

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TYSABRI 300 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg natalizumabi (*natalizumabum*).

Lahjendatuna (vt lõik 6.6) sisaldab infusioonilahus ligikaudu 2,6 mg/ml natalizumabi.

Natalizumab on rekombinantne humaniseeritud anti- α 4-integriini antikeha, mis on toodetud hiire rakuliinis, kasutades rekombinantse DNA tehnoloogiat.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks vial sisaldab 2,3 mmol (ehk 52 mg) naatriumi. Pärast lahjendamist 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses sisaldab ravim 17,7 mmol (ehk 406 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Värvitu, selge kuni kergelt opalestseeruv lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TYSABRI on näidustatud haigust modifitseeriva monoterapiana väga aktiivse, retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'i (SM) raviks järgmistele patsiendirühmadele:

- 18-aastased ja vanemad täiskasvanud patsiendid, kelle haigus on vaatamata beetainterferooni või glatirameeratsetaadi ravile väga aktiivne.

Neid võib määratleda patsientidena, kelle haigus ei ole allunud (üldjuhul vähemalt üks aasta kestnud) täielikule ja adekvaatsele beetainterferooni või glatirameeratsetaadi ravile. Patsiendil peab olema vähemalt üheksa T2-hüperintensiivset kollet peaju magnetresonantsuuringul (MRT) (või vähemalt üks gadoliinium-kontrasteeruv kolle) ja vähemalt üks ägenemine viimasel raviaastal. Ravile mittealluvana võib käsitada ka patsienti, kellel ägenemiste esinemissagedus ei ole muutunud või on suurenenud või jätkuvad raskekujulised ägenemised võrreldes eelmise aastaga.

või

- 18-aastased ja vanemad täiskasvanud patsiendid, kellel on kiiresti välja kujunenud raske, retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*, nt kaks või enam töövõimetust põhjustavat ägenemist aastas ja üks või enam gadoliinium-kontrasteeruvat kollet aju MRT-uuringul või oluliselt enam T2 kahjustuskoldeid võrreldes varasema hiljutise MRT-ülesvõttega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

TYSABRI ravi peab alustama ja selle kulgu pidevalt jälgima ainult neuroloogiliste haiguste ravi kogemusega eriarst haiglas, kus on ettenähtud ajal võimalik teha MRT-uuringut.

TYSABRI'ga ravitavatele patsientidele tuleb anda spetsiaalne hoiatuskaart ning neid tuleb teavitada ravimpreparaadi kasutamisega kaasnevatest riskidest (vt ka pakendi infolehte). Patsiente tuleb pärast 2 aastat kestnud ravi TYSABRI kasutamisega kaasnevatest riskidest uuesti teavitada, eriti suurenenud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkimise riskist, ning neile ja nende hooldajatele tuleb õpetada patsiendi jälgimist PML-i varaste nähtude ja sümptomite suhtes.

Käepärast peavad olema ülitundlikkusreaktsioonide raviks vajalikud vahendid ning võimalus MRT uuringuks.

Patsiendid võivad beeta-interferooni või glatirameeratsetaadi vahetada otse natalizumabi vastu eeldusel, et puuduvad olulised ravist tingitud muutused (näiteks neutropeenia). Kui on tekkinud ravist tingitud häired, tuleb need enne natalizumab-ravi korrigeerida.

Osad patsiendid võivad olla saanud immunosupressante (nt mitoksantroni, tsüklofosfamiidi, asatiopriini). Nende ravimite puhul võib immunosupressioon jääda püsima ka pärast ravi lõppu. Seetõttu peavad arstid veenduma, et vastavate patsientide immuunsus poleks enne TYSABRI-ravi pärsitud (vt ka lõik 4.4).

Annustamine

TYSABRI 300 mg manustatakse veenisisesel infusioonina üks kord iga nelja nädala järel.

Kui kuuekuuline ravi pole andnud tulemusi, tuleb edasise ravi vajadus hoolikalt üle hinnata.

Andmed natalizumabi ohutuse ja tõhususe kohta pärast kaheaastast ravi on saadud kontrollitud topeltpimedatest uuringutest. Enne ravi jätkamist pärast kaheaastast ravi tuleb võimalikud ohud ja oodatav kasu üle hinnata. Patsienti tuleb uuesti teavitada PML-i riskiteguritest nagu ravi pikaajalisus, immunosupressantide kasutamine enne TYSABRI saamist ja John Cunninghami viiruse (JCviiruse) vastaste antikehade olemasolu (vt lõik 4.4).

Korduv manustamine

Korduva manustamise ohutus ja tõhusus ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Eirühmad

Vanemad inimesed

TYSABRI't ei soovitata kasutada üle 65-aastastel, sest andmed selle vanuserühma kohta ei ole piisavad.

Neeru- ja maksapuudulikkus

Neeru- või maksapuudulikkuse mõju ei ole uuritud.

Eliminatsioonimehhanismi ja farmakokineetiliste populatsiooniuuringute tulemuste põhjal ei tule

neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel annust kohandada.

Lapsed

TYSABRI on vastunäidustatud lastel vanuses kuni 18 aastat (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

TYSABRI't manustatakse intravenoosselt.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Pärast lahjendust (vt lõik 6.6) tuleb infusioon manustada umbes ühe tunni jooksul ja patsiente tuleb infusiooni ajal ja ühe tunni kestel pärast infusiooni lõppu jälgida ülitundlikkusreaktsiooni nähtude suhtes.

Ärge manustage TYSABRI't boolussüstena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus natalizumabi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML).

Suurenenud oportunistlike infektsioonide oht, sh immunosupresseeritud patsiendid (sh hetkel immunosupressante [nt mitoksantrooni või tsüklofosfamiidi] saavad või saanud patsiendid, vt ka lõigud 4.4 ja 4.8).

Kombineeritud ravi beeta-interferoonide või glatirameeratsetaadiga.

Teadaolev aktiivne pahaloomuline haigus, v.a basaarakuline nahakartsinoom.

Lapsed ja noorukid vanuses kuni 18 aastat.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

TYSABRI kasutamist on seostatud suurenenud PML-i riskiga, mis on JC-viiruse põhjustatud oportunistlik infektsioon, mille tekkimine võib surmaga lõppeda või põhjustada rasket puuet. Selle PML-i tekkimise suurenenud riski tõttu peab eriarst TYSABRI'ga ravimise kasulikkust ja sellega kaasnevaid riske koos patsiendiga uuesti individuaalselt hindama. Patsiente tuleb ravi ajal regulaarselt jälgida ning patsientidele ja nende hooldajatele tuleb anda teavet PML-i varaste nähtude ja sümptomite kohta. JC-viirus põhjustab ka JC-viiruse graanulrakkude neuronopaatiat (GCN), millest on TYSABRI'ga ravitud patsientidel teatatud. JC-viiruse GCN-i sümptomid sarnanevad PML-i (s.t tserebellaarse sündroomi) sümptomitega.

PML-i suurenenud tekkeriskiga on seostatavad järgmised riskitegurid.

- JC-viiruse vastaste antikehade olemasolu.
- Ravi pikaajalisus, eriti üle 2 aasta. Pärast 2 aasta pikkust ravi tuleb patsiente TYSABRI'ga kaasnevast PML-i riskist uuesti teavitada.
- Immunosupressantide kasutamine enne TYSABRI-ravi.

JC-viiruse antikehade suhtes positiivsetel patsientidel on suurem PML-i tekkerisk võrreldes patsientidega, kes on JC-viiruse antikehade suhtes negatiivsed. Patsientidel, kellel on kõik kolm PML-i riskitegurit (s.t tal on JC-viiruse vastased antikehad **ja** ta on saanud TYSABRI-ravi kauem kui 2 aastat **ja** on saanud varem immunosupressantravi), on oluliselt suurem PML-i tekkerisk.

JC-viiruse vastaste antikehade suhtes positiivsetel patsientidel, keda on ravitud TYSABRI'ga ja kes pole varem kasutanud immunosupressante, seostatakse JC-viiruse vastaste antikehade reaktsioonitaset (indeksit) PML-i riskitasemega.

Suure riskiga patsientidel võib ravi TYSABRI'ga jätkata ainult sel juhul, kui selle kasulikkus ületab riske. PML-i riski hindamiseks patsientide erinevates alarühmades vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“.

Testimine JC-viiruse vastaste antikehade suhtes

Testimine JC-viiruse vastaste antikehade suhtes annab abistavat teavet TYSABRI-raviga kaasnevate riskide suhtes stratifitseerimiseks. Soovitatav on testida patsiente seerumi JC-viiruse vastaste antikehade suhtes enne TYSABRI-ravi alustamist või testida ravimpreparaati saavaid patsiente, kelle staatus antikehade suhtes ei ole teada. JC-viiruse vastaste antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel võib siiski olla PML-i tekkerisk põhjustel nagu uus JC-viiruse infektsioon, kõikuv antikehade staatus või valenegatiivne testitulemus. JC-viiruse vastaste antikehade suhtes negatiivseid patsiente on soovitatav iga 6 kuu järel uuesti testida. Madala indeksiga patsiente, kes pole varem immunosupressante kasutanud, on soovitatav pärast 2 aasta pikkust ravi iga 6 kuu tagant uuesti testida.

