

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

TYSABRI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg natalizumaba.

Razredčena raztopina za infundiranje (glejte poglavje 6.6) vsebuje približno 2,6 mg/ml natalizumaba.

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti- α 4-integrin protitelo, proizvedeno na celični liniji miši in podgan z uporabo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 2,3 mmol (ali 52 mg) natrija. Pri redčenju s 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) vsebuje zdravilo 17,7 mmol (ali 406 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TYSABRI je indicirano kot terapija, ki spreminja potek bolezni pri zelo aktivni recidivno remitentni multipli sklerozi, za sledeči skupini bolnikov:

- odrasli bolniki, stari 18 let in več, z zelo aktivno boleznijo, kljub zdravljenju z interferonom beta ali glatiramer acetatom.

Bolniki, ki se niso odzivali na celoten in ustrezen potek zdravljenja (običajno najmanj eno leto zdravljenja) z interferonom beta ali glatiramer acetatom. Bolniki morajo imeti vsaj 1 recidiv v preteklem letu zdravljenja in vsaj 9 T2-hiperintenzivnih lezij pri kranialnem magnetnoresonančnem slikanju (MRS) ali vsaj 1 lezijo, vidno z gadolinijem. »Neodzivni bolnik« je lahko tudi bolnik z nespremenjenim ali povečanim številom recidivov ali neprestanimi hudimi recidivi, v primerjavi s prejšnjim letom.

ali

- odrasli bolniki, stari 18 let in več, s hitro razvijajočo se hudo recidivno remitentno multiplo sklerozo, ki se kaže z 2 ali več recidivi prizadetosti v enem letu ter z 1 ali več lezijami, vidnimi

z gadolinijem pri MRS možganov ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim MRS.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom TYSABRI mora uvesti in neprestano nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju nevroloških bolezni, v centrih s pravočasnim dostopom do MRS.

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom TYSABRI, je treba dati bolnikovo opozorilno kartico in jih informirati o tveganjih v zvezi z zdravilom (glejte tudi Navodilo za uporabo). Po 2 letih zdravljenja je treba bolnike ponovno informirati o tveganjih v zvezi z zdravilom TYSABRI, posebej še o povečanem tveganju progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), skupaj z njihovimi skrbniki pa jih je treba tudi poučiti o zgodnjih znakih in simptomih PML.

Na voljo morajo biti viri za upravljanje s preobčutljivostnimi reakcijami in dostop do MRS.

Bolniki lahko direktno preidejo iz interferona beta ali glatiramer acetata na natalizumab, če ne kažejo znakov pomembnih bolezenskih sprememb, povezanih z zdravljenjem, npr. nevtropenije. Pri znakih bolezenskih sprememb, povezanih z zdravljenjem, se mora stanje bolnikov najprej vrniti na normalno raven pred zdravljenjem, preden se lahko daje natalizumab.

Nekateri bolniki so bili morda zdravljeni z zaviralci imunskega odziva (npr. mitoksantron, ciklofosamid, azatioprin). Ta zdravila lahko podaljšajo imunosupresijo tudi po prekinitvi zdravljenja. Zdravnik mora potrditi ustrezno odpornost pri bolnikih, preden začnejo zdravljenje z zdravilom TYSABRI (glejte tudi poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravilo TYSABRI 300 mg se daje kot intravenska infuzija enkrat na 4 tedne.

Nadaljevanje zdravljenja pri bolnikih, ki po 6 mesecih ne kažejo znakov izboljšanja, je treba skrbno pretehtati.

Podatki o varnosti in učinkovitosti natalizumaba po 2 letih so bili pridobljeni v kontroliranih, dvojno-slepih študijah. Po 2 letih nadaljevanja zdravljenja se je treba odločati na podlagi ponovnega ovrednotenja potencialnih koristi in tveganj. Bolnika je treba ponovno informirati o dejavnih tveganjih za PML, kot so trajanje zdravljenja, uporaba imunosupresivov pred prejemanjem zdravila TYSABRI in prisotnost protiteles proti virusu John Cunningham (JCV) (glejte poglavje 4.4).

Ponovna uporaba

Učinkovitost ponovne uporabe ni bila ugotovljena. Napotke v zvezi z varnostjo najdete v poglavju 4.4.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Jemanje zdravila TYSABRI se ne priporoča pri bolnikih, starejših od 65 let, ker so podatki za to populacijo pomanjkljivi.

Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Kliničnih študij, s katerimi bi raziskali učinke okvare ledvic ali jeter, niso izvedli.

Mehanizem izločanja in rezultati populacijske farmakokinetike kažejo, da prilagajanje odmerka za bolnike z okvarami ledvic ali jeter morda ne bo potrebno.

Pediatrična populacija

Zdravilo TYSABRI je kontraindicirano pri otrocih, starih do 18 let (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo TYSABRI je za intravensko uporabo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Razredčena raztopina za infundiranje (glejte poglavje 6.6) se bolniku daje približno 1 uro. Bolnika se v času infundiranja in 1 uro po končanem infundiranju opazuje za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij.

Zdravila TYSABRI se ne sme dajati kot bolusna injekcija.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na natalizumab ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

Bolniki, pri katerih je povečano tveganje oportunističnih okužb, vključno z bolniki z oslabljenim imunskim sistemom (vključno s tistimi, ki so nedavno prejeli terapijo za zaviranje imunskega odziva ali tisti z oslabljenim imunskim sistemom zaradi prejšnjega zdravljenja npr. z mitoksantronom ali ciklofosfamidom, glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Kombinacija z interferoni beta ali glatiramer acetatom.

