpha 4\beta 1$ te time sprečava njegovu interakciju s receptorom, vaskularnom staničnom adhezijskom molekulom-1 (VCAM-1) i ligandima osteopontinom i veznim segmentom-1 (engl. *connecting segment-1*, CS-1) koji predstavlja alternativno izrezanu domenu fibronektina. Natalizumab sprečava interakciju integrina $\alpha 4\beta 7$ s adhezijskim molekulama-1 MadCAM-1 (engl. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*). Prekid ovih molekularnih interakcija sprečava prijelaz mononuklearnih leukocita preko endotela u upaljeno tkivo parenhima. Daljnji mogući mehanizam djelovanja natalizumaba je sprečavanje upalnih reakcija u oboljelom tkivu inhibicijom interakcije između leukocita koji

ekspimiraju $\alpha 4$ i njihovih liganada u izvanstaničnom matriksu i na stanicama parenhima. Natalizumab time može potisnuti upalni proces na oboljelom mjestu i inhibirati daljnji prodor imunih stanica u upaljena tkiva.

Smatra se da lezije kod multiple skleroze nastaju kada aktivirani T-limfociti prijeđu krvnomoždane barijeru. Prijelaz leukocita preko krvno-moždane barijere uključuje interakciju između adhezijskih molekula na upalnim stanicama i endotelnim stanicama stjenke krvnih žila. Interakcija između $\alpha 4\beta 1$ i njegovih meta važan je dio patološke upale u mozgu i prekidom ovih interakcija dolazi do smanjenja upale. U normalnim okolnostima VCAM-1 nije ekspimiran u parenhimu mozga. Međutim, u prisustvu protuupalnih citokina, dolazi do ekspresije VCAM-1 na edotelnim stanicama, a možda i na glija stanicama blizu mjesta upale. Za pojavu upale središnjeg živčanog sustava u multiploj sklerozi odgovorna je interakcija $\alpha 4\beta 1$ s VCAM-1, CS-1 i osteopontinom koja dovodi do snažne adhezije i prodora leukocita u parenhim mozga te može pokrenuti upalni proces u tkivu središnjeg živčanog sustava. Prekid molekularnih interakcija $\alpha 4\beta 1$ s njegovim meta smanjuje upalnu aktivnost prisutnu u mozgu kod multiple skleroze i inhibira daljnji prodor imunih stanica u upaljeno tkivo, čime smanjuje nastanak i povećanje lezija u multiploj sklerozi.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost monoterapije ocijenjena je jednim randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjem kontroliranim placebo skupinom u trajanju od dvije godine (ispitivanje AFFIRM) na bolesnicima s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom koji su doživjeli barem 1 klinički relaps u godini prije pristupanja ispitivanju te koji su prema Kurtzkeovoj ljestvici stanja širenja nesposobnosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) ocijenjeni između 0. i 5. stupnja. Medijan dobi bio je 37 godina, a medijan trajanja liječenja 5 godina. Bolesnici su nasumično raspodijeljeni u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala TYSABRI od 300 mg (n = 627) i skupinu koja je primala placebo (n = 315) svaka 4 tjedna do ukupno 30 infuzija. Neurološka ispitivanja provedena su svakih 12 tjedana te kod sumnje na relaps. Magnetske rezonancije za lezije T1 utvrđene gadolinijem (Gd) i za hiperintenzivne lezije T2 napravljene su jedanput godišnje.

Značajke i rezultati ispitivanja prikazani su u donjoj tablici.

Ispitivanje AFFIRM: osnovne značajke i rezultati		
Dizajn	Monoterapija; randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano paralelnom placebo skupinom u trajanju od 120 tjedana	
Ispitanici	Relapsno-remitentna multipla skleroza (prema McDonaldovim kriterijima)	
Liječenje	Placebo/Natalizumab 300 mg i.v. svaka 4 tjedna	
Ishod nakon prve godine	Stopa relapsa	
Ishod nakon dvije godine	Progresija EDSS-a	
Sekundarni ishodi ispitivanja	Varijable dobivene na osnovi stope relapsa / varijable dobivene na osnovi magnetske rezonancije	
Skupine ispitanika	Placebo	Natalizumab
Randomizacija	315	627
Broj ispitanika na kraju prve godine	296	609
Broj ispitanika na kraju druge godine	285	589
Medijan dobi (raspon)	37 (19-50)	36 (18-50)
Medijan trajanja MS u godinama (raspon)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Medijan vremena od postavljanja dijagnoze u godinama (raspon)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Medijan broja relapsa u prethodnih 12 mjeseci (raspon)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Medijan (raspon) početne vrijednosti EDSS	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)

Ispitivanje AFFIRM: osnovne značajke i rezultati		
REZULTATI		
Godišnja stopa relapsa		
Nakon jedne godine (primarni ishod)	0,805	0,261
Nakon dvije godine	0,733	0,235
Jedna godina	Omjer stope relapsa 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dvije godine	Omjer stope relapsa 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Bez relapsa		
Nakon jedne godine	53%	76%
Nakon dvije godine	41%	67%
Onesposobljenost		
Udio progresije bolesti ¹ (potvrđeno nakon 12 tjedana; primarni ishod)	29%	17%
	Omjer hazarda 0,58, CI _{95%} 0,43 ; 0,73, p<0,001	
Udio progresije bolesti ¹ (potvrđeno nakon 24 tjedna; primarni ishod)	23%	11%
	Omjer hazarda 0,46, CI _{95%} 0,33 ; 0,64, p<0,001	
Magnetska rezonancija (0-2 godine)		
Medijan % promjene volumena hiperintenzivnih lezija T2	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Srednji broj novih ili novorastućih hiperintenzivnih lezija T2	11,0	1,9 (p<0,001)
Srednji broj hipointenzivnih lezija T1	4,6	1,1 (p<0,001)
Srednji broj lezija utvrđenih gadolinijem	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progresija onesposobljenosti određena je kao povećanje za najmanje 1,0 vrijednost EDSS od početne vrijednosti EDSS ≥1,0 u trajanju barem 12 ili 24 tjedna ili kao povećanje za najmanje 1,5 vrijednosti EDSS od početne vrijednosti EDSS =0 u trajanju barem 12 ili 24 tjedna.		