JC-viiruse vastaste antikehade testi (ELISA) ei tohi kasutada PML-i diagnoosimiseks. JC-viiruse vastaste antikehade testi ei tohi teha plasmavahetuse ajal ega vähemalt kahe nädala jooksul pärast seda antikehade eemaldamise tõttu seerumist.

Lisateavet JC-viiruse vastaste antikehade suhtes testimise kohta vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“.

MRT-uuring PML-i tuvastamiseks

Enne TYSABRI-ravi alustamist peab hiljuti (tavaliselt kolme kuu jooksul) olema läbitud MRT-uuring lähteandmete saamiseks ning seda tuleb korrata rutiinselt vähemalt üks kord aastas. Suurema PML-i riskiga patsientide puhul tuleb kaaluda sagedasemate MRT-uuringute tegemist (nt iga 3 või 6 kuu tagant), kasutades lühendatud protokollit. Suurema PML-i riskiga patsientide hulka kuuluvad:

- PML-i kõigi kolme riskiteguriga patsiendid (s.t patsiendid, kes on JC-viiruse antikehade suhtes positiivsed **ja** on saanud TYSABRI-ravi kauem kui 2 aastat **ja** on saanud varem immunosupressantravi)
- või
- kõrge JC-viiruse vastaste antikehade indeksiga patsiendid, kes on saanud TYSABRI-ravi kauem kui 2 aastat ja pole saanud varem immunosupressantravi.

Praegused tõendid viitavad, et PML-i risk on madal indeksi korral, mis jääb alla 0,9 või on sellega võrdne, ning ületab märkimisväärselt 1,5 patsientide puhul, keda on ravitud TYSABRI'ga üle 2 aasta (lisateavet vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“).

PML-i tuleb kaaluda eristusdiagnoosina kõigil SM-i põdevatel patsientidel, kes võtavad TYSABRI't ja kellel esinevad neuroloogilised sümptomid ja/või kellel tuvastatakse MRT-uuringu käigus ajus uusi koldeid. MRT-uuringu ja tserebrospinaalvedelikus oleva positiivse JC-viiruse DNA põhjal on teatatud asümptomaatilise PML-i juhtudest.

Raviarstid peavad vaatama lisateavet PML-i riskijuhtimise kohta TYSABRI' ga ravitud patsientidel juhendist „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“.

PML-i või JC-viiruse GCN-i kahtluse korral tuleb ravi katkestada ajani, mil PML-i võimalus on välistatud.

Arst peab patsiendi seisundit hindama, et teha kindlaks, kas sümptomid võivad viidata neuroloogilise funktsiooni häirele ning nende olemasolul välja selgitama, kas sümptomid on tüüpilised SM-ile või võivad viidata PML-ile või JC-viiruse GCN-ile. Kui tekib vastav kahtlus, tuleb teha edasised uuringud. Siia alla kuuluvad MRT uuring (võrdlus ravieelsete algsete MRT-ülesvõtetega) eelistatavalt kontrastainega, liikvoriuuring JC-viiruse DNA suhtes ja korduvad neuroloogilised läbivaatused, nagu on kirjeldatud „Teabes arstile ja ravijuhistes“ (vt „Teabematerjalid“). Kui PML ja/või JC-viiruse GCN on välistatud (kliinilise kahtluse püsimisel vajaduse korral kliinilisi, pildidiagnostika ja/või laboratoorseid uuringuid korrates), võib TYSABRI-ravi taasalustada.

Arst peab eriti tähelepanelik olema PML-i või JC-viiruse GCN-i hoiatusnähtude suhtes, mida patsient võib enda juures mitte märgata (nt kognitiivsed sümptomid, psühhiaatrilised sümptomid või tserebellaarne sündroom). Patsiente tuleb ka juhendada, et nad teavitaksid ravist ka oma partnerit ja hooldajaid, kes võivad tähele panna sümptome, millest patsient ise ei pruugi ole teadlik.

PML-ist on teatatud pärast TYSABRI-ravi lõpetamist patsientidel, kellel ei olnud ravi lõpetamise ajal PML-ile viitavaid leide. Patsiendid ja arstid peavad jätkuvalt järgima sama jälgimisprotokolli ja olema tähelepanelikud mis tahes uute nähtude või sümptomite suhtes, mis võivad viidata PML-ile, ligikaudu 6 kuu jooksul pärast TYSABRI-ravi lõppu.

Kui patsiendil on tekkinud PML, ei tohi TYSABRI't enam kasutada.

PML-iga immunosupresseeritud patsientidel on pärast immuunseisundi taastumist täheldatud seisundi paranemist.

PML ja IRIS (immuunsuse taastumise põletikuline sündroom)

Peaaegu kõikidel TYSABRI' ga ravitavatel PML-iga patsientidel tekib pärast ravi katkestamist TYSABRI' ga või ravimpreparaadi eemaldamist, nt plasmavahetuse teel, immuunsuse taastumise põletikuline sündroom (IRIS) (vt lõik 5.2). IRIS arvatakse tekkivat immuunfunktsiooni taastumise tulemusena patsientidel, kellel on PML, mis võib tekitada tõsiseid neuroloogilisi tüsistusi ning võib surmaga lõppeda. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida IRIS-e tekkimise suhtes, mida on tekkinud TYSABRI' ga ravitud PML-iga patsientidel mõne päeva kuni mitme nädala möödumisel plasmavahetusest, ning alustada PML-ist paranemise ajal sellega seotud põletiku sobivat ravi (lisateavet vt „Teave arstile ja ravijuhised“).

Infektsioonid, k.a muud oportunistlikud infektsioonid

TYSABRI' ga seoses on teatatud muudest oportunistlikest infektsioonidest. Seda peamiselt Crohni tõvega patsientidel, kelle immuunsus oli pärssitud või kellel oli olulisi kaasnevaid haigusi. Siiski ei saa ravimpreparaadi kasutusega seotud muude oportunistlike infektsioonide võimalikku sagenemist välistada neil patsientidel, kellel kaasuvad haigused puuduvad. Oportunistlikke infektsioone on tuvastatud ka TYSABRI monoterapiat saavatel SM patsientidel (vt lõik 4.8).

TYSABRI suurendab *herpes simplex* ja *varicella zoster* viiruste poolt põhjustatud entsefaliidi ja meningiidi tekkeriski. *Sclerosis multiplex*' i põdevatel patsientidel, keda raviti TYSABRI' ga, on turuletulekujärgselt teatatud rasketest, eluohtlikest ja mõnel juhul surmaga lõppenud juhtumitest (vt lõik 4.8). Herpesentsefaliidi või -meningiidi avaldumise korral tuleb ravimpreparaadi kasutamine katkestada ja alustada sobilikku herpesentsefaliidi või -meningiidi ravi.

Ravimit määravad arstid peavad teadma, et TYSABRI-ravi ajal võivad tekkida muud oportunistlikud

infektsioonid ja neid tuleb arvestada TYSABRI't saavatel patsientidel tekkinud infektsioonide diferentsiaaldiagnoosis. Oportunistlike infektsioonide kahtlusel tuleb TYSABRI-ravi katkestada ajani, mil sellised infektsioonid on edasiste uuringutega välistatud.

Kui TYSABRI't saaval patsiendil tekib oportunistlik infektsioon, ei tohi ravimpreparaati enam kasutada.

Teabematerjalid

Enne TYSABRI määramist peab arst tutvuma „Teabega arstile ja ravijuhistega“.

Arstid peavad patsiendiga koos läbi arutama TYSABRI-ravist saadava kasu ning sellega kaasnevad riskid, samuti tuleb patsiendile anda hoiatuskaart. Patsienti tuleb juhendada, et ükskõik millise infektsiooni tekkides peab ta raviarsti teavitama, et saab TYSABRI-ravi.

Arstid peavad patsiente teavitama järjepideva ravi olulisusest, seda eriti ravi esimestel kuudel (vt „Ülitundlikkus“).

Ülitundlikkus

TYSABRI manustamisega on seostatud ülitundlikkusreaktsioonide, sealhulgas tõsiste süsteemsete reaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid on tavaliselt tekkinud infusiooni ajal või kuni üks tund pärast infusiooni lõppu. Ülitundlikkuse võimalus oli suurim esimeste infusioonide puhul ja patsientidel, kes taasalustasid TYSABRI-ravi pärast eelmist lühikest manustamist (üks või kaks infusiooni) ning olid pikemat aega (kolm kuud või rohkem) ilma ravita. Sellest hoolimata tuleb ülitundlikkuse võimalusega arvestada iga infusiooni korral.