Znane aktivne maligne tvorbe razen pri bolnikih z bazocelularnim karcinomom kože.

Otroci in mladostniki, ki so mlajši od 18 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Z jemanjem zdravila TYSABRI je povezano povečanje tveganja za PML, oportunistično okužbo, ki jo povzroča JCV, ki lahko povzroči smrt ali hudo prizadetost. Zaradi tega povečanega tveganja za razvoj PML, morata tako zdravnik specialist kot tudi bolnik v vsakem primeru posebej ponovno preučiti koristi in tveganja z zdravilom TYSABRI; bolnike je treba ves čas spremljati v rednih intervalih in jih skupaj z njihovimi skrbniki poučiti o zgodnjih znakih in simptomih PML. JCV lahko povzroči tudi JCV nevropatijo zrnatih celic (JCV GCN, *granule cell neuropathy*), o kateri so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom TYSABRI. Simptomi JCV GCN so podobni simptomom PML (tj. cerebelarni sindrom).

Naslednji dejavniki tveganja so povezani z večjim tveganjem za PML.

- Prisotnost protiteles proti JCV.
- Trajanje zdravljenja, zlasti daljše kot 2 leti. Po 2 letih je treba bolnike ponovno obvestiti o tveganju za PML z zdravilom TYSABRI.

- Uporaba imunosupresivov pred začetkom zdravljenja z zdravilom TYSABRI.

Pri bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV, je tveganje za razvoj PML večje v primerjavi z bolniki, ki so negativni za protitelesa proti JCV. Pri bolnikih, ki imajo vse tri dejavnike tveganja za PML (tj. so pozitivni na protitelesa proti JCV **in** so se z zdravilom TYSABRI zdravili več kot 2 leti **in** so pred tem prejeli imunosupresive), je tveganje za PML značilno večje.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom TYSABRI, pozitivnih na protitelesa proti JCV, ki pred tem niso prejeli imunosupresivov, je raven odziva na protitelesa proti JCV (indeks) povezana z ravni tveganja za PML.

Pri bolnikih, pri katerih je tveganje veliko, se sme zdravljenje z zdravilom TYSABRI nadaljevati le, če so koristi večje od tveganj. Za oceno tveganja za PML pri različnih podskupinah bolnikov glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Testiranje za protitelesa proti JCV

Testiranje za protitelesa proti JCV daje podporne informacije za opredelitev tveganja zdravljenja z zdravilom TYSABRI. Priporoča se testiranje na serumska protitelesa proti JCV pred uvedbo zdravljenja z zdravilom TYSABRI ali pri bolnikih, ki zdravilo prejema, če status protiteles še ni znan. Pri bolnikih, ki so negativni na protitelesa proti JCV, še vedno obstaja tveganje za PML zaradi nove okužbe z JCV, stanja nihanja protiteles ali lažno negativnega rezultata testa. Vsakih 6 mesecev se priporoča ponovno testiranje bolnikov, ki so negativni na protitelesa proti JCV. Ponovno testiranje bolnikov z nizkim indeksom, ki v anamnezi nimajo predhodne uporabe imunosupresivov, se priporoča vsakih 6 mesecev, ko dosežejo časovno točko 2-letnega zdravljenja.

Za postavitve diagnoze PML ne uporabljajte testa protiteles proti JCV (ELISA). Testiranja za protitelesa proti JCV ne opravite med zamenjavo plazme ali še vsaj dva tedna po tem, saj so bila iz seruma odstranjena protitelesa.

Za dodatne informacije o testiranju za protitelesa proti JCV glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Pregled z MRS za PML

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TYSABRI morajo biti na voljo nedavno (v roku 3 mesecev) pridobljeni rezultati MRS kot referenca, preglede je treba nato ponavljati vsaj enkrat letno. Za bolnike, pri katerih je tveganje za PML večje, je treba razmisliti o pogostejšem MRS (npr. vsake 3 do 6 mesecev) po skrajšanem protokolu. To vključuje:

- Bolnike, ki imajo vse tri dejavnike tveganja za PML (tj. so pozitivni na protitelesa proti JCV **in** so se z zdravilom TYSABRI zdravili več kot 2 leti **in** so pred tem prejeli imunosupresive),

ali

- Bolniki z visokim indeksom protiteles proti JCV, ki so se z zdravilom TYSABRI zdravili več kot 2 leti in se pred tem niso zdravili z imunosupresivi.

Trenutni podatki kažejo, da je tveganje za PML nizko pri indeksu 0,9 ali manj in močno naraste nad 1,5 za bolnike, ki so se z zdravilom TYSABRI zdravili dlje kot 2 leti (za več informacij glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni).

Pri diferencialni diagnozi je treba na PML pomisliti pri vseh bolnikih z MS, ki jemljejo zdravilo TYSABRI in pri katerih so prisotni nevrološki simptomi in/ali nove lezije na možganih na MRS.

Poročali so o primerih asimptomatske PML na podlagi MRS in pozitivne DNK za JCV v cerebrospinalni tekočini.

Zdravniki naj za več informacij o upravljanju tveganja za PML pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom TYSABRI, preberejo Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Pri sumu na progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) ali JCV GCN morate s terapijo prenehati, dokler se PML ne izključi.