U podskupini bolesnika u kojih je postojala indikacija za liječenje brzonapredujuće relapsnoremitentne multiple skleroze (bolesnici s dva ili više relapsa i jednom ili više lezija utvrđenih gadolinijem) godišnja stopa relapsa iznosila je 0,282 za skupinu koja je primala TYSABRI (n = 148) i 1,455 za skupinu koja je primala placebo (n = 61) (p < 0,001). Omjer hazarda od progresije onesposobljenosti bio je 0,36 (95% CI : 0,17, 0,76) p = 0,008. Ovi rezultati dobiveni su na osnovi *post hoc* analize te ih treba oprezno protumačiti. Podaci o težini relapsa prije uključivanja bolesnika u ispitivanje nisu dostupni.

Interim analiza rezultata (od svibnja 2015.) dobivenih u multicentričnom ispitivanju faze 4 s jednom skupinom ispitanika (n = 5770) u programu opažanja za TYSABRI koji je u tijeku pokazala je da se u bolesnika koji prelaze s beta interferona (n = 3255) ili glatirameracetata (n = 1384) na TYSABRI, zadržalo značajno smanjenje godišnje stope relapsa (p < 0,0001). Srednje vrijednosti rezultata EDSS ostale su stabilne 5 godina. Sukladno rezultatima djelotvornosti opaženim u bolesnika koji su na TYSABRI prelazili s beta interferona ili glatirameracetata, za one u kojih je prijelaz bio s fingolimoda (n = 147) na TYSABRI opaženo je značajno smanjenje godišnje stope relapsa, što je ostalo stabilno 2 godine, a srednje vrijednosti rezultata EDSS ostale su slične od početka do 2. godine. Kod interpretacije tih rezultata u ovoj podskupini bolesnika treba uzeti u obzir ograničenu veličinu uzorka i kraće trajanje izloženosti lijeku TYSABRI.

Provedena je metaanaliza na podacima nakon stavljanja lijeka u promet za 621 pedijatrijskog bolesnika s multiplom sklerozom liječenog TYSABRIJEM (medijan dobi 17 godina, raspon dobi 7-18 godina, 91% u dobi ≥14 godina). U toj analizi, ograničena podskupina bolesnika s podacima

dostupnim prije liječenja (158 od 621 bolesnika) pokazala je smanjenje godišnje stope relapsa od 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) prije liječenja do 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Tijekom unaprijed određene, retrospektivne analize američkih bolesnika pozitivnih na anti-JCV antitijelo koji uzimaju TYSABRI (registar TOUCH), rizik od PML-a uspoređio se između bolesnika liječenih prema odobrenom intervalu doziranja i bolesnika liječenih prema produljenom intervalu doziranja kako je utvrđeno tijekom zadnjih 18 mjeseci izlaganja (EID, prosječni interval doziranja od otprilike 6 tjedana). Većina (85 %) bolesnika liječenih prema EID-u primalo je odobrene doze ≥ 1 godine prije prelaska na EID. Interim analiza pokazala je manji rizik od PML-a u bolesnika liječenih prema EID-u (omjer hazarda = 0,06; 95% CI omjera hazarda = 0,01 – 0,22). Djelotvornost TYSABRIJA primijenjenog prema EID-u nije utvrđena, pa je omjer koristi i rizika EID-a nepoznat (vidjeti dio 4.4).

Djelotvornost je prilagođena bolesnicima koji prijeđu na dulje doziranje nakon ≥ 1 godinu odobrenog doziranja TYSABRIJA i u kojih u godinu dana prije prelaska nije došlo do relapsa. Trenutačni farmakokinetički/farmakodinamički statistički modeli i simulacije upućuju na to da bi rizik od aktivnosti multiple skleroze u bolesnika koji prijeđu na dulji interval doziranja mogao biti veći u bolesnika tjelesne težine > 80 kg ili onih čiji je interval doziranja ≥ 7 tjedana. Ti rezultati nisu validirani prospektivnim kliničkim ispitivanjima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon ponovljene intravenske primjene natalizumaba u dozi od 300 mg u bolesnika s multiplom sklerozom, srednja najveća opažena koncentracija u serumu iznosila je 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Srednji prosjek najniže koncentracije natalizumaba u stanju dinamičke ravnoteže u razdoblju doziranja bio je u rasponu od 23 $\mu\text{g/ml}$ do 29 $\mu\text{g/ml}$. Predviđeno vrijeme potrebno za uspostavljanje stanja dinamičke ravnoteže bilo je oko 36 tjedana.

Analiza populacijske farmakokinetike provedena je na uzorcima od preko 1100 bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali doze u rasponu od 3 do 6 mg/kg natalizumaba. Od njih je 581 bolesnik primao fiksnu dozu od 300 mg u obliku monoterapije. Srednja vrijednost \pm SD klirensa u stanju dinamičke ravnoteže bila je $13,1 \pm 5,0$ ml/h, uz srednju vrijednost \pm SD poluvijeka od 16 ± 4 dana. Analizom je ispitan utjecaj odabranih kovarijabli poput tjelesne težine, dobi, spola, jetrene i bubrežne funkcije te prisustva anti-natalizumab protutijela na farmakokinetiku. Utvrđeno je da samo tjelesna težina i prisustvo anti-natalizumab protutijela utječu na uklanjanje natalizumaba. Tjelesna težina utječe na klirens gotovo linearno, na način da je promjena tjelesne težine za 43% dovela do promjene klirensa za 31% do 34%. Promjena klirensa nije klinički značajna. Prisustvo perzistirajućih anti-natalizumab protutijela povećalo je klirens natalizumaba oko 3 puta, što je u skladu sa smanjenim koncentracijama natalizumaba u serumu primijećenim u bolesnika koji pokazuju trajno prisustvo protutijela (vidjeti dio 4.8).

Farmakokinetika natalizumaba u pedijatrijskih bolesnika s multiplom sklerozom nije ustanovljena. Farmakokinetika natalizumaba u bolesnika s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom nije ispitana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U skladu s farmakološkim djelovanjem natalizumaba, u ispitivanjima *in vivo* primijećeno je promijenjeno kretanje limfocita kako se povećavao broj bijelih krvnih stanica i kako se povećavala težina slezene. Te promjene su reverzibilne i nemaju nikakve štetne toksikološke posljedice.