Patsiente tuleb jälgida infusiooni ajal ja ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.8). Ülitundlikkusreaktsioonide raviks vajalikud vahendid peavad olema käepärast.

Esimeste ülitundlikkuse ilmingute tekkides lõpetage TYSABRI manustamine ja alustage asjakohast ravi.

Kui patsiendil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon, ei tohi TYSABRI't enam manustada.

Samaaegne või eelnenud ravi immunosupressantidega

TYSABRI ohutust ja tõhusust üheaegsel kasutusel teiste immunosupresseerivate ja kasvajakasvatavate ravimitega ei ole täielikult kinnitatud. Nende ainete manustamine samal ajal TYSABRI'ga võib suurendada infektsioonide (sh oportunistlike infektsioonide) riski ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kui patsient on saanud immunosupressante, on suurenenud PML-i tekke oht. Immunosupressante saanud patsiente ravides tuleb olla ettevaatlik, võimaldades piisavalt aega immuunsuse taastumiseks. Arstid peavad kõikidele juhtudele lähenema individuaalselt, selgitades välja võimaliku immunosupressiivse seisundi enne, kui patsient hakkab saama ravi TYSABRI'ga (vt lõik 4.3).

Sclerosis multiplex'i kolmanda faasi kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud, et ägenemise ravi lühikese kortikosteroidide kuuriga oleks põhjustanud infektsioonide sagenemist. Lühikesed kortikosteroidide kuurid on TYSABRI-ravi ajal lubatud.

Immunogeensus

Haiguse ägenemised või infusiooniga seotud reaktsioonid võivad viidata natalizumabivastaste antikehade tekkele. Neil juhtudel tuleb määrata antikehi ning kui testi tulemus püsib positiivsena ka vähemalt kuue nädala möödudes, tuleb ravi katkestada, kuna antikehade püsimine on seotud

TYSABRI-ravi tõhususe olulise vähenemisega ja ülitundlikkusreaktsioonide sagenemisega (vt lõik 4.8).

Kuna patsientidel, kellele on lühemaajaks manustatud TYSABRI't ning kes on seejärel olnud pikemat aega ilma ravita, on ravi taasalustamisel suurem risk natalizumabivastaste antikehade ja/või ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks, tuleb neil määrata antikehi ning kui testi tulemus püsib positiivsena vähemalt kuue nädala möödudes, ei tohi patsiendile enam TYSABRI't manustada.

Maksa reaktsioonid

Turuletulekujärgses faasis on teatatud spontaansetest tõsistest maksakahjustusega seotud kõrvaltoimetest. Maksakahjustus võib tekkida ükskõik millisel ravi hetkel, isegi pärast esimest annustamist. Mõningatel juhtudel tekkis kõrvaltoime, kui TYSABRI't hakati uuesti manustama. Mõningatel, haigusloos maksatesti kõrvalekalletega patsientidel on TYSABRI-ravi ajal esinenud maksatesti kõrvalekalde edasine suurenemine. Patsiente tuleb nõuetekohaselt jälgida kahjustunud maksafunktsiooni osas ning instrueerida koheselt arstiga ühendust võtma, kui tekivad maksakahjustusele viitavad sümptomid, nagu kollasus ja oksendamine. Tõsise maksakahjustuse korral tuleb TYSABRI-ravi katkestada.

TYSABRI-ravi lõpetamine

Kui natalizumab-ravi on otsustatud lõpetada, peab arst arvestama, et natalizumab püsib veres ja omab farmakodünaamilist toimet (nt lümfotsüütide arvu suurenemine) ligikaudu 12 nädalat pärast viimast annust. Kui sellel ajal hakata võtma muid ravimeid, tuleb arvestada natalizumabi olemasoluga veres. Kliinilistes uuringutes ei seostatud selliste ravimite nagu interferoon ja glatirameeratsetaat manustamist sel perioodil ohutuseprobleemidega. Samaaegse immunosupressantide võtmise kohta andmed puuduvad. Kui neid ravimeid kasutada vahetult pärast natalizumabi ärajätmist, võivad immunosupressiivsed toimed liituda. Seda võimalust tuleb igal konkreetsel juhul hoolikalt kaaluda ning vajadusel rakendada natalizumabi „washout“-perioodi. Ägenemiste puhul lühiajalise kortikosteroidikuuri kasutamisel ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud infektsioonide sagenemist.

TYSABRI naatriumisaldus

TYSABRI sisaldab 2,3 mmol (ehk 52 mg) naatriumi ravimi viaali kohta. Pärast lahendamist 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses sisaldab ravim 17,7 mmol (ehk 406 mg) naatriumi ühes annuses. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

TYSABRI on vastunäidustatud kasutamiseks kombinatsioonis koos beeta-interferoonide või glatirameeratsetaadiga (vt lõik 4.3).

Immuniseerimine

Avatud randomiseeritud uuringus 60 patsiendiga, kellel oli retsidiveeruva kuluga SM, ei olnud humoraalses immuunvastuses esilekutsuvale antigeenile (teetanuse toksoid) olulisi erinevusi ning patsientidel, keda oli ravitud TYSABRI'ga 6 kuud, oli humoraalne immuunvastus neoantigeenile (meriteo hemotsüaniin) võrreldes ravimata kontrollrühmaga vaid veidi aeglasem ja väiksem. Elusvaktsiinide kasutamist ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Kliiniliste uuringute andmete, prospektiivse rasedusregistri, turuletulekujärgsete juhtumite ja avaldatud kirjandusallikate alusel ei ole ekspositsioon TYSABRI'le mõjutanud raseduste tulemusi.

TYSABRI täielik prospektiivne rasedusregister hõlmas andmeid 355 raseduse kohta koos teadaolevate tulemustega. Siia kuulusid 316 elussündi, millest 29 puhul teatati kaasasündinud väärarengutest. Neist 29-st kuusteist liigitus suurteks väärarenguteks. Väärarengute esinemissagedus on võrdväärne teistes SM patsiente hõlmavates rasedusregistrites registreerituga. Puuduvad tõendid spetsiifiliste sünnidefektide mustriga TYSABRI kasutamisel.

Kirjandusallikates avaldatud juhtumites teatati mööduvast kergest kuni möödukast trombotsütopeeniast ja aneemiast imikutel, kelle emad olid raseduse kolmandal trimestril eksponeeritud TYSABRI'le. Vastsündinuid, kelle ema on kasutanud raseduse kolmandal trimestril ravimpreparaati, on seepärast soovitatav jälgida võimalike hematoloogiliste kõrvalekallete suhtes.

Kui naine rasestub TYSABRI kasutamise ajal, tuleb ravimpreparaadi kasutamine lõpetada. Raseduse ajal tuleb TYSABRI kasu-riski suhte hindamisel arvestada patsiendi kliinilise seisundiga ja võimaliku haiguse taasägenemisega pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

Imetamine

Natalizumab eritub inimese rinnapiima. Natalizumabi toime vastsündinutele/imikutele on teadmata. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada TYSABRI-ravi ajaks.

Fertiilsus

Ühes uuringus, milles kasutati inimese annusest suuremaid annuseid, täheldati emaste merisigade fertiilsuse vähenemist; isasloomade viljakust natalizumab ei mõjutanud. Natalizumabi toimet inimeste viljakusele maksimaalse soovitatud annuse kasutamise järgselt tõenäoliseks ei loeta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TYSABRI toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna aga esineb sageli pearinglust, tuleb patsientidele soovitada selle kõrvaltoime tekkimisel mitte juhtida autot või käsitseda masinaid kuni selle möödumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Platseebo-kontrollitud uuringutes sai natalizumabi 1617 SM patsienti kuni kaks aastat (platseebo: 1135), ravi katkestamise tinginud kõrvaltoimeid tekkis 5,8% natalizumabi saanutest (platseebo: 4,8%). Üle kahe aasta kestnud uuringute jooksul teatas ravimi kõrvaltoimest 43,5% patsientidest (platseebo: 39,6%).

Sclerosis multiplex'iga patsientidel platseebo-kontrollitud uuringutes natalizumabi kasutamisel soovitatud annuses kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on pearinglus, iiveldus, nõgestõbi ja vappkülm seoses infusioonidega.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Allpool on toodud kõrvaltoimed, millest natalizumabi puhul teatati 0,5% sagedamini kui platseebo puhul.