S pregledom bolnika mora zdravnik ugotoviti, ali simptomi kažejo na nevrolško disfunkcijo in, če je tako, ali so ti simptomi značilni za MS ali morda kažejo na PML ali JCV GCN. V primeru dvoma je treba razmisliti o nadaljnji ocenitvi, vključno z MRS po možnosti s kontrastom (primerjalno z izhodiščnim MRS prejšnjega stanja), testiranjem CSF glede JC virusne DNK in ponovno nevrolško ocenitvijo, kot je opisano v informacijah za zdravnika in smernicah za obvladovanje bolezni (glejte smernice za usposabljanje). Ko zdravnik izključi PML in/ali JCV GCN (po potrebi s ponovnimi kliničnimi, slikovnimi in/ali laboratorijskimi preiskavami, če klinični dvom ni odstranjen), je mogoče nadaljevati z odmerjanjem zdravila TYSABRI.

Zdravnik mora biti še posebno pozoren na simptome, ki nakazujejo PML ali JCV GCN, katerih bolnik sam morda ne opazi (npr. kognitivni, psihiatrični simptomi ali cerebelarni sindrom). Bolniku je treba svetovati naj svojega partnerja ali negovalca o zdravljenju obvesti, ker le-ta lahko opazi simptome, katerih se bolnik sam morda ne zaveda.

Po prekinitvi uporabe zdravila TYSABRI so pri bolnikih, ki niso imeli izvidov, ki bi ob času prekinitve kazali na PML, poročali o PML. Bolniki in zdravniki naj nadaljujejo s spremljanjem po istem protokolu in naj bodo še približno 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom TYSABRI pozorni na morebiten pojav novih znakov ali simptomov, ki bi lahko kazali na PML.

Če bolnik razvije PML med jemanjem zdravila TYSABRI, je treba zdravljenje trajno prekiniti.

Po ponovni vzpostavitvi imunskega sistema pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom s PML so opazili stabilizacijo ali izboljšan izid.

PML in IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome - vnetni sindrom imunske obnove)

IRIS se pojavi pri skoraj vseh bolnikih s PML, zdravljenih z zdravilom TYSABRI, po prekinitvi ali odstranitvi zdravila, npr. z zamenjavo plazme (glejte poglavje 5.2). Menijo, da je IRIS posledica imunske obnove pri bolnikih s PML, ki lahko privede do resnih nevrolških zapletov in celo smrti. Pri bolnikih s PML, ki so se zdravili z zdravilom TYSABRI, je treba uvesti nadzor za razvoj IRIS (pojavi se v nekaj dneh do nekaj tednih po zamenjavi plazme) ter ustrezno zdravljenje s tem povezane vnetne reakcije v času okrevanja od PML (za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni).

Okužbe, vključno z drugimi oportunističnimi okužbami

Poročali so o drugih oportunističnih okužbah v zvezi z uporabo zdravila TYSABRI, primarno pri bolnikih s Crohnovo boleznijo z oslabljenim imunskim sistemom, ali pri katerih je obstajala znatna so-boleznost, vendar pa povečanega tveganja drugih oportunističnih okužb pri uporabi zdravila pri bolnikih brez so-obolenj trenutno ni mogoče izključiti. Oportunistične okužbe so bile odkrite tudi pri bolnikih z MS, zdravljenih z zdravilom TYSABRI v obliki monoterapije (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo TYSABRI povečuje tveganje za razvoj encefalitisa in meningitisa, ki ju povzročajo virusi herpes simplex in varicella zoster. V obdobju po začetku trženja so poročali o resnih, življenjsko nevarnih in včasih smrtnih primerih pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so se zdravili z zdravilom TYSABRI (glejte poglavje 4.8). Če pride do herpesnega encefalitisa ali meningitisa, je treba zdravljenje z zdravilom prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje herpesnega encefalitisa ali meningitisa.

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, se morajo zavedati možnosti, da se lahko pri zdravljenju z zdravilom TYSABRI pojavijo tudi druge oportunistične okužbe, in jih morajo vključiti v diferencialno diagnozo okužb, ki se pojavijo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom TYSABRI. Pri sumu na oportunistično okužbo je treba zdravljenje z zdravilom TYSABRI prekiniti, dokler okužbe ni mogoče dejansko izključiti z nadaljnjim vrednotenjem.

Če bolnik, ki prejema zdravilo TYSABRI, razvije oportunistično okužbo, je treba zdravljenje z zdravilom trajno prekiniti.

Smernice za usposabljanje

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo TYSABRI, morajo zagotoviti, da so seznanjeni z informacijami za zdravnike in smernicami za obvladovanje bolezni.

Zdravnik se mora o koristih in tveganjih zdravljenja z zdravilom TYSABRI posvetovati z bolnikom in bolniku izročiti kartico s posebnimi opozorili. Bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru razvoja kakršnekoli okužbe svojega zdravnika obvestiti, da se zdravijo z zdravilom TYSABRI.

Zdravniki morajo bolnikom razložiti, da je neprekinjeno odmerjanje izjemno pomembno, še posebej v prvih mesecih zdravljenja (glejte odstavek o preobčutljivosti).