U ispitivanjima na miševima primjena natalizumaba nije dovela do povećanja i metastaziranja tumorskih stanica melanoma i limfoblastičke leukemije.

Klastogeni ili mutageni učinci natalizumaba nisu primijećeni u Amesovom testu ili testovima ljudskih kromosomskih aberacija. Natalizumab nije imao utjecaja na ispitivanja *in vitro* proliferacije α 4-integrin-pozitivne tumorske linije ili citotoksičnosti.

Smanjenje plodnosti ženki zamorca primijećeno je u jednom ispitivanju kod doza viših od ljudskih doza; natalizumab nije utjecao na plodnost mužjaka.

Utjecaj natalizumaba na reprodukciju ocijenjen je u 5 ispitivanja, 3 na zamorcima i 2 na majmunima *cynomolgus*. Ta ispitivanja nisu dokazala teratogene učinke ili utjecaj na rast mladunčadi. U jednom ispitivanju na zamorcima zabilježeno je malo smanjenje preživljenja mladunčadi. U ispitivanju na majmunima broj pobačaja bio je udvostručen u skupinama koje su primale 30 mg/kg natalizumaba u odnosu na kontrolne skupine. To je bio rezultat visoke incidencije pobačaja u prvoj skupini majmuna koji su primali lijek, a koja nije primijećena u drugoj skupini. Utjecaj na stope pobačaja nije zabilježen u drugim ispitivanjima. Ispitivanje na trudnim majmunima *cynomolgus* ukazalo je na promjene u fetusu vezane za natalizumab poput blage anemije, smanjenog broja trombocita, povećane težine slezene te smanjene težine jetre i timusa. Te promjene bile su povezane s povećanom ekstramedularnom hematopoezom u slezeni, atrofijom timusa i smanjenom jetrenom hematopoezom. Broj trombocita također je bio smanjen u mladunčadi majki koje su primale natalizumab sve do poroda, no nije bilo znakova anemije. Sve promjene primijećene su kod doza viših od ljudske doze te su se povukle nakon uklanjanja natalizumaba iz tijela.

U majmuna *cynomolgus* koji su primali natalizumab sve do poroda, niske razine natalizumaba pronađene su u majčinom mlijeku nekih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev klorid
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

TYSABRI se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Razrijeđena otopina

Preporučuje se primijeniti otopinu odmah nakon razrijeđivanja 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju. Ako se ne primijeni odmah, razrijeđenu otopinu treba pohraniti na 2°C – 8°C i primijeniti infuzijom unutar 8 sati nakon razrijeđivanja. Za vrijeme čuvanja i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

15 ml koncentrata u bočici (staklo tipa I) s čepom (od klorobutilne gume) i zatvaračem (od aluminijske) s *flip-off* kapicom.

Veličina pakiranja je jedna bočica po kartonskoj kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za upotrebu:

- Provjerite sadrži li TYSABRI bočica čestice prije razrjeđivanja i primjene. Ako primijetite čestice i/ili ako tekućina u bočici nije bezbojna i bistra do blago opalescentna, bočicu ne smijete upotrijebiti.
- Koristite aseptičku tehniku za pripremu otopine TYSABRIJA za intravensku (i.v.) infuziju. Odstranite 'flip-off' kapicu s bočice. Umetnite iglu štrcaljke u bočicu kroz središnji dio gumenog čepa i izvucite 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju.
- Dodajte 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju u 100 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekcije. Nježno preokrenite TYSABRI otopinu da se potpuno izmiješa. Ne tresite.
- TYSABRI se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.
- Prije primjene vizualno provjerite da li razrijeđeni lijek sadrži čestice ili je promijenio boju. Nemojte ga upotrijebiti ako je boja promijenjena ili ako su vidljive čestice.
- Razrijeđeni lijek trebate upotrijebiti što prije i unutar 8 sati nakon razrjeđivanja. Ako je razrijeđeni lijek pohranjen na 2°C – 8°C (ne zamrzavati), ostavite otopinu da se zagrije do sobne temperature prije infuzije.
- Razrijeđena otopina daje se putem intravenske infuzije tijekom 1 sata brzinom od oko 2 ml/min.
- Po završetku infuzije isperite intravensku liniju 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekcije.
- Svaka bočica namijenjena je za jednokratnu uporabu.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/346/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipnja 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC 27709-4627
SAD

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

▪ **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Ovisno o tome kako se na nacionalnoj razini prate bolesnici koji se trenutno liječe TYSABRIJEM, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prema potrebi raspraviti i usuglasiti mjere za daljnje poboljšanje praćenja s nacionalnim regulatornim tijelom (npr. registri, ispitivanja praćenja nakon stavljanja lijeka u promet). Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će primijeniti dogovorene mjere za praćenje u roku dogovorenom s nacionalnim regulatornim tijelom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora nakon rasprave i dogovora s nacionalnim regulatornim tijelom svake države članice na čijem se tržištu TYSABRI nalazi, osigurati da svi liječnici koji namjeravaju propisati TYSABRI dobiju komplet za liječnika koji sadrži sljedeće elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku
- Informacije za liječnika o TYSABRIJU
- Kartica s upozorenjima za bolesnika
- Obrasce za početak i nastavak liječenja
- Obrazac za prekid liječenja