Kõrvaltoimete/reaktsioonide esitamisel on kasutatud MedDRA soovitatud termineid ja jaotust MedDRA organsüsteemi põhiklassidesse. Sagedusi määratleti järgmiselt:

Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klassid	Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kusetee infektsioon	Sage
	Ninaneelupõletik	Sage
Immuunsüsteemi häired	Urtikaaria	Sage
	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Sage
	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Oksendamine	Sage
	Iiveldus	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesevalu	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Külmavärinad	Sage
	Püreeksia	Sage
	Väsimus	Sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

SM patsientidel tehtud kahe-aastastes kontrollitud kliinilistes uuringutes oli infusiooniga seotud kõrvaltoime defineeritud kui kõrvaltoime, mis tekib infusiooni ajal või ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Need tekkisid 23,1% SM patsientidest, keda raviti natalizumabiga (platseebo: 18,7%). Platseebost sagedamini teatatud natalizumabi kõrvaltoimete hulka kuulusid pearinglus, iiveldus, urtikaaria ja külmavärinad.

Ülitundlikkusreaktsioonid

SM patsientidel tehtud kahe-aastastes kliinilistes uuringutes tekkisid ülitundlikkusreaktsioonid kuni 4% patsientidest. Anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid tekkisid vähem kui 1% TYSABRI't saanud patsientidest. Ülitundlikkusreaktsioonid tekkisid tavaliselt infusiooni ajal või kuni üks tund pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, mida on esinenud koos ühe või mitme järgmise sümptomiga: hüpotensioon, hüpertensioon, valu rindkeres, ebamugavustunne rindkeres, düspnoe, angioödeem lisaks tavalisematele sümptomitele nagu lööve ja nõgestõbi.

Immunogeensus

SM patsientidel tehtud kahe-aastastes kliinilistes uuringutes tekkisid 10% patsientidest püsivad natalizumabivastased antikehad. Püsivad natalizumabivastased antikehad (üks positiivne test, mis andis sama tulemuse kordustestil vähemalt kuus nädalat hiljem) tekkisid ligikaudu 6% patsientidest. Antikehi leiti vaid ühel korral eelnenule lisaks veel 4% patsientidest. Püsivad antikehad olid seotud TYSABRI tõhususe olulise vähenemisega ja ülitundlikkusreaktsioonide sageduse suurenemisega. Püsivate antikehadega seostatud lisa infusioonireaktsioonide hulka kuulusid külmavärinad, iiveldus, oksendamine ja õhetus (vt lõik 4.4).

Kui pärast ligikaudu kuus kuud kestnud ravi kahtlustatakse püsivaid antikehi (kas tõhususe vähenemise või infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu), saab neid tuvastada ja seejärel ka kinnitada

järgmise testiga kuus nädalat pärast esimest positiivset testi. Arvestades, et püsivate antikehadega patsiendil võib ravitõhusus olla vähenenud ning ülitundlikkus- või infusioonireaktsioonide sagedus suurenenud, tuleb püsivate antikehade tekkides ravi katkestada.

Infektsioonid, k.a PML, ja oportunistlikud infektsioonid

SM patsientidel tehtud kahe-aastastes kliinilistes uuringutes oli infektsioonide sagedus patsiendiaasta kohta ligikaudu 1,5 nii natalizumabiga kui ka platseeboga ravitud patsientidel. Üldiselt olid infektsioonid natalizumabi ja platseebot saavatel patsientidel samasugused. SM kliinilistes uuringutes on teatatud *cryptosporidium* kõhulahtisuse tekkest. Teistes kliinilistes uuringutes on teatatud täiendavatest oportunistlike infektsioonide juhtudest, millest osad on lõppenud surmaga. Suurem osa patsiente ei katkestanud infektsiooni ajal natalizumab-ravi ja paranesis asjakohase ravi toimele.

Kliinilistes uuringutes esines herpes-infektsioone (*Varicella-Zoster* viirus, *Herpes-simplex* viirus) natuke sagedamini natalizumabi saavatel patsientidel, võrreldes platseebo grupiga. *Sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel, keda raviti TYSABRI'ga, on turuletulekujärgsel perioodil teatatud *herpes simplex* või *varicella zoster* viiruste poolt põhjustatud rasketest, eluohtlikest ja mõnel juhul surmaga lõppenud entsefaliidi ja meningiidi juhtumitest. TYSABRI-ravi kestis enne haiguse avaldumist mõnest kuust kuni mitme aastani (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgsetes vaatlusuuringutes ja turuletulekujärgse passiivse järelevalve käigus on teatatud PML-i juhtudest. PML põhjustab tavajuhul puuet ja võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). TYSABRI turuletulekujärgse kasutamise käigus on teatatud ka JC-viiruse GCN-i juhtudest. JC-viiruse GCN-i sümptomid sarnanevad PML-i sümptomitega.

Maksa reaktsioonid

Turuletulekujärgses faasis on teatatud spontaansetest tõsistest maksakahjustustest, kõrgenenud maksaensüümide ja hüperbilirubineemiast (vt lõik 4.4).

Aneemia ja hemolüütiline aneemia

Turuletulekujärgsetes jälgimisuuringutes on harva teatatud aneemia ja hemolüütilise aneemia tõsistest juhtudest TYSABRI'ga ravitud patsientidel.

Pahaloomulised kasvaja

Natalizumabi ja platseeboga ravitud patsientidel, keda jälgiti kahe-aastase ravi jooksul, ei ilmnenu erinevusi pahaloomuliste kasvaja liigi ega sageduse vahel. Sellegipoolest on vaja jälgida pikemaid raviperioode, enne kui välistada natalizumabi mistahes mõju kasvaja teele. Vt lõik 4.3.

Toime laboratoorsetele testidele

SM-i patsientidega läbi viidud 2 –aastastes kontrollitud kliinilistes uuringutes seostati TYSABRI-ravi tsirkuleerivate lümfotsüütide, monotsüütide, eosinofiilide, basofiilide ja tuumaga erütrotsüütide arvu tõusuga. Neutrofiilide arvu suurenemist ei täheldatud. Lümfotsüütide, monotsüütide, eosinofiilide ja basofiilide arv suurenes algnäitajalt üksikute rakutüüpide osas 35% kuni 140%, kuid keskmine rakkude arv jäi normi piiridesse. TYSABRI-ravi ajal on täheldatud vähest hemoglobiini (keskmiselt 0,6 g/dl), hematokriti (keskmiselt 2%) ja punaste vereliblede arvu (keskmiselt $0,1 \times 10^6/l$) langust. Kõik hematoloogiliste parameetrite muutused taaspöörduisid ravieelsetele väärtustele üldjuhul 16 nädalaga viimasest ravimpreparaadi annusest ega põhjustanud kliinilisi sümptomeid. Turuletulekujärgselt on esinenud ka eosinofiiliat (eosinofiilide arv $>1500/mm^3$) ilma kliiniliste sümptomiteta. Neil juhtudel, kui TYSABRI-ravi katkestati, eosinofiilide tasemete tõusud kadusid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA23

Farmakodünaamilised toimed

Natalizumab on selektiivne adhesioonimolekuli inhibiitor, mis seondub inimese integriinide $\alpha 4$ -alaühikuga. Viimased on tugevalt ekspresseeritud kõigi leukotsüütide pinnal, v.a neutrofiilid. Natalizumab seondub spetsiifiliselt $\alpha 4\beta 1$ integriiniga, blokeerides selle spetsiifilise retseptori: veresooneadhesioonimolekul-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) interaktsiooni ligandide osteopontiini ja alternatiivse splaissinguga fibronektiini domeeni: ühendussegment-1 (*connecting segment-1*, CS-1) vahel. Natalizumab blokeerib $\alpha 4\beta 7$ integriini toime limaskestas adressiini raku adhesioonimolekuliga-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*, MadCAM-1). Nende molekulide vastastikuse toime katkemine takistab mononukleaarsete leukotsüütide migratsiooni läbi endoteeli põletikusse parenhümatoskoosse. Natalizumabi toimemehhanism võib olla ka põletikureaktsiooni allasurumine haigusest haaratud kudedes, inhibeerides $\alpha 4$ -ekspresseerivate leukotsüütide koostoime nende ligandidega ekstratsellulaarses matriksis ja parenhüümirakkudel. Selliselt võib natalizumab pärssida põletikulisi protsesse haiguskolde ja inhibeerida edasist immuunrakkude liikumist põletikusse koesse.