Preobčutljivost

Z zdravilom TYSABRI so povezane preobčutljivostne reakcije, vključno z resnimi sistemskimi reakcijami (glejte poglavje 4.8). Reakcije so se običajno pojavile med infundiranjem ali do 1 uro po zaključenem infundiranju. Tveganje preobčutljivosti je bilo največje pri zgodnjih infuzijah in pri bolnikih, ki so bili po kratkotrajni začetni izpostavljenosti (po eni ali dveh infuzijah) in daljšem obdobju (tri mesece ali več) brez zdravljenja ponovno izpostavljeni zdravilu TYSABRI. Kljub temu je treba tveganje preobčutljivostnih reakcij upoštevati pri vsaki dani infuziji.

Bolnika se v času infundiranja in 1 uro po končanem infundiranju opazuje za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Na voljo morajo biti viri za upravljanje s preobčutljivostnimi reakcijami.

Ob pojavu prvih simptomov ali znakov preobčutljivosti prenehajte z dajanjem zdravila TYSABRI in uvedite ustrezno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so doživeli preobčutljivostno reakcijo, je treba zdravljenje z zdravilom TYSABRI trajno prekiniti.

Sočasno ali predhodno zdravljenje z zaviralci imunskega odziva

Varnost in učinkovitost zdravila TYSABRI v kombinaciji z drugimi zaviralci imunskega odziva in antineoplastičnimi zdravili ni bila povsem ugotovljena. Sočasno jemanje teh učinkovin z zdravilom TYSABRI lahko poveča tveganje okužb, vključno z oportunističnimi okužbami in je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z zgodovino zdravljenja z zaviralci imunskega odziva je tveganje PML večje. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli zaviralce imunskega odziva, je treba biti previden in zagotoviti dovolj časa za ponovno vzpostavitev funkcije imunskega sistema. Zdravnik mora oceniti vsak posamični primer, da ugotovi znake poslabšanja imunske odzivnosti, preden se začne zdravljenje z zdravilom TYSABRI (glejte poglavje 4.3).

V fazi 3 kliničnih preskušanj MS ni bila ugotovljena povečana stopnja okužb pri sočasnem zdravljenju recidivov s kratkoročnim dajanjem kortikosteroidov s povečano stopnjo okužb. Kratkoročno dajanje kortikosteroidov v kombinaciji z zdravilom TYSABRI je dovoljeno.

Imunogenost

Poslabšanje bolezni ali z infuzijo povezani dogodki lahko kažejo na razvoj protiteles proti natalizumabu. V teh primerih je treba preveriti prisotnost protiteles in če potrditveni test po vsaj šestih tednih pokaže njihovo prisotnost, je treba zdravljenje prekiniti, saj stalna prisotnost protiteles zmanjša učinkovitost zdravila TYSABRI ter poveča pojav preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Ker za bolnike, ki so bili izpostavljeni začetnemu kratkotrajnemu odmerjanju zdravila TYSABRI, nato pa so za dalj časa prekinili zdravljenje, obstaja višje tveganje za razvoj protiteles proti natalizumabu in/ali preobčutljivostnih reakcij po ponovnem odmerjanju zdravila, je pri njih treba oceniti prisotnost protiteles in če potrditveni test po vsaj šestih tednih pokaže njihovo prisotnost, se bolnika ne sme več zdraviti z zdravilom TYSABRI.

Težave z jetri

V obdobju trženja so poročali o spontanah hudih neželenih reakcijah zaradi okvare jeter. Do okvare jeter lahko pride kadar koli med zdravljenjem, tudi po prvem odmerku. V nekaterih primerih so se težave pojavile pri ponovnem odmerjanju zdravila TYSABRI. Pri nekaterih bolnikih, katerih testi so v preteklosti pokazali nepravilnosti v delovanju jeter, so se vrednosti med jemanjem zdravila TYSABRI še poslabšale. Zato je med zdravljenjem bolnikov potrebna pozornost glede možnega poslabšanja delovanja jeter. Bolnike je treba poučiti, da morajo takoj obvestiti svojega zdravnika, če se pojavijo znaki, ki kažejo na okvaro jeter, kot sta zlatenica ali bruhanje. V primeru hujših okvar jeter je treba zdravljenje z zdravilom TYSABRI prekiniti.

Prenehanje zdravljenja z zdravilom TYSABRI

V primeru odločitve, da se zdravljenje z natalizumabom prekine, mora zdravnik vedeti, da ostane natalizumab v krvi in ima farmakodinamične učinke (npr. v obliki povečanega števila limfocitov) še približno 12 tednov po zadnjem odmerku. Začetek drugega zdravljenja v tem času pomeni sočasno izpostavljenost natalizumabu. V kliničnih preskušanjih sočasna izpostavljenost zdravilom, kot sta interferon in glatiramer acetat, v tem času ni pokazala povezave s tveganjem za varnost. Za MS bolnike ni podatkov v zvezi s sočasno izpostavljenostjo zdravilom, ki zavirajo imunski odziv. Uporaba teh zdravil kmalu po prenehanju dajanja natalizumaba lahko povzroči dodatni učinek zaviranja imunskega odziva. O tem je treba razmisliti na osnovi vsakega primera posebej in morda bo primerno upoštevati dobo izpiranja natalizumaba. Pri kratkoročnem dajanju steroidov za zdravljenje recidivov ni bila ugotovljena povezava s povečanjem okužb pri kliničnih preskušanjih.

Vsebnost natrija v zdravilu TYSABRI

Zdravilo TYSABRI vsebuje 2,3 mmol (ali 52 mg) natrija na vialo zdravila. Pri redčenju s 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) vsebuje zdravilo 17,7 mmol (ali 406 mg) natrija na odmerek. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo TYSABRI je kontraindicirano v kombinaciji z interferoni beta ali glatiramer acetatom (glejte poglavje 4.3).