Informacije za liječnika o TYSABRIJU trebaju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Liječenje TYSABRIJEM trebaju započeti i neprekidno nadgledati specijalizirani liječnici s iskustvom u dijagnozi i liječenju neuroloških stanja, u ustanovama gdje postoji stalan pristup uređaju za magnetsku rezonanciju (MR).
- Informaciju da je s TYSABRIJEM moguća pojava atipičnih/oportunističkih infekcija, posebno PML, koja uključuje:
 - o Oportunističke infekcije (osim PML-a):
 - o TYSABRI povećava rizik od razvoja encefalitisa, meningitisa i akutne retinalne nekroze (ARN-a) izazvane virusima herpes simplex i varicella zoster.
 - o Smjernice za probir na ARN.
 - o Da rizik za PML raste s produljenjem trajanja liječenja te da liječenje u trajanju duljem od 24 mjeseca nosi dodatni rizik i ostale čimbenike povezane s povećanim rizikom za PML
 - Prisutnost anti-JCV protutijela
 - Razina odgovora protutijela (indeks) za bolesnike bez imunosupresivnog liječenja u anamnezi
 - Liječenje imunosupresivima prije primjene TYSABRIJA
 - o Stratifikacija rizika za pojavu PML-a temeljem identificiranih čimbenika rizika i predstavljanje rizika od PML-a u određenom vremenskom intervalu liječenja, kao i kumulativni rizik za PML
 - o Algoritam procjena rizika od PML-a objedinjuje rizik od PML-a po statusu anti-John-Cunninghamov virus (JCV) antitijela, prethodnoj upotrebi imunosupresiva (IS-a) te trajanju liječenja (u godinama liječenja) te stratificira rizik po vrijednosti indeksa kada je to primjenjivo.
 - o Preporuka za snimanje bolesnika MR-om po sljedećem rasporedu:
 - Unutar 3 mjeseca prije početka primanja TYSABRIJA
 - Svake godine tijekom liječenja TYSABRIJEM
 - Češća snimanja MR-om (npr. svakih 3 do 6 mjeseci) za bolesnike s većim rizikom od PML-a.
 - Pri prvoj naznaci simptoma koji ukazuju na mogućnost PML-a.
 - o Opis MR protokola za početni, rutinski probir i u slučaju sumnje na PML

- Testiranje na anti-JCV protutijela, učestalost testiranja, tumačenje kvalitativnih i kvantitativnih rezultata, seroprevalencija JCV protutijela i stope serokonverzije tijekom vremena
- Dijagnoza i prognoza simptomatskog i asimptomatskog PML-a
 - diferencijacija između PML-a i multiple skleroze
 - rano otkrivanje i intervencija mogu poboljšati ishod

Rasprava o PML-u u bolesnika liječenih lijekom TYSABRI

Tijekom produljenih predregistracijskih ispitivanja u bolesnika s MS-om prijavljena su dva slučaja PML-a, a potpunom sigurnosnom procjenom otkriven je još jedan dodatni slučaj bolesnika s Crohnovom bolešću koji je sudjelovao u kliničkom ispitivanju. Nakon puštanja lijeka u promet rizik od PML-a dobro je karakteriziran prvih 6 godina liječenja te su prepoznate različite razine rizika od PML-a u različitim podgrupama bolesnika.

Bolesnici koji imaju sva tri faktora rizika za PML (tj. pozitivni su na anti-JCV antitijela, primaju terapiju lijekom TYSABRI više od 2 godine te su primili prethodnu terapiju imunosupresivima) imaju viši rizik od PML-a. U bolesnika pozitivnih na anti-JCV antitijela liječenih lijekom TYSABRI koji prije nisu uzimali imunosupresive razina odgovora anti-JCV antitijela (indeks) povezana je s razinom rizika od PML-a (tj. rizik je veći u onih s većim indeksom antitijela nego u onih s manjim indeksom). Trenutačno dostupni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak pri indeksu jednakom 0,9 ili nižem, a znatno se povećava iznad 1,5 za bolesnike koji su liječeni lijekom TYSABRI dulje od 2 godine.

Neovisno o prisutnosti ili odsutnosti rizičnih faktora za PML, u svih bolesnika liječenih lijekom TYSABRI te 6 mjeseci nakon prestanka terapije potrebno je održavati povećani klinički nadzor za PML.

- Opis PML-a i incidencije. Analiza ispitivanja STRATIFY JCV pokazala je prevalenciju anti-JCV antitijela od približno 55 %. U presječnom ispitivanju bolesnika s MS-om u EU-u, neovisno o liječenju, utvrđena je prevalencija anti-JCV antitijela u rasponu od 48,8 % do 69,5 %. U populaciji bolesnika s MS-om prevalencija anti-JCV antitijela povećavala se s dobi te je bila manja u žena nego u muškaraca u svim testiranim kohortama. Općenito, čini se da na prevalenciju anti-JCV antitijela nisu utjecali prethodna upotreba imunosupresiva, prethodna izloženost lijeku TYSABRI ili trajanje izlaganja lijeku TYSABRI.
- Bolesnici, njihovi partneri i skrbnici dobili su savjete o simptomima koji mogu upućivati na rani PML i potrebi za savjetovanjem o potrebi praćenja tih simptoma tijekom liječenja lijekom TYSABRI te približno 6 mjeseci nakon zadnje doze tog lijeka (PML je prijavljivan i do 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka TYSABRI u bolesnika koji nisu imali nalaze koji bi upućivali na PML u vrijeme prekida uzimanja).
- Informacije dane u vezi s tim – u svim slučajevima u kojima je indicirano daljnje istraživanje promjene neurološkog statusa ili promjene MR-a mozga, liječenje lijekom TYSABRI je potrebno prekinuti i ne smije se ponovno započinjati liječenje njime dok se pouzdano ne isključi patologija nepovezana s MS-om. Ne očekuje se da bi kratka obustava terapije lijekom TYSABRI (nekoliko dana ili tjedana) mogla ugroziti terapijsku djelotvornost na temelju farmakodinamike lijeka.

Odluka o obustavi lijeka TYSABRI u bilo kojoj fazi može se temeljiti na početnoj kliničkoj slici, nalazima MR-a, razvoju simptoma ili znakova i/ili odgovoru na liječenje kortikosteroidima.