Arvatakse, et *sclerosis multiplex*'i kahjustused tekivad, kui aktiveeritud T-lümfotsüüdid läbivad hematoentsefaalbarjääri. Leukotsüütide liikumisel läbi hematoentsefaalbarjääri on oma osa adhesioonimolekulide ja põletikurakkude ning veresoone seina endoteelirakkude vastastikusel mõjus. Vastastikune mõju $\alpha 4\beta 1$ ja selle märklaudmolekulide vahel on aju patoloogilise põletiku oluline komponent ja nende vastasmõjude katkestamisel põletik väheneb. Tavaolukorras ei ole VCAM-1 aju parenhüümis ekspresseeritud. Kuid pro-inflamatoorsete tsütokiinide juuresolekul on VCAM-1 ülesreguleeritud endoteelirakkudel ja võib-olla ka põletikukollete lähedal asuvatel gliiarakkudel. Kesknärvisüsteemis SM-i põletiku korral $\alpha 4\beta 1$ interaktsioon VCAM-1, CS-1 ja osteopontiiniga vahendab leukotsüütide püsivat adhesiooni ja transmigratsiooni ajuparenhüümi ning see võib soodustada põletikukaskaadi püsimist KNS-i koes. $\alpha 4\beta 1$ ja selle sihtmärkide molekulaarsete koostoitmete blokaad vähendab SM-ist tingitud põletikulisi muutusi ajus ja pärsib immuunrakkude edasist migratsiooni põletikusse koesse, vähendades nii SM-i kahjustuskollete teket ja suurenemist.

Kliiniline efektiivsus

Monoteraapia efektiivsust on hinnatud kaks aastat kestnud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (AFFIRM uuring), mis hõlmas SM-i ägenemiste ja remissioonidega kulgeva vormiga patsiente: neil oli uuringusse võtmisele eelnenud aasta jooksul olnud vähemalt üks kliiniline ägenemine ja Kurtzke laiendatud puudestaatus skaala (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoor 0 ja 5 vahel. Patsientide vanus oli keskmiselt 37 aastat ning haigus oli kestnud keskmiselt viis aastat. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 manustamiseks 300 mg TYSABRI't (n = 627) või platseebot (n = 315) iga nelja nädala järel kuni 30 infusiooni. Neuroloogiline staatus määrati iga 12 nädala järel ja ägenemise kahtluse korral. Magnetresonantstomograafial (MRT)

määrati igal aastal T1-režiimis gadoliiniga (Gd) kontrasteeruvad kolded ja T2-režiimis hüperintensiivse signaaliga kolded.

Uuringu täpsem tutvustus ja tulemused on toodud allolevas tabelis.

AFFIRM uuring: põhitunnused ja tulemused		
Disain	Monoteraapia, randomiseeritud, topeltpime, platseebkontrollitud paralleelrühmades tehtud uuring kestusega 120 nädalat	
Uuritavad	RRMS (McDonald'i kriteerium)	
Ravi	Platseebo / natalizumab 300 mg i.v. iga 4 nädala järel	
Esimese aasta tulemusnäitaja	Ägenemiste sagedus	
Teise aasta tulemusnäitaja	Progressioon EDSS alusel	
Sekundaarsed tulemusnäitajad	Ägenemistega seotud muutujad / MRT-uuringuga seotud muutujad	
Uuritavad	Platseebo	Natalizumab
Randomiseeritud	315	627
Ühe aasta läbinud	296	609
Kaks aastat läbinud	285	589
Vanus aastates, mediaan (vahemik)	37 (19...50)	36 (18...50)
SM-i kestus aastates, mediaan (vahemik)	6,0 (0...33)	5,0 (0...34)
Aeg diagnoosini aastates, mediaan (vahemik)	2,0 (0...23)	2,0 (0...24)
Ägenemisi viimasel 12 kuul, mediaan (vahemik)	1,0 (0...5)	1,0 (0...12)
EDSS-ägnäitaja, mediaan (vahemik)	2 (0...6,0)	2 (0...6,0)
TULEMUSED		
Ägenemisi aastas		
Ühe aasta lõppedes (primaarne tulemusnäitaja)	0,805	0,261
Kahe aasta lõppedes	0,733	0,235
Üks aasta	Kordajate suhe 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Kaks aastat	Kordajate suhe 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Hoovaba		
Ühe aasta lõppedes	53%	76%
Kahe aasta lõppedes	41%	67%
Puue		
Progresseerunute osakaal ¹ (12. nädala kinnitus; esmane tulemus)	29%	17%
	Riskisuhe 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Progresseerunute osakaal ¹ (24. nädala kinnitus)	23%	11%
	Riskisuhe 0,46; CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRT (0-2 aastat)		
T2-režiimis hüperintensiivse signaaliga kolde mahu keskmine muutus (%)	+8,8%	-9,4% (p<0,001)

Uute või laienema hakanud T2-režiimis hüperintensiivse signaaliga kollete keskmine arv	11,0	1,9 (p<0,001)
T1-režiimis hüpointensiivse signaaliga kollete keskmine arv	4,6	1,1 (p<0,001)
Gd-kontrasteeruvate kollete keskmine arv	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Puude progressioonina defineeriti ägenemisaegset EDSS skoori vähemalt 1-punktilist suurenemist algnäitajast EDSS≥1,0, mis püsis 24 nädalat, või vähemalt 1,5-punktilist tõusu EDSS =0 algnäitajast, mis püsis 24 nädalat.		

Kiiresti süveneva retsidiveeruva kuluga (kahe või enama ägenemise ja ühe või enama Gd+koldega) SM patsientide alarühmas oli aastane ägenemiste sagedus TYSABRI-rühmas (n= 148) 0,282 ja platseeborühmas (n= 61) (p <0,001) 1,455. Puude progressiooni riskisuhe oli 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Need tulemused on saadud *post hoc* (tagantjäre) analüüsil ja neid tuleks interpreteerida ettevaatusega. Uuringueelse ägenemiste raskusastme kohta andmed puuduvad.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada TYSABRI'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta *sclerosis multiplex*'i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast natalizumabi 300 mg annuse korduvat veenisest manustamist SM patsientidele oli keskmine maksimaalne seerumi kontsentratsioon 110 ± 52 µg/ml. Annustamisperioodi keskmine tasakaalukontsentratsioon vahetult enne järgmise annuse manustamist jäi vahemikku 23 µg/ml kuni 29 µg/ml. Arvatav tasakaalukontsentratsiooni saabumise aeg oli ligikaudu 36 nädalat.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs tehti proovidega, mis saadi üle 1100 SM patsiendilt, kes said natalizumabi annustes 3 kuni 6 mg/kg. Nende hulgas said 581 patsienti monoterapiat fikseeritud annusega 300 mg. Keskmine tasakaaluoleku kliirens (standardhälbega) $13,1 \pm 5,0$ ml/h ja keskmine poolväärtusaeg (standardhälbega) 16 ± 4 päeva. Analüüsis uuriti valitud muutujate, sh kehakaalu, vanuse, soo, maksa- ja neerufunktsiooni ja natalizumabi vastaste antikehade olemasolu mõju farmakokineetikale. Leiti, et natalizumabi jaotumist mõjutavad ainult kehakaal ja natalizumabi vastased antikehad. Kehakaal mõjutas kliirensit proportsionaalsest väiksemal määral, näiteks kehakaalu muutudes 43% võrra muutus kliirens 31% kuni 34%. Kliirensi muutus ei olnud kliiniliselt oluline. Püsivate natalizumabi vastaste antikehade olemasolu suurendas natalizumabi kliirensit ligikaudu kolm korda, mis on vastavuses vähenenud natalizumabi kontsentratsiooniga seerumis patsientidel, kellel on antikehad püsivalt positiivsed (vt lõik 4.8).

Pediaatrilistel SM patsientidel ega neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole natalizumabi farmakokineetikat uuritud.

Plasmavahetuse mõju natalizumabi kliirensile ja farmakodünaamikale hinnati uuringus 12 SM patsiendiga. Natalizumabi täielik eliminatsioon pärast 3 plasmavahetust (5...8-päevaste intervallidega) oli hinnanguliselt 70...80%-line. Võrreldes varasemate uuringutega, milles mõõtmised toimusid pärast natalizumabi kasutamise lõpetamist sarnase vaatlusperioodi jooksul, toimus ravimi eliminatsioon ligikaudu 40%-liselt. Plasmavahetuse mõju lümfotsüütide migratsiooni taastumisele ja selle kliiniline kasulikkus lõppkokkuvõttes ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole

näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kooskõlas natalizumabi farmakoloogilise toimega ilmnes enamikus *in vivo* uuringutest lümfotsüütide liikumise muutus valgevererakkude hulga ning põrna kaalu suurenemisena. Need muutused olid taaspöörduvad ning toksikoloogilist toimet ei täheldatud.

Hiirtega tehtud uuringutes ei suurendanud natalizumabi manustamine melanoomi metastaaside ja lümfoblastilise leukeemia kasvajakude kasvu.

Natalizumabil ei ilmnenud klastogeenset ega mutageenset toimet vaatlustes Ames'i või inimese kromosomaalsete aberratsioonide testides. Natalizumabil ei olnud *in vitro* testides toimet α 4-integriin-positiivse tuumori rakuliini proliferatsiooni või tsütotoksilisusesse.

Ühes uuringus täheldati emaste merisigade fertiilsuse langust annustes, mis ületasid vastavad inimeste annused; isasloomade fertiilsust natalizumab ei mõjutanud.