Imunizacija

V randomizirani, odprti študiji s 60 bolniki z recidivno remitentno multiplo sklerozo ni bilo značilne razlike v humoralnem imunskem odzivu na cepljenje s tetanusnim toksoidom (recall antigen), opazili

pa so le nekoliko upočasnjen in zmanjšan humoralni imunski odziv na neoantigen (hemocianin iz školjke) pri bolnikih, ki so se 6 mesecev zdravili z zdravilom TYSABRI v primerjavi z nezdravljeno kontrolno skupino. Živih cepiv niso preučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Podatki iz kliničnih preskušanj, prospektivnega registra nosečnosti, primerov v obdobju trženja in iz razpoložljive literature ne kažejo, da bi izpostavljenost zdravilu TYSABRI vplivala na izide nosečnosti.

V dokončan prospektivni register nosečnosti za zdravilo TYSABRI je bilo vključenih 355 nosečnosti z znanimi izidi. Živorojenih je bilo 316 otrok, od katerih so pri 29 poročali o prirojenih okvarah. Šestnajst od 29 je bilo razvrščenih med velike okvare. Stopnja okvar ustreza stopnjam okvar, o katerih so poročali v drugih registrih nosečnosti, ki so vključevali bolnike z MS. Pri zdravilu TYSABRI ni dokazov o posebnem vzorcu prirojenih okvar.

V primerih iz objavljene literature so poročali o prehodni blagi do zmerni trombocitopeniji in anemiji, ki so jo opazili pri dojenčkih, ki so bili rojeni ženskam, izpostavljenim zdravilu TYSABRI v tretjem trimesečju nosečnosti. Zato se priporoča, da se novorojenčke žensk, ki so izpostavljene zdravilu v tretjem trimesečju nosečnosti, spremlja zaradi možnih hematoloških nenormalnosti.

Ženske, ki zanosijo med jemanjem zdravila TYSABRI, morajo razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom. Ocena razmerja med koristmi in tveganji uporabe zdravila TYSABRI med nosečnostjo mora upoštevati tudi klinično stanje bolnice in možno aktivacijo bolezni po prenehanju jemanja zdravila.

Dojenje

Natalizumab se izloča v materino mleko. Učinek natalizumaba na dojene novorojence/otroke ni znan. Med zdravljenjem z zdravilom TYSABRI je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Zmanjšanje plodnosti pri samicah budre so opazili v eni študiji z odmerki, ki so presegali odmerek pri človeku; natalizumab ni vplival na plodnost pri samcih. Možnost, da bi natalizumab vplival na plodnost pri človeku pri uporabi največjega priporočenega odmerka, ni verjetna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji za zdravilo TYSABRI niso izvedli. Ker pa se pogosto pojavi omotica, je treba bolnikom, ki doživijo neželene učinke, svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ta neželeni učinek ne mine.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V s placebom kontroliranih preskušanjih pri 1.617 obolelih za MS, zdravljenih z natalizumabom do 2 leti (placebo: 1.135) je prišlo do neželenih učinkov, zaradi katerih je bilo zdravljenje prekinjeno, pri 5,8 % bolnikov, zdravljenih z natalizumabom (placebo: 4,8 %). V študijah, ki so trajale 2 leti je 43,5 % bolnikov, zdravljenih z natalizumabom, poročalo o neželenih učinkih zdravila (placebo: 39,6 %).

Neželeni učinki, ki so jo ugotovili v preskušanjih, kontroliranih s placebom, pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli priporočeni odmerek natalizumaba, o katerih so poročali z največjo incidenco, so bili omotica, navzea, urtikarija in rigor, povezan z infuzijami.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri natalizumabu z 0,5 % višjo incidenco kot je bila poročana pri placebo, so prikazani spodaj.

Neželeni učinki so navedeni z izrazi, ki jih priporoča MedDRA in glede na MedDRA organske sisteme. Pogostnost je bila definirana kot sledi:

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil	pogosti
	nazofaringitis	pogosti
Bolezni imunskega sistema	urtikarija	pogosti
	preobčutljivost	občasni
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	pogosti
	progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)	občasni
Bolezni prebavil	bruhanje	pogosti
	navzea	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	rigor	pogosti
	pireksija	pogosti
	utrujenost	pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na infuzijo

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS so dogodek, povezan z infuzijo, opredelili kot neželen dogodek, ki se pojavi med infundiranjem ali v eni uri od zaključenega infundiranja. Pojavil se je pri 23,1 % bolnikov z MS, ki so dobivali natalizumab (placebo: 18,7 %). Dogodki, o katerih so v primerjavi z placebo pri natalizumabu pogosteje poročali, vključujejo omotičnost, slabost, urtikarijo in rigor.

Preobčutljivostne reakcije

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS se je preobčutljivostna reakcija pojavila pri do 4 % bolnikov. Anafilaktična/anafilaktoidna reakcija se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo TYSABRI. Preobčutljivostne reakcije so se običajno pojavile med infundiranjem ali do 1 uro po zaključenem infundiranju (glejte poglavje 4.4). V izkušnjah v obdobju trženja so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki so se pojavile z enim ali več od naslednjih simptomov: hipotenzija, hipertenzija, bolečine v prsih, nelagodje v prsih, dispneja, angioedem, poleg bolj običajnih simptomov kot sta izpuščaj in urtikarija.