- Potvrda trajnog prekida liječenja lijekom TYSABRI u slučaju potvrde PML-a
- Liječenje PML-a
- Strategija praćenja nakon prekida liječenja lijekom TYSABRI
- Potreba za informiranjem bolesnika o koristima i rizicima lijeka TYSABRI i dijeljenje:
 - primjerka obrasca za početak liječenja
 - kartice s upozorenjem za bolesnika, uključujući temeljni tekst koji je odobrio CHMP
- Ako se liječenje nastavlja dulje od 24 mjeseca, potreba za informiranjem bolesnika o povećanom riziku od PML-a i davanje primjerka obrasca za prekid liječenja
- Osiguran je opis imunorekonstitucijskog upalnog sindroma (IRIS-a)

Kliničko neurološko pogoršanje u bolesnika s PML-om i/ili JCV GCN-om može biti izazvano uništenjem tkiva SŽS-a posredovanim JCV-om ili, nakon vraćanja funkcije imunskog sustava, intracerebralnom imunskom upalnom reakcijom poznatom pod nazivom imunorekonstitucijski upalni sindrom (IRIS). Na IRIS se općenito sumnja kada bolesnik s PML-om pokazuje znakove kliničkog pogoršanja obično, ali ne i uvijek popraćene gadolinijским povećanjem lezija PML-a s efektom mase na MR-u mozga ili bez njega. Kliničko pogoršanje posljedica je lokalne upalne reakcije, uključujući edem, a manifestira se pogoršanjem neuroloških simptoma, uključujući hemiparezu, ataksiju, poremećaje govora, smetnje vida, kognitivne/bihevioralne promjene i (epileptičke) napadaje (ovisno o mjestu IRIS-a). Moguće su i teške posljedice, uključujući komu i smrt. Iako bi se moglo očekivati da će se opterećenje JC virusa u CST-u smanjiti u prisutnosti IRIS-a, može se i povećati zbog pucanja krvno-moždane barijere i otpuštanja JCV-a iz stanica liziranih tijekom IRIS-a.

U bolesnika liječenih lijekom TYSABRI do IRIS-a je došlo u roku od nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon što je TYSABRI uklonjen izmjenom plazme (PLEX-om) ili imunoadsorpcijom (IA-om). Iako upalna reakcija nakon imunorekonstitucije može biti nužan korak prema uklanjanju stanica zaraženih JCV-om, liječenje aktivne imunске reakcije može postati nužno radi sprječavanja potencijalne štete koju izaziva IRIS (Talan 2009.; Elston i Thacker 2009.) i može biti opasno po život te samim time zahtijevati liječenje u jedinici intenzivnog liječenja. Stoga nakon PLEX-a ili IA-a redovito kliničko praćenje bolesnika, uključujući praćenje MR-om, može biti korisno za rano otkrivanje IRIS-a. Dijagnoza i liječenje IRIS-a kontroverzno je pitanje i u pogledu liječenja nema konsenzusa. No, u zadnje se vrijeme sugerira da bi kortikosteroidi mogli biti korisni za liječenje IRIS-a, osobito u bolesnika s teškim do po život opasnim IRIS-om (Tan et al., 2009, Clifford et al., 2010). Za liječenje IRIS-a u literaturi su prijavljeni sljedeći režimi primjene steroida:

- 1) Prednizon peroralnim putem u dozi od 1,5 mg/kg/dan x 2 tjedna s postupnim smanjenjem tijekom 2 mjeseca
- 2) Intravenski metilprednizolon (1 g/dan tijekom 3 ili 5 dana) s oralnim postupnim smanjenjem tijekom 2 mjeseca

U slučaju daljnjeg pogoršanja tijekom postupnog smanjenja steroida i ako se procijeni da su uzrok nastavljene ili nove upalne reakcije, dodatna kura velike doze steroida može biti nužna.

Profilaktično liječenje steroidima trenutačno se ne preporučuje. Budući da se znanstvene i medicinske spoznaje, uključujući dijagnostičke kriterije i liječenje IRIS-a, brzo razvijaju, najnovije informacije o preporukama za liječenje zatražite na odjelu za medicinska pitanja u svojoj zemlji.

- Mogućnost drugih oportunističkih infekcija
- Nacionalno regulatorno tijelo treba obavijestiti o svakom slučaju PML-a
- Informacije o registru ili drugom sustavu praćenja uspostavljenom u državi članici te kako se uključuju bolesnici

Informacije o produljenom intervalu doziranja (EID-u)

- Podsjetnik na odobreno doziranje; unakrsna referenca na EU-ov sažetak opisa svojstava lijeka
- Predstavite rezultate analize TOUCH koji su pokazali klinički i statistički značajno smanjenje rizika od PML-a u bolesnika liječenih EID-om (interval doziranja od 6 tjedana) u usporedbi sa standardnim intervalom doziranja (interval doziranja od 4 tjedna).
- Do promjene intervala je obično došlo nakon 1 godine (medijan od 25 standardnih intervalnih doza) u sekundarnoj definiciji
- Informirajte o ispitivanju za ocjenu djelotvornosti, podnošljivosti i sigurnosti prelaska na EID nakon najmanje 12 mjeseci na odobrenoj dozi koje traje.
- Predstavite podatke iz modeliranja PK-a/PD-a/djelotvornosti iz podataka kliničkih ispitivanja koji sugeriraju da je djelotvornost doziranja od 6 tjedana sličnija onom od 4 tjedna ako do njega dođe > 1 godinu liječenja u intervalima od 4 tjedna
- Predstavite podatke iz modeliranja PK-a/PD-a/djelotvornosti iz ispitivanja RESTORE koji upućuju na to da je rizik od povratka aktivnosti bolesti MS-a vjerojatniji uz veću tjelesnu težinu

(> 80 kg) ili dulje intervale doziranja (>7 tjedana). Praćenje potencijalnih znakova povratka aktivnosti bolesti MS-a u bolesnika koji su promijenili interval doziranja.

Obrazac za početak liječenja treba sadržavati sljedeće elemente:

- Da je svrha obrasca za početak liječenja pružiti bolesniku informacije o PML i IRIS-u
- Informacije o PML-u i IRIS-u, uključujući rizik od pojave PML-a tijekom liječenja TYSABRIJEM stratificiran prema prethodnom liječenju imunosupresivima i infekciji JCV-om.
- Potvrdu da je liječnik razgovarao o riziku za PML i riziku za IRIS ako se liječenje prekine nakon sumnje na PML
- Potvrdu da bolesnik razumije rizik za PML, te da je primio primjerak obrasca i Karticu s upozorenjima za bolesnika
- Podatke o bolesniku, potpis i datum
- Podatke o liječniku koji je lijek propisao, potpis i datum

Obrazac za nastavak liječenja treba sadržavati elemente iz obrasca za početak liječenja i dodatno, izjavu da se rizik za PML povećava s povećanjem trajanja liječenja te da liječenje u trajanju duljem od 24 mjeseca nosi dodatni rizik.