Natalizumabi toimeid paljunemisele hinnati viies uuringus, kolmel juhul merisigadel ja kahel juhul *cynomolgus* ahvidel. Need uuringud ei näidanud teratogeenseid ega kasvu mõjutavaid toimeid järglastele. Ühes merisigadega tehtud uuringus täheldati vähest poegade elulemuse langust. Ahvidel tehtud uuringus oli 30 mg/kg natalizumabi saanute seas abortide arv kaks korda suurem kui kontrollrühmas. See tulenes esimese kohordi ravirühmas olnud suurest abortide sagedusest, mida teises kohordis ei täheldatud. Üheski teises uuringus ei täheldatud toimeid tiinuse katkemistele. Tiinete *Cynomolgus* ahvidega tehtud uuringus täheldati loodetel natalizumabiga seotud muutusi, sh kergekujuline aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine, põrna massi suurenemine ning maksa ja tüümuse massi vähenemine. Nende muutuste põhjused olid ekstramedullaarse vereloome tõus põrnas, tüümuse atroofia ja maksa hematopoeesi vähenemine. Trombotsüütide arv oli vähenenud ka nende emade järeltulijatel, kellele manustati natalizumabi kuni sünnituseni; see toime taandus natalizumabi kliirensiga. Kõik täheldatud muutused ilmnisid inimesele mõeldud annustest suuremate juures ja taaspöördusid natalizumabi väljutamisel organismist.

Osadel sünnituseni natalizumabi saanud *cynomolgus* ahvidel tuvastati rinnapiimas väike toimeaine sisaldus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat
Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

TYSABRI't ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Lahjendatud lahus

Soovitav on kasutada lahus ära kohe pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Kui lahjendatud lahust ei kasutata kohe, tuleb seda hoida temperatuuril 2°C...8°C ja manustada infusioonina 8 tunni jooksul pärast lahjendamist. Lahjendatud lahuse kõlblikkusaja ja säilitustingimuste järgimise eest vastutab kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks 15 ml kontsentradi viaal (I tüüpi klaas), millel on kork (silikoonitud klorobutüülkumm) ja *flip-off*-kaanega (polüpropüleenist) alumiiniumkate.

Karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutusjuhend:

- Enne lahjendust ja manustamist kontrollige TYSABRI viaali osakeste suhtes. Kui lahuses leidub osakesi ja/või kui vedelik viaalis ei ole värvusetu ning selge kuni kergelt opalestseeruv, ei tohi seda viaali kasutada.
- Kasutage TYSABRI intravenooset (IV) lahust valmistades aseptilist tehnikat. Eemaldage viaalilt *flip-off*-kaas. Sisestage süstlanõel viaali läbi kummikorgi keskosa ja võtke 15 ml infusioonilahuse kontsentradi.
- Lisage 15 ml infusioonilahuse kontsentradi 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele. Pöörake lahusega viaali ülemine pool ettevaatlikult allapoole, et lahus täielikult seguneks. Ärge loksutage.
- TYSABRI't ei tohi segada teiste ravimite ega lahustitega.
- Kontrollige lahjendatud ravimit enne manustamist visuaalselt osakeste ja värvimuutuste suhtes. Ärge kasutage, kui lahuse värvus on muutunud või kui näete seal võõrosakesi.
- Lahjendatud ravim tuleb ära kasutada niipea kui võimalik, hiljemalt 8 tunni jooksul pärast lahjendust. Kui lahjendatud ravimit hoitakse temperatuuril 2°C...8°C (mitte külmutada), tuleb lahusel enne infusiooni lasta soojeneda ruumitemperatuurile.
- Lahjendatud lahus tuleb manustada veenisisesel infusioonina ühe tunni jooksul kiirusega ligikaudu 2 ml/minutis.
- Kui infusioon on lõppenud, voolutage veeniteed naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Iga viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biogen Idec Limited,
Innovation House,
70 Norden Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4AY
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/346/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. juuni 2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<KK/AAAA>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(te) toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Lähtuvalt TYSABRI'ga ravitavate patsientide suhtes praegu eri riikides kasutatavatest järelevalve viisidest peab müügiloo hoidja (MLH) liikmesriikide pädevate ametiasutustega läbi arutama ja kokku leppima sobivad meetmed selle järelevalve edasiseks tugevdamiseks (nt registrid, turuletulekujärgse järelevalve uuringud). MLH rakendab kokkulepitud järelevalvemeetmed liikmesriikide pädevate ametiasutustega kokkulepitud tähtajaks.

Pärast arutelu ja kokkuleppe saavutamist liikmesriikide pädevate ametiasutustega igas liikmesriigis, kus TYSABRI't turustatakse, peab müügiloo hoidja tagama, et kõik TYSABRI't määravad arstid oleksid varustatud arstidele jagatava paketi, mis sisaldab järgmisi komponente:

- ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht
- TYSABRI't tutvustav teave arstidele
- patsiendi hoiatuskaart
- ravi alustamise ja jätkamise vorm
- ravi katkestamise vorm

TYSABRI't tutvustav teave arstile peab käsitlema järgnevat:

- Teave, et ravi TYSABRI'ga peab alustama ja pidevalt jälgima neuroloogiliste seisundite diagnoosimises ja ravis kogenud eriarst ravikeskuses, kus on võimalik õigeaegselt teha MRT-uuringut.
- Teave, et TYSABRI kasutamisega võivad kaasned aatüüpilised/oportunistlikud infektsioonid, eelkõige PML, sealhulgas:
 - teave selle kohta, et PML-i tekkeriski ravi kestuse pikenedes suureneb ning et üle 24 kuu kestva raviga kaasneb täiendav risk, ning teiste PML-i tekkeriski suurenemisega seotud tegurite kohta, sealhulgas
 - JC-viiruse antikehade olemasolu,
 - vastus antikehadele (indeks) patsientidel, kes pole varem immunosupressante kasutanud,
 - TYSABRI kasutamisele eelnenud immunosupressantravi;
 - stratifitseerimine PML-i tekkeriski suhtes väljaselgitatud riskitegurite põhjal ning PML-i riski ja kumulatiivse PML-i riski määramine konkreetse raviperioodi kohta;
 - sümptomaatilise ja asümptomaatilise PML-i diagnoosimine ja prognoosimine
 - PML-i eristamine SM-i ägenemisest;
 - PML ravi algoritm;
 - soovitus, et patsiendil tuleb teha MRT-uuring järgnevatel aegadel:
 - 3 kuu jooksul enne ravi alustamist TYSABRI'ga,
 - ravi ajal TYSABRI'ga üks kord aastas,
 - sagedasemad MRT-uuringud (nt iga 3 kuni 6 kuu tagant) suurema PML-i riskiga patsientide puhul,
 - PML-i võimalikule tekkimisele viitavate esimeste sümptomite ilmnemisel;
 - MRT-protokollide kirjeldus algsel uuringul, rutiinsel uuringul ja PML-i kahtluse korral;
 - testimine JC-viiruse vastaste antikehade suhtes, testimissagedus, kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete tulemuste tõlgendamine, JC-viiruse vastaste antikehade seroprevalentsus ja serokonversiooni kiirus aja jooksul;
 - TYSABRI-ravi katkestamise järgse jälgimise strateegia;
 - teave vajaduse kohta teavitada patsiente TYSABRI kasutamisest saadavast kasust ja sellega seotud riskidest ning anda patsiendile:
 - ravi alustamise vormi koopia
 - patsiendi hoiatuskaart, mille põhitekst on inimravimite komiteega kooskõlastatud;
 - kui ravi jätkatakse kauem kui 24 kuud, teave vajaduse kohta teavitada patsiente PML-i tekkimise riski suurenemisest ning anda neile ravi jätkamise vormi koopia;
 - teave muude oportunistlike infektsioonide tekkimise võimalikkuse kohta;

- teave vajaduse kohta teavitada riigi pädevat ametiasutust PML-i tekkimise juhtumitest.
- Teave järgmiste kõrvaltoimete kohta:
 - Infusioonireaktsioonid;
 - Ülitundlikkusreaktsioonid;
 - antikehade tekkimine.
- Teave liikmesriigis loodud võimaliku registri või muu järelevalvesüsteemi kohta ning patsientide registreerimise korra kohta.

Ravi alustamise vorm peab sisaldama järgmisi andmeid:

- teave, et ravi alustamise vormi eesmärk on teavitada patsiente PML-ist ja IRIS-est;
- teave PML-i ja IRIS-e kohta, sealhulgas PML-i tekkeriski kohta TYSABRI-ravi ajal, stratifitseeritult olenevalt eelnevast ravist immunosupressantidega ja JC-viiruse infektsioonist;
- kinnitus, et arst on arutanud patsiendiga PML-iga seotud riske ning IRIS-e tekkimise riski, kui ravi PML-i kahtluse korral katkestatakse;
- kinnitus, et patsient saab aru PML-i tekkimisega kaasnevatest riskidest ning et talle on antud koopia sellest vormist ja patsiendi hoiatuskaart;
- patsiendi andmed, allkiri ja kuupäev;
- ravi määraja nimi, allkiri ja kuupäev;
- ravi alustamise kuupäev.