Imunogenost

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS so bila pri 10 % bolnikov odkrita protitelesa proti natalizumabu. Pri približno 6 % bolnikov so se razvila obstojna proti-natalizumabna protitelesa (en pozitiven test, potrjen pri ponovnem testiranju vsaj 6 tednov kasneje). Protitelesa so bila odkrita v le enem primeru od dodatnih 4 % bolnikov. Obstojna protitelesa so povezana z občutno slabšim učinkom zdravila TYSABRI in povečano incidenco preobčutljivostnih reakcij. Dodatne reakcije zaradi infuzije, povezane z obstojnimi protitelesi, vključujejo rigor, slabost, bruhanje in vročinske valove (glejte poglavje 4.4).

Če obstaja po približno 6 mesecih zdravljenja sum na obstojna protitelesa, bodisi zaradi zmanjšane učinkovitosti ali zaradi pojava z infuzijo povezanih dogodkov, jih je mogoče odkriti in potrditi s ponovnim testom 6 tednov po prvem pozitivnem testu. Ker se lahko pri bolnikih z obstojnimi protitelesi učinkovitost zmanjša ali poveča pojavnost preobčutljivosti ali z infuzijo povezanih reakcij, je treba zdravljenje pri bolnikih, ki razvijejo obstojna protitelesa, prekiniti.

Okužbe, vključno s PML in oportunističnimi okužbami

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS je bila stopnja okužbe približno 1,5 na leto na bolnika, tako pri bolnikih zdravljenih z natalizumabom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Narava okužb bolnikov, zdravljenih z natalizumabom in tistih, zdravljenih s placebom, je bila na splošno podobna. Pri kliničnih preskušanjih v zvezi z MS so poročali o primeru diareje, povzročene s *Cryptosporidiumom*. V drugih kliničnih preskušanjih so poročali o primerih dodatnih oportunističnih okužb, med katerimi so bile nekatere smrtne. Večina bolnikov med okužbami ni prekinila zdravljenja z natalizumabom in je z ustreznim zdravljenjem okrevala.

V kliničnih preskušanjih so bile okužbe s herpesom (virus Varicella-Zoster, virus Herpes-simplex) pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom nekoliko bolj pogoste kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. V izkušnjah v obdobju po začetku trženja so pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z zdravilom TYSABRI, poročali o resnih, življenjsko nevarnih in včasih smrtnih primerih encefalitisa in meningitisa, ki ju povzročajo virusi herpes simplex ali virusi varicella zoster. Zdravljenje z zdravilom TYSABRI pred začetkom bolezni je trajalo od nekaj mesecev do več let (glejte poglavje 4.4).

O primerih PML so poročali iz kliničnih preskušanj in iz opazovalnih študij ter pasivnega opazovanja po prihodu zdravila na trg. PML navadno vodi do hude prizadetosti ali smrti (glejte poglavje 4.4). V obdobju po začetku trženja zdravila TYSABRI so poročali tudi o primerih JCV GCN. Simptomi JCV GCN so podobni kot pri PML.

Težave z jetri

V obdobju trženja so poročali o primerih resnih okvar jeter, povišanih jetrnih encimih in hiperbilirubinemiji (glejte poglavje 4.4).

Anemija in hemolitična anemija

V opazovalnih študijah po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tysabri, poročali o redkih, resnih primerih anemije in hemolitične anemije.

Malignosti

V času 2-letnega zdravljenja ni bilo razlik v incidenci in v naravi malignosti med bolniki zdravljenimi z natalizumabom in tistimi, ki so prejeli placebo. Vendar pa je za izključitev vseh vplivov natalizumaba na malignosti potrebno daljše obdobje opazovanja. Glejte poglavje 4.3.

Učinki na laboratorijske teste

V dvehletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS je bilo zdravljenje z zdravilom TYSABRI povezano s povišanim obtokom limfocitov, monocitov, eozinofilcev, bazofilcev in eritrocitov z jedrom. Povišano število nevtrofilcev ni bilo opaženo. Povišanje limfocitov, monocitov, eozinofilcev in bazofilcev od izhodišča je bilo 35 % do 140 % za posamezne tipe celic, toda povprečno število celic je ostalo v normalnem razponu. Med zdravljenjem z zdravilom TYSABRI je bilo opaženo majhno zmanjšanje hemoglobina (povprečno zmanjšanje 0,6 g/dl), hematokrita (povprečno zmanjšanje 2 %) in števila eritrocitov (povprečno zmanjšanje $0,1 \times 10^6/l$). Vse spremenjene vrednosti hematoloških spremenljivk so se vrstile na raven pred zdravljenjem, običajno 16 tednov po zadnjem odmerku zdravila. Spremembe niso bile povezane s kliničnimi simptomi. Iz izkušenj v obdobju trženja so tudi poročali o eozinofiliji (število eozinofilcev $>1.500/mm^3$) brez kliničnih simptomov. V primerih, ko so zdravljenje z zdravilom TYSABRI prekinili, so se zvišane ravni eozinofilcev vrstile na normalno raven.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA23.