Obrazac za prekid liječenja

- Informirajte bolesnika da je PML prijavljiv i do 6 mjeseci nakon prekida uzimanja lijeka Tysabri
- Podsjetnik na simptome PML-a
- Kada može biti potrebno snimanje MR-om
- Neka čuvaju karticu upozorenja uza se nakon prekida uzimanja
- Prijava nuspojava

Kartica s upozorenjem za bolesnika

- Podsjetnik na to da pokažu karticu svakom liječniku koji ih liječi
- Podsjetnik na to da pažljivo pročitaju uputu u lijeku prije nego što počnu uzimati Tysabri
- Podsjetnik na to da karticu drže uza se 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Tysabri
- Podsjetnik na to da karticu pokažete bolesnicima i skrbnicima te osigurate popis simptoma koji bi mogli biti povezani s razvojem PML-a
- Podsjetnik na to da se Tysabri ne daje ako postoji neki ozbiljni problem s imunosnim sustavom
- Podsjetnik na to da se uz Tysabri ne uzima nikakva druga dugotrajna terapija lijekovima za MS
- Opis PML-a, potencijalni simptomi i liječenje PML-a
- Podsjetnik na ozbiljne infekcije i potrebu za javljanjem liječniku ako imaju tešku infekciju koja ne prolazi
- Podsjetnik gdje mogu prijaviti nuspojavu
- Pojedivosti o bolesniku, liječniku i datumu početka uzimanja lijeka Tysabri

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

TYSABRI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
natalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 15 ml koncentrata sadrži 300 mg natalizumaba (20 mg/ml). Kada je razrijeđena, otopina za infuziju sadrži približno 2,6 mg/ml natalizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, polisorbit 80 (E433) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju
1 x 15 ml bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu.
Razrijediti prije infuzije.
Nakon razrjeđivanja ne tresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/346/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TYSABRI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
natalizumab
Primjena u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Razrijediti prije infuzije. Nakon razrjeđivanja, ne tresti.

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

15 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

TYSABRI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju natalizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Osim ove upute dobit ćete i Karticu s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije u koje morate biti upućeni prije nego što Vam je dan TYSABRI i tijekom liječenja TYSABRIJEM.

- Sačuvajte ovu uputu i Karticu s upozorenjima za bolesnika. Možda ćete ih trebati ponovo pročitati. Nosite uz sebe ovu uputu i Karticu s upozorenjima za bolesnika tijekom liječenja te još šest mjeseci nakon zadnje doze TYSABRIJA, budući da se nuspojave mogu javiti i nakon što ste prekinuli liječenje.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je TYSABRI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati TYSABRI
3. Kako primjenjivati TYSABRI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TYSABRI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TYSABRI i za što se koristi

TYSABRI sadrži djelatnu tvar (natalizumab). Ova djelatna tvar naziva se monoklonsko protutijelo. Ta protutijela djeluju vezanjem na proteine u tijelu pa se time otklanja štetni učinak tih proteina.

TYSABRI se primjenjuje za liječenje multiple skleroze. Multipla skleroza uzrokuje upalu u mozgu koja oštećuje živčane stanice. TYSABRI sprječava da stanice koje uzrokuju upalu uđu u Vaš mozak. Tako smanjuje oštećenje živaca koje uzrokuje multipla skleroza.

Koji su simptomi multiple skleroze?

Simptomi multiple skleroze razlikuju se od bolesnika do bolesnika, a u Vas se mogu javiti neki od simptoma ili niti jedan.

Simptomi mogu uključivati; poteškoće u hodaњу, obamrlost lica, ruku ili nogu, problemi s vidom, umor, osjećaj neravnoteže ili vrtoglavice, problemi s mjehurom i crijevima, poteškoće u razmišljanju i koncentraciji, depresija, akutna ili kronična bol, seksualni problemi te ukočenost i grčevi mišića. Kad se simptomi bolesti pojačaju govorimo o relapsu (poznatom i kao pogoršanje ili napadaj). Kod relapsa simptome možete primijetiti iznenada, unutar nekoliko sati, ili polagano kako napreduju tijekom nekoliko dana. Potom se simptomi uglavnom postupno povlače (to se naziva remisija).

U kliničkim ispitivanjima TYSABRI je približno prepolovio napredovanje onesposobljujućih učinaka multiple skleroze i smanjio broj napadaja za oko dvije trećine. Kada počnete primati

TYSABRI možda nećete primijetiti poboljšanje, ali TYSABRI ipak djeluje sprječavanjem pogoršanja multiple skleroze.

2. Što morate znati prije nego počnete primati TYSABRI

Prije nego što započnete liječenje TYSABRIJEM važno je da s liječnikom razmotrite koristi koje očekujete od ovog liječenja i rizik povezan s tim.

Nemojte primati TYSABRI

- ako ste alergični na natalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako Vam je liječnik rekao da imate progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML). PML je rijetka infekcija mozga
- ako Vam liječnik kaže da imate ozbiljne probleme s imunološkim sustavom (zbog bolesti npr. HIV-a ili zbog lijeka kojeg primjenjujete ili ste prethodno primjenjivali)
- ako uzimate lijekove koji potiskuju ili mijenjaju djelovanje imunološkog sustava, uključujući druge lijekove kojima se liječi multipla skleroza. Ti se lijekovi ne smiju primjenjivati s TYSABRIJEM (pogledajte niže: Drugi lijekovi i TYSABRI).
- ako imate aktivni tumor (osim ako se radi o vrsti tumora kože koji se zove karcinom bazalnih stanica).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite TYSABRI.

Infekcije

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate ili mislite da imate bilo kakvu vrstu infekcije (vidjeti nuspojave). Neke infekcije osim PML-a mogu također biti ozbiljne i mogu ih prouzročiti virusi, bakterije ili drugi uzročnici.

U nekih bolesnika koji su primali TYSABRI zabilježeni su slučajevi rijetke infekcije mozga koja se zove progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML može dovesti do teške onesposobljenosti ili smrti.