Ravi jätkamise vorm peab sisaldama ravi alustamise vormil sisalduvaid andmeid ning lisaks märkuse, et PML-i tekkimise risk suureneb ravi kestuse pikenedes ning et ravi kestusega kauem kui 24 kuud kaasneb täiendav risk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TYSABRI 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
natalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 15 ml viaal sisaldab 300 mg natalizumabi (20 mg/ml). Lahjendatud infusioonilahus sisaldab ligikaudu 2,6 mg/ml natalizumabi.

3. ABIAINED

Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat, kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi.

Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentraat
1 x 15 ml viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne infusiooni lahjendada.
Pärast lahjendamist mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Biogen Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/346/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

TYSABRI 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
natalizumabum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne infusiooni lahjendada. Pärast lahjendamist mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

15 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

TYSABRI 300 mg infusioonilahuse kontsentraat natalizumab (*natalizumabum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Koos selle infolehega antakse teile patsiendi hoiatuskaart, millel on toodud oluline ohutusteave, millest peate olema teadlik enne TYSABRI-ravi (hääldatakse kui „taisabri“) ja selle ajal.

- Hoidke infoleht ja patsiendi hoiatuskaart alles, et neid vajadusel uuesti lugeda. Kandke infolehte ja hoiatuskaarti endaga kaasas ravi ajal ning kuus kuud pärast viimast TYSABRI annust, sest kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast ravi lõppu.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on TYSABRI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TYSABRI kasutamist
3. Kuidas TYSABRI't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TYSABRI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on TYSABRI ja milleks seda kasutatakse

TYSABRI sisaldab toimeainet (natalizumab). Seda toimeainet nimetatakse monoklonaalseks antikehaks. Nende antikehade toime seisneb seondumises organismis olevate valkudega, kaotades sellega valgu kahjuliku toime.

TYSABRI't kasutatakse *sclerosis multiplex*'i (SM) raviks. SM põhjustab ajus põletikuprotsessi, mis kahjustab närvirakke. TYSABRI takistab põletikku põhjustavate rakkude minekut ajju, mis vähendab SM-i põhjustatud närvikahjustusi.

Mis on *sclerosis multiplex*'i sümptomid?

SM-i sümptomid on patsienditi erinevad. Teil võib tekkida mõni neist haigusnähtudest, kuid ka mitte ükski.

Sümptomid võivad olla: kõndimisprobleemid, tundlikkushäired näol, kätel ja jalgadel, nägemishäired, väsimus, tasakaaluhäired, pearinglus, põie- ja sooleprobleemid, mõtlemis- ja keskendumisraskused, depressioon, äge ja krooniline valu, seksuaalelu häired, jalgade kangus ja lihasespasmid. Haigusnähtude teket nimetatakse ägenemiseks (teada ka kui haigushoog). Ägenemise korral võite märgata järsku sümptomite teket (tundidega) või kujunevad need välja aeglaselt mõne päevaga. Seejärel hakkavad sümptomid järk-järgult taanduma (nimetatakse remissiooniks).

Kliinilistes uuringutes aeglustas TYSABRI SM-i puuet tekitavat toimet kaks korda ja vähendas SM-i ägenemisi ligikaudu kahe-kolmandiku võrra. Kui te saate TYSABRI't, ei pruugi te seisundi paranemist täheldada, kuid sellele vaatamata TYSABRI toimib, sest teie haigus ei süvene.

2. Mida on vaja teada enne TYSABRI kasutamist

Enne TYSABRI-ravi alustamist on oluline, et te arutaksite oma arstiga läbi ravist oodatava kasu ja sellega seotud ohud.

Ärge kasutage TYSABRI't

- Kui olete natalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teie arst on teile öelnud, et teil on progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). PML on harv ajuinfektsioon.
- Kui teie arst ütleb teile, et teil on tõsine probleem immuunsüsteemiga (näiteks seoses haigustega nagu HIV või mõnede ravimitega, mida võtate hetkel või olete võtnud varem, nt mitoksantroon või tsüklofosfamiid).
- Kui võtate kas beeta-interferooni või glatirameeratsetaati. Neid ravimeid kasutatakse SM-i raviks ja neid ei tohi koos TYSABRI'ga kasutada (vt tagapool „Kasutamine koos teiste ravimitega“).
- Kui teil on aktiivne vähktõbi (v.a nahavähi tüüp, mida nimetatakse basaarakuliseks kartsinoomiks).
- Kui te olete vanuses alla 18 aastat.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne TYSABRI kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Infektsioonid

Teavitage **viivitamatult** oma arsti, kui teil esineb või arvate endal esinevat mis tahes laadi infektsioon (vaadake kõrvaltoimete lõiku). Mõni muu infektsioon peale PML-i võib olla samuti raskekujuline ja selle põhjuseks võivad olla viirused, bakterid vm.

TYSABRI-ravi saanud patsientidel on üksikjuhtudel esinenud harvaesinevat ajuinfektsiooni, mille nimetus on PML – progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia. PML võib põhjustada raske puude teket või lõppeda surmaga.

- PML-i sümptomid võivad sarnaneda SM-i ägenemisele (nt nõrkus või nägemishäired). Seetõttu võtke tingimata ühendust oma arstiga nii kiiresti kui võimalik, kui teie meelest on teie haigusseisund TYSABRI-ravi käigus või kuni 6 kuu jooksul pärast TYSABRI-ravi lõpetamist halvenenud või märkate endal mingeid uusi haigusnähte.
- Rääkige oma partneri ja hooldajatega ning teavitage neid oma ravist. Teil võivad tekkida haigusnähtud, mida te ise ei pruugi märgata, näiteks meeleolu- või käitumismuutused, mäluhäired, kõne- ja suhtlemisraskused, mida arst võib pidada vajalikuks lähemalt uurida PML-i välistamiseks. Peaksite olema tähelepanelik sümptomite suhtes, mis võivad tekkida kuni 6 kuu jooksul pärast TYSABRI-ravi lõpetamist.
- Sama teave on toodud ka patsiendi hoiatuskaardil, mille saate oma arstilt. Hoidke hoiatuskaart kindlasti alles ja näidake seda oma partnerile või hooldajatele.

PMLiga kaasneb JC-viiruse kontrollimatu levik ajus, kuigi selle taseme tõusu põhjus teatavatel TYSABRI-ravi saavatel patsientidel ei ole teada. JC-viirus põhjustab ka seisundit, mida nimetatakse

JC-viiruse GCN-iks (JC viiruse graanulrakuline neuronopaatia), millest on teatatud TYSABRI'ga ravitud patsientidel. JC-viiruse GCN-i sümptomid on sarnased PML-ile. JC-viirus on sage viirus, millega paljud inimesed nakatuvad, kuid üldjuhul see märgatavat haigestumist ei põhjusta.

Arst võib teha teile enne TYSABRI-ravi alustamist vereanalüüsi, et kontrollida teil JC-viiruse antikehade olemasolu. Need antikehad näitavad, et olete nakatunud JC-viirusega. Arst võib TYSABRI-ravi ajal vereanalüüsi korrata, et kontrollida, kas on toimunud muutusi.

PML-i tekkimise risk on TYSABRI-ravi ajal suurem:

- Kui teie veres on JC-viiruse antikehi.
- Ravi kestuse pikenedes – eriti kui teid on ravitud kauem kui kaks aastat.
- Kui olete varem saanud ravimit, mis kuulub immunosuppressantide hulka. Need ravimid vähendavad teie immuunsüsteemi aktiivsust.

Kui teil on kõik kolm eespool kirjeldatud riskitegurit, on teil suurem PML-i tekkerisk.

Kui teid pole varem immunosuppressantidega ravitud ja olete saanud TYSABRI't vähemalt 2 aastat või kauem, võib vastus JC-viiruse vastastele antikehadele olla seotud PML-i avaldumise riskiga.

Väiksema PML-i riskiga patsientide puhul võib arst järgmistel juhtudel vereanalüüsi regulaarselt korrata, et kontrollida, kas on toimunud muutusi:

- kui teie veres ei ole JC-viiruse vastaseid antikehi VÕI
- kui teid on ravitud kauem kui 2 aastat ning JC-viiruse vastaste antikehade tase teie veres on madalam.

Enne TYSABRI kasutamise alustamist või kui olete kasutanud TYSABRI't kauem kui kaks aastat, peaksite oma arstiga arutama, kas TYSABRI on teile kõige sobivam ravim.