Farmakodinamični učinki

Natalizumab je selektivni zaviralec adhezijskih molekul in se veže na podenoto $\alpha 4$ humanega integrina, ki se v močno izraženem številu nahaja na površini vseh levkocitov razen nevtrofilcev. Natalizumab se veže zlasti na $\alpha 4\beta 1$ integrin in onemogoči interakcijo s sorodnim receptorjem, adhezijsko molekulo-1 na žilnih celicah (VCAM-1) ter ligandi osteopontinom in fibronektinom oz. njegovo alternativno spojeno domeno t.i. spojnim segmentom-1 (CS-1). Natalizumab onemogoči interakcijo integrina $\alpha 4\beta 7$ z mukozno adresinsko celično adhezijsko molekulo-1 (MadCAM-1). Prekinitev teh molekularnih interakcij preprečuje transmigracijo mononuklearnih levkocitov skozi endotelij do vnetega parenhimskega tkiva. Nadaljnji mehanizem delovanja natalizumaba je lahko zaviranje tekoče vnetne reakcije v obolelem tkivu s preprečevanjem interakcije levkocitov z

izraženimi $\alpha 4$ integrini, z njihovimi ligandi v ekstracelularnem prostoru in na parenhimskih celicah. Natalizumab lahko kot tak zavira vnetje na mestu bolezni in preprečuje nadaljnjo migracijo imunskih celic k vnetemu tkivu.

Predvideva se, da se lezije pri MS pojavljajo, ko aktivirani T-limfociti prodrejo skozi hematocefalno bariero (BBB). Proces migracije levkocitov skozi BBB vključuje interakcijo med adhezijskimi molekulami na vnetnih celicah in endotelijskimi celicami žilne stene. Interakcija med $\alpha 4\beta 1$ in njegovimi tarčami je pomembna komponenta patološkega vnetja v možganih, zato prekinitev te interakcije zmanjša vnetje. V normalnih pogojih molekule VCAM-1 niso izražene v možganskem parenhimu. Vendar pa se lahko v prisotnosti provnetnih citokinov poveča število VCAM-1 molekul na endotelijskih celicah, morda pa tudi na celicah glie blizu vnetnih žarišč. V okviru vnetja osrednjega živčnega sistema pri MS je interakcija $\alpha 4\beta 1$ z VCAM-1, CS-1 in osteopontinom posrednik čvrste adhezije in transmigracije levkocitov v možganski parenhim in lahko ohranja vnetno kaskado v tkivu osrednjega živčnega sistema. Blokada molekulske interakcije $\alpha 4\beta 1$ s tarčnimi strukturami zmanjšuje vnetno aktivnost v možganih pri MS in preprečuje nadaljnje vključevanje imunskih celic v vnetno tkivo, kar zmanjšuje nastajanje ali povečevanje lezij zaradi MS.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost monoterapije se je ocenjevala v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, 2 leti trajajoči študiji (študija AFFIRM) bolnikov z recidivno remitentno MS, ki so imeli najmanj 1 leto pred vključitvijo vsaj en klinični recidiv in po lestvici prizadetosti EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) med 0 in 5 točkami. Povprečna starost je bila 37 let, povprečno trajanje bolezni pa 5 let. Bolnike so randomizirali v razmerju 2:1 za dajanje zdravila TYSABRI 300 mg (n = 627) ali placeba (n = 315) vsake 4 tedne do 30 infuzij. Nevrološke ocenitve so potekale vsakih 12 tednov in v primeru suma na recidiv. Ocene lezij s slikanjem z magnetno resonance, vidnih z gadolinijem in obteženih s T1, in hiperintenzivnih lezij T2, so se izvajale letno.

Značilnosti in rezultati študije so predstavljeni v spodnji tabeli.

Študija AFFIRM: glavne značilnosti in rezultati		
Zasnova	Monoterapija; randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano, vzporedno, 120-tedensko preskušanje	
Preizkušanci	Bolniki z RRMS (recidivna remitentna multipla skleroza) (McDonaldovi kriteriji)	
Zdravljenje	Placebo / natalizumab 300 mg i.v. vsake 4 tedne	
Opazovani dogodek – eno leto	Stopnja recidivov	
Opazovani dogodek –dve leti	Napredovanje po EDSS	
Sekundarni opazovani dogodki	Iz stopnje recidivov izpeljane spremenljivke / iz MRT-izpeljane spremenljivke	
Predmeti	Placebo	Natalizumab
Randomizirano	315	627
Dopolnjeno 1 leto	296	609
Dopolnjeni 2 leti	285	589
Starost v letih, mediana (razpon)	37 (19-50)	36 (18-50)
Zgodovina obolelosti za MS v letih, mediana (razpon)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Čas od diagnoze v letih, mediana (razpon)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidivi v preteklih 12 mesecih, mediana (razpon)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Izhodišče na EDSS, mediana (razpon)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)

REZULTATI		
Letna stopnja recidivov		
Po enem letu (primarni opazovani dogodki)	0,805	0,261
Po dveh letih	0,733	0,235
Eno leto	Razmerje stopnje 0,33 IZ _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dve leti	Razmerje stopnje 0,32 IZ _{95%} 0,26 ; 0,40	
Brez recidiva		
Po enem letu	53 %	76 %
Po dveh letih	41 %	67 %
Prizadetosti		
Delež napredovanja ¹ (potrditev po 12 tednih; primarni izid)	29 %	17 %
	Razmerje nevarnosti 0,58, IZ _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Delež napredovanja ¹ (potrditev po 24 tednih)	23 %	11 %
	Razmerje nevarnosti 0,46, IZ _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRS (0-2 let)		
Mediana % sprememba v obsegu hiperintenzivne lezije T2 (mm ³)	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Povprečno število novih ali na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2	11,0	1,9 (p<0,001)
Povprečno število hipointenzivnih lezij T1	4,6	1,1 (p<0,001)
Povprečno število lezij, vidnih z gadolinijem	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Napredovanje prizadetosti je bilo definirano s povečanjem na EDSS za vsaj 1,0 točke, od izhodiščne EDSS ≥1,0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov, ali s povečanjem na EDSS za vsaj 1,5 točke, od izhodiščne EDSS =0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov.		