- Simptomi PML-a mogu nalikovati relapsu multiple skleroze (npr. slabost ili smetnje vida). Stoga ako smatrate da Vam se multipla skleroza pogoršava, ili ako primijetite neke nove simptome dok ste na liječenju TYSABRIJEM ili do 6 mjeseci nakon završetka liječenja TYSABRIJEM, vrlo je važno da se odmah obratite svom liječniku.
- Razgovarajte sa svojim partnerom ili skrbnicima i obavijestite ih o svom liječenju. Mogu se javiti simptomi kojih sami niste svjesni, kao što su promjene raspoloženja ili ponašanja, smetnje pamćenja, problemi u govoru i komunikaciji, koje liječnik mora dodatno ispitati kako bi isključio sumnju na PML. Morate obratiti pažnju na simptome koji se mogu pojaviti do 6 mjeseci nakon završetka liječenja TYSABRIJEM.
- Te informacije ćete također naći u Kartici s upozorenjima za bolesnika koju ste dobili od svog liječnika. Važno je da čuvate Karticu s upozorenjima za bolesnika te da je pokažete svom partneru ili skrbnicima.

PML je bolest povezana s nekontroliranim povećanjem broja JC virusa u mozgu, iako je razlog za to povećanje u nekih bolesnika liječenih TYSABRIJEM nepoznat. Stanje koje se naziva neuronopatija

granularnih stanica uzrokovana JC virusom (JCV GCN) pojavilo se u nekih bolesnika koji su primali TYSABRI. Simptomi JCV GCN-a slični su simptomima PML-a. JC virus je čest virus koji inficira mnogo ljudi, ali normalno ne uzrokuje vidljivu bolest.

Liječnik može obaviti analizu krvi kako bi provjerio imate li protutijela na JC virus prije nego što počne liječenje TYSABRIJEM. Ta su protutijela znak da ste zaraženi JC virusom. Vaš liječnik može ponoviti ovaj krvni test dok ste na liječenju TYSABRIJEM radi provjere da se što nije promijenilo.

Rizik za PML kod liječenja TYSABRIJEM je veći:

- ako u krvi imate protutijela na JC virus
- što se dulje liječite, osobito ako se liječite dulje od dvije godine
- ako ste prethodno uzimali lijek nazvan imunosupresiv. Ti lijekovi smanjuju aktivnost imunološkog sustava Vašeg tijela.

Ako imate sva tri gore opisana rizika, mogućnost da dobijete PML je veća.

Ako prethodno niste bili liječeni imunosupresivima, a primali ste TYSABRI 2 ili više godina, razina Vašeg odgovora protutijela na JC virus može biti povezana s rizikom od dobivanja PML-a.

Za one s nižim rizikom od PML-a, Vaš liječnik može redovito ponavljati test za provjeru da li se išta promijenilo:

- ako nemate protutijela na JC virus u krvi ILI
- ako ste liječeni dulje od 2 godine, a imate nižu razinu protutijela na JC virus u krvi.

Prije nego što počnete primati TYSABRI i kada primete TYSABRI dulje od dvije godine, morate raspraviti sa svojim liječnikom je li TYSABRI najprikladnije liječenje za Vas.

U bolesnika s PML-om, nakon liječenja PML-a, zbog uklanjanja TYSABRIJA iz tijela vjerojatno će se javiti reakcija poznata kao upalni sindrom imunološke rekonstitucije (IRIS). IRIS može dovesti do pogoršanja Vašeg stanja, uključujući pogoršanje funkcije mozga.

Alergijske reakcije

Nekoliko je bolesnika imalo alergijsku reakciju na TYSABRI. Vaš će liječnik provjeriti ima li alergijskih reakcija tijekom infuzije i 1 sat nakon infuzije.

Je li TYSABRI uvijek djelotvoran?

U nekoliko bolesnika koji primaju TYSABRI prirodni tjelesni obrambeni mehanizam može s vremenom zaustaviti djelovanje TYSABRIJA (tijelo stvara protutijela na TYSABRI). Liječnik će nakon pretraga krvi odlučiti je li TYSABRI djelotvoran te će po potrebi prekinuti liječenje TYSABRIJEM.

Drugi lijekovi i TYSABRI

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- TYSABRI **ne smijete** primati ako se liječite drugim lijekovima za liječenje multiple skleroze.
- Možda nećete moći primati TYSABRI ako trenutno primete ili ste prethodno primali lijekove koji djeluju na Vaš imunološki sustav.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

- Ne primajte TYSABRI ako ste trudni, bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Odmah obavijestite liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjati.

- Nemojte dobiti tijekom primjene TYSABRIJA. S liječnikom ćete odlučiti da li dobiti ili primjenjivati TYSABRI.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne postoje ispitivanja učinaka TYSABRIJA na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, ako osjetite omaglicu, vrlo čestu nuspojavu, tada ne smijete upravljati vozilima ili strojevima.

TYSABRI sadrži natrij

Jedna bočica TYSABRIJA sadrži 2,3 mmola (ili 52 mg) natrija. Nakon razrjeđivanja za primjenu, ovaj lijek sadrži 17,7 mmol (ili 406 mg) natrija po dozi. To treba uzeti u obzir ako ste na dijeti s ograničenim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati TYSABRI

TYSABRI će Vam dati liječnik iskusan u liječenju multiple skleroze. Ako nemate znakova abnormalnosti uzrokovanih prethodnim liječenjem, možda ćete odmah prijeći s drugog lijeka protiv multiple skleroze na TYSABRI. Liječnik Vam mora napraviti pretragu krvi kako bi se provjerilo postoje li abnormalnosti i imate li protutijela na virus JC. Kod prijelaza na TYSABRI s nekog drugog lijeka protiv multiple skleroze liječnik će Vam možda savjetovati da pričekate neko vrijeme kako bi se osiguralo da je prethodni lijek većinom uklonjen iz tijela. Prijelaz na TYSABRI nakon liječenja alemtuzumabom uglavnom se ne preporučuje. Ako ste bili liječeni alemtuzumabom, treba temeljito procijeniti i razmotriti s liječnikom je li odluka o prijelazu na TYSABRI za Vas odgovarajuća.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

- Preporučena doza za odrasle je 300 mg svaka 4 tjedna.
- TYSABRI se mora razrijediti prije primjene. Daje se putem infuzije u venu (drip), uglavnom u ruku. To traje oko 1 sat.
- Podaci o pripremi i primjeni TYSABRIJA za medicinske i zdravstvene radnike nalaze se na kraju ove upute.
- Važno je da nastavite liječenje onoliko dugo koliko liječnik smatra da Vam pomaže. Kontinuirano liječenje TYSABRIJEM je važno, osobito tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja. To je zato što bolesnici, koji su primili jednu ili dvije doze TYSABRIJA i zatim imali razmak u liječenju od tri ili više mjeseci, imaju veću vjerojatnost dobiti alergijsku reakciju kod nastavka liječenja.