PML-iga patsientidel võib tekkida pärast PML-i ravimist TYSABRI eemaldamisel teie kehast reaktsioon IRIS (immuunsuse taastumise põletikuline sündroom). IRIS-e tekkimise tagajärjel võib teie seisund, sealhulgas ajufunktsioon halveneda.

Allergilised reaktsioonid

Mõnel patsiendil on tekkinud TYSABRI suhtes allergilisi reaktsioone. Teie arst jälgib teid allergiliste reaktsioonide suhtes infusiooni ajal ja ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu.

Kas TYSABRI toimib alati?

Mõnel TYSABRI't kasutaval patsiendil võib aja jooksul organismi loomulik kaitsemehhanism takistada TYSABRI korralikku toimimist (organismis tekivad TYSABRI vastu antikehad). Teie arst saab TYSABRI toimimise üle otsustada vereanalüüsi abil ja võib vajadusel TYSABRI ära jätta.

Muud ravimid ja TYSABRI

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Te **ei tohi** kasutada TYSABRI't, kui teid ravitakse muude SM-i ravimitega, näiteks beetainterferooni või glatirameeratsetaadiga.
- Võib juhtuda, et te ei saa kasutada TYSABRI't, kui kasutate praegu või olete varem kasutanud teie immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid, nt mitoksantrooni või tsüklofosfamiidi.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

- Ärge kasutage TYSABRI't raseduse ajal enne, kui olete seda arstiga arutanud. Teavitage oma

arsti viivitamatult, kui olete rase, kahtlustate endal rasedust või planeerite rasestuda.

- Ärge imetage last TYSABRI kasutamise ajal. Arutage oma arstiga, kas peaksite toitmata rinnaga või otsustama TYSABRI-ravi kasuks.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

TYSABRI mõju autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele ei ole uuritud. Kui teil tekib aga sage kõrvaltoime pearinglus, ei tohi te juhtida autot ega kasutada masinaid.

TYSABRI sisaldab naatriumi

Üks TYSABRI vial sisaldab 2,3 mmol (või 52 mg) naatriumi. Pärast kasutamiseks lahjendamist sisaldab ravim 17,7 mmol (ehk 406 mg) naatriumi ühes annuses. Sellega tuleb arvestada, kui olete kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

3. Kuidas TYSABRI't kasutada

TYSABRI't manustab teile SM-i ravis kogenud arst.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

- Soovitatav annus täiskasvanutele on 300 mg üks kord iga nelja nädala järel.
- TYSABRI tuleb enne manustamist lahjendada. See manustatakse veeni (veenisisese tilkinfusioonina), tavaliselt kasutatakse käeveene. See võtab aega umbes üks tund.
- Teave meditsiinipersonalile TYSABRI valmistamise ja manustamise kohta on toodud selle infolehe lõpus.
- Seetõttu on oluline jätkata ravimi kasutamist senikaua, kuni teie ja teie arst usute, et saate sellest kasu. Oluline on manustada TYSABRI't järjepidevalt, eriti ravi esimese paari kuu vältel. Suurema tõenäosusega tekkis allergiline reaktsioon patsientidel, kes taasalustasid ravi, kui olid saanud ühe või kaks annust TYSABRI't ning seejärel ravi katkestati kolmeks kuuks või rohkem.

Kui teil jääb TYSABRI annus saamata

Kui teil jääb plaaniline TYSABRI annus saamata, leppige oma arstiga kokku aeg, et manustada see nii kiiresti kui võimalik. Seejärel peaksite jätkama TYSABRI manustamist iga nelja nädala järel.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi TYSABRI kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui märkate midagi järgnevast

Tõsise infektsiooni sümptomid, k.a:

- ebaselge põhjusega palavik

- raske kõhulahtisus
- hingeldus
- pikaajaline pearinglus
- peavalu
- kehakaalu langus
- loidus

Tõsise ajuinfektsiooni põhjustatud sümptomite rühm, k.a:

- muutused isiksuses ja käitumises, nagu segasus, deliirium või teadvusekaotus, krampihood (tõmblused), peavalu, iiveldus/oksendamine, kaela kangus, ülitundlikkus ereda valguse suhtes, palavik, lööve (kogu kehal).

Neid sümptomeid võib põhjustada aju (*entsefaliit*) või ajukelme (*meningiit*) infektsioon.

Infusiooni ajal või vahetult pärast seda TYSABRI allergiaga seotud sümptomeid:

- sügelev lööve (nõgestõbi)
- näo, huulte või keele turse
- hingamisraskus
- valu või ebamugavustunne rindkeres
- vererõhu tõus või langus (arst või õde märkab seda teie vererõhku mõõtes).

Võimalikke maksakahjustuse sümptomeid:

- naha või silmavalgete kollasus
- uriini ebataavaline tumenemine.

TYSABRI'l võib olla ka teisi kõrvaltoimeid.

Järgmiselt toodud kõrvaltoimed on loetletud vastavalt sellele, kui sageli neist kliinilistes uuringutes teatati:

Sageli ilmnevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st:

- kuseteede infektsioon
- kurguvalu ja nohu või ninakinnisus
- külmavärinad
- sügelev lööve (nõgestõbi)
- peavalu
- pearinglus
- iiveldustunne
- oksendamine
- liigesevalu
- palavik
- väsimus

Aeg-ajalt ilmnevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st:

- raske allergia (ülitundlikkus)
- progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Harva ilmnevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st:

- ebataavalised infektsioonid (nn oportunistlikud infektsioonid)
- raske aneemia (punaste vereliblede hulga vähenemine, mis võib muuta teie naha kahvatuks ja põhjustada õhupuudust või jõuetust)

Kui kahtlustate endal infektsiooni, pöörduge arsti poole nii kiiresti kui võimalik.

Näidake hoiatuskaarti ja seda infolehte kõikidele arstidele, kes teie raviga tegelevad (mitte ainult

neuroloogile).

Sama teave sisaldub patsiendi hoiatuskaardil, mille saate oma arstilt.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas TYSABRI't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kinnine viaal:

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud lahus:

Soovitav on kasutada lahus ära kohe pärast valmistamist. Kui lahjendatud lahust ei kasutata kohe, tuleb seda hoida temperatuuril 2°C...8°C ja manustada infusioonina 8 tunni jooksul pärast lahjendamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate vedelikus osakesi ja/või vedelik viaalis on muutnud värvi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TYSABRI sisaldab

Toimeaine on natalizumab. Üks 15 ml viaal sisaldab 300 mg natalizumabi (20 mg/ml). Lahjendatuna sisaldab infusioonilahus ligikaudu 2,6 mg/ml natalizumabi.

Abiained on:

Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat

Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat

Naatriumkloriid (vt lõik 2 „TYSABRI sisaldab naatriumi“)

Polüsorbaat 80 (E433)

Süstevesi

Kuidas TYSABRI välja näeb ja pakendi sisu

TYSABRI on selge, värvitu kuni kergelt hägune vedelik.

Igas karbis on üks klaasist viaal.

Müügiloa hoidja

Biogen Idec Limited

Innovation House

70 Norden Road

Maidenhead

Berkshire

SL6 4AY

Ühendkuningriik

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 88

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

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 00 52 50

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

MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

1. Enne lahjendust ja manustamist kontrollige TYSABRI viaali osakeste suhtes. Kui lahuses leidub osakesi ja/või kui vedelik viaalis ei ole värvusetu ning selge kuni kergelt opalestseeruv, ei tohi seda viaali kasutada.
2. Kasutage TYSABRI intravenoosset (i.v.) lahust valmistades aseptilist tehnikat. Eemaldage viaalilt *flip-top* kaas. Sisestage süstlanõel viaali läbi kummikorgi keskosa ja võtke 15 ml infusioonilahuse kontsentrati.
3. Lisage 15 ml infusioonilahuse kontsentrati 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele. Pöörake TYSABRI lahusega viaali ülemine pool ettevaatlikult allapoole, et lahus täielikult seguneks. Ärge loksutage.
4. TYSABRI't ei tohi segada teiste ravimite ega lahustitega.
5. Kontrollige lahjendatud ravimit enne manustamist visuaalselt osakeste ja värvimuutuste suhtes. Ärge kasutage, kui lahuse värvus on muutunud või kui näete seal võõrosakesi.
6. Lahjendatud ravim tuleb ära kasutada niipea kui võimalik, hiljemalt 8 tunni jooksul pärast lahjendust. Kui lahjendatud ravimit hoitakse temperatuuril 2°C...8°C (mitte külmutada), tuleb lahusel enne infusiooni lasta soojeneda ruumitemperatuurile.
7. Lahjendatud lahus tuleb manustada veenisisesel infusioonina ühe tunni jooksul kiirusega ligikaudu 2 ml/minutis.
8. Kui infusioon on lõppenud, voolutage veeniteed naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
9. Iga viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.
10. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.