Ako ste propustili dozu TYSABRIJA

Ako propustite primiti uobičajenu dozu TYSABRIJA, dogovorite s liječnikom da je što prije primite. Potom možete nastaviti primiti svoju dozu TYSABRIJA svaka 4 tjedna.

Uvijek primijenite lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

U slučaju bilo kakvih pitanja o TYSABRIJU, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom ako primijetite bilo što od sljedećeg

Simptome ozbiljnih infekcija uključujući:

- neobjašnjivu vrućicu
- teški proljev
- nedostatak zraka
- dugotrajnu omaglicu
- glavobolju
- gubitak težine
- bezvoljnost
- oštećenje vida
- bol ili crvenilo oka (očiju)

Skupinu simptoma uzrokovanu ozbiljnom infekcijom mozga uključujući:

- promjene u osobnosti i ponašanju, kao što su: smetenost, delirij ili gubitak svijesti, epileptičke napadaje, glavobolju, mučninu / povraćanje, ukočenost vrata, izrazitu osjetljivost na jako svjetlo, vrućicu, osip (bilo gdje na tijelu).

Ove simptome može uzrokovati infekcija mozga (*encefalitis*) ili njegove ovojnice (*meningitis*).

Znakove alergije na TYSABRI, tijekom ili ubrzo nakon infuzije:

- osip praćen svrbežom (koprivnjača)
- oticanje lica, usana ili jezika
- otežano disanje
- bol ili nelagoda u prsištu
- povišen ili snižen krvni tlak (liječnik ili medicinska sestra će to primijetiti ukoliko prate Vaš krvni tlak).

Znakove mogućih jetrenih problema:

- žuta boja kože ili bjeloočnica
- neuobičajeno tamni urin.

TYSABRI može imati i druge nuspojave.

Nuspojave su navedene niže s obzirom na njihovu učestalost tijekom kliničkih ispitivanja:

Vrlo česte nuspojave koje se mogu pojaviti u više od 1 na 10 osoba:

- infekcija mokraćnog sustava
- grlobolja i curenje iz nosa ili začepljen nos
- glavobolja
- omaglica
- mučnina
- bol u zglobovima
- umor

Česte nuspojave koje se mogu pojaviti u manje od 1 na 10 osoba:

- drhtanje
- osip praćen svrbežom (koprivnjača)
- povraćanje
- vrućica

Manje česte nuspojave koje se mogu pojaviti u manje od 1 na 100 osoba:

- teške alergija (preosjetljivost)
- progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Rijetke nuspojave koje se mogu pojaviti u manje od 1 na 1000 osoba:

- neuobičajene infekcije (tzv. “oportunističke infekcije”)
- teška anemija (smanjenje broja crvenih krvnih stanica koje može uzrokovati bljedilo kože i osjećaj nedostatka zraka ili nedostatka energije)

Obratite se što prije svom liječniku ako mislite da imate infekciju.

Pokažite svoju Karticu s upozorenjima za bolesnika i ovu uputu o lijeku bilo kojem liječniku koji je uključen u Vaše liječenje, a ne samo svom neurologu.

Ove informacije naći ćete također u Kartici s upozorenjima za bolesnika koju ste dobili od svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati TYSABRI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorena bočica:

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđena otopina:

Nakon razrijeđivanja, preporučuje se primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, razrijeđenu otopinu treba pohraniti na 2°C do 8°C i primijeniti infuzijom unutar 8 sati nakon razrijeđivanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice u tekućini i/ili ako je tekućina u bočici promijenila boju.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što TYSABRI sadrži

Djelatna tvar je natalizumab. Jedna bočica od 15 ml koncentrata sadrži 300 mg natalizumaba (20 mg/ml). Kada je razrijeđena, otopina za infuziju sadrži otprilike 2,6 mg/ml natalizumaba.

Drugi sastojci su:

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev klorid (vidi dio 2 "TYSABRI sadrži natrij").

polisorbat 80 (E433)

voda za injekcije

Kako TYSABRI izgleda i sadržaj pakiranja

TYSABRI je bistra, bezbojna do blago zamućena tekućina.

Svako pakiranje sadrži jednu staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 40

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

1. Provjerite sadrži li TYSABRI bočica čestice prije razrjeđivanja i primjene. Ako primijetite čestice i/ili ako tekućina u bočici nije bezbojna i bistra do blago opalescentna, bočicu ne smijete upotrijebiti.
2. Koristite aseptičku tehniku za pripremu otopine TYSABRIJA za intravensku (i.v.) infuziju. Odstranite 'flip-off' kapicu s bočice. Umetnite iglu štrcaljke u bočicu kroz središnji dio gumenog čepa i izvucite 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju.
3. Dodajte 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju u 100 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekcije. Nježno preokrenite TYSABRI da se potpuno izmiješa. Ne tresite.
4. TYSABRI se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otopinama za razrjeđivanje.
5. Prije primjene vizualno provjerite da li razrijeđeni lijek sadrži čestice ili je promijenio boju. Nemojte ga upotrijebiti ako je boja promijenjena ili ako su vidljive čestice.
6. Razrijeđeni lijek trebate upotrijebiti što prije i unutar 8 sati nakon razrjeđivanja. Ako je razrijeđeni lijek pohranjen na 2°C - 8°C (ne zamrzavati), ostavite otopinu da se zagrije do sobne temperature prije infuzije.
7. Razrijeđena otopina daje se putem intravenske infuzije tijekom 1 sata brzinom od oko 2 ml/min.

8. Po završetku infuzije isperite intravensku liniju 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekcije.
9. Svaka bočica namijenjena je za jednokratnu uporabu.
10. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv (Tysabri) i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.
11. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.