Pri podskupini bolnikov, pri katerih je bilo indicirano zdravljenje hitro razvijajoče se hude recidivne remitentne MS (bolniki z najmanj 2 recidivoma in vsaj 1 lezijo, vidno z gadolinijem), je letna stopnja recidivov pri skupini, ki je prejela zdravilo TYSABRI (n = 148) znašala 0,282, in pri skupini, ki je prejela placebo (n = 61) 1,455 (p <0,001). Razmerje nevarnosti za napredovanje prizadetosti je bilo 0,36 (95-% IZ: 0,17; 0,76) p = 0,008. Ti rezultati so bili pridobljeni iz *post hoc* analize in jih je treba razlagati s previdnostjo. Informacije o resnosti recidivov, pred vključitvijo bolnikov v študijo, niso na voljo.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom TYSABRI za eno ali več podskupin pediatrične populacije za multiplo sklerozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ugotovljena srednja najvišja koncentracija v serumu pri bolnikih z MS po ponavljajočem intravenskem dajanju 300 mg odmerka natalizumaba je bila 110 ± 52 µg/ml. Srednja povprečna koncentracija natalizumaba v stanju dinamičnega ravnovesja se je v obdobju dajanja gibala od 23 µg/ml do 29 µg/ml. Predvideni čas do stanja dinamičnega ravnovesja je bil približno 36 tednov.

Analiza populacijske farmakokinetike se je izvajala na vzorcih več kot 1100 bolnikov z MS, ki so prejeli odmerke od 3 do 6 mg/kg natalizumaba. 581 teh bolnikov je prejelo stalen 300 mg odmerek v obliki monoterapije. Srednji (± SD) očistek v stanju dinamičnega ravnovesja je bil 13,1 ± 5,0 ml/h, s srednjim (± SD) razpolovnim časom 16 ± 4 dni. Analiza je raziskala učinke izbranih

sospreneljivk, vključno s telesno maso, starostjo, spolom, jetrnim in ledvičnim delovanjem in prisotnostjo proti-natalizumabnih protiteles na farmakokinetiko. Ugotovili so, da na izločevanje natalizumaba vpliva le telesna masa in prisotnost proti-natalizumabnih protiteles. Ugotovili so, da telesna masa vpliva na očistek manj kot sorazmerno, pri čemer povzroči 43 % sprememba telesne mase 31 % do 34 % spremembo očistka. Sprememba v očistku ni bila statistično značilna. Prisotnost obstojnih proti-natalizumabnih protiteles je povečala očistek natalizumaba za približno trikrat, kar je v skladu z zmanjšanjem serumskih koncentracij natalizumaba, ugotovljenih pri bolnikih z obstojnimi proti-natalizumabnimi protitelesi (glejte poglavje 4.8).

Farmakokinetike natalizumaba pri otrocih, obolelih za MS in pri bolnikih z ledvično ali jetrno insuficienco niso raziskovali.

Učinke zamenjave plazme na očistek in farmakodinamiko natalizumaba so ocenili v študiji, kjer je sodelovalo 12 bolnikov z multiplo sklerozo. Ocenjena celotna izločitev natalizumaba po 3 zamenjavah plazme (v intervalih 5-8 dni) je bila približno 70-80 %. To je primerljivo s približno 40 % iz zgodnjih študij, v katerih so se meritve opravile po prekinitvi jemanja natalizumaba v podobnem opazovalnem obdobju. Vpliv zamenjave plazme na obnovitev migracije limfocitov in s tem njena klinična koristnost ni znana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V skladu s farmakološko aktivnostjo natalizumaba se je pokazala spremenjena izmenjava limfocitov tako, da je v večini študij *in vivo* poraslo število levkocitov, masa vranice pa se je povečala. Za te reverzibilne spremembe ni bilo videti, da imajo neželene toksikološke posledice.

Pri študijah na miših dajanje natalizumaba ni vplivalo na rast in zasevke celic tumorja melanoma in limfoblastne levkemije.

Klastogeni ali mutageni učinek natalizumaba pri Amesovem preskusu ali v metodi človeške kromosomske aberacije ni bil ugotovljen. Natalizumab ni kazal učinkov v metodi *in vitro* α 4-integrin-pozitivne proliferacije ali citotoksičnosti tumorske linije.

Pri samicah budre so opazili zmanjšano plodnost v eni študiji pri odmerkih, ki presegajo odmerek za zdravljenje ljudi; natalizumab ni vplival na plodnost samcev.

Učinek natalizumaba na razmnoževanje so ocenili v 5 študijah, 3 na budrah in 2 na opicah *cynomolgus*. Študije niso pokazale teratogenih učinkov ali učinkov na rast ploda. V eni študiji z budrami so opazili majhen upad preživetja mladičev. V eni študiji z opicami se je število abortusov obravnavanih opic podvojilo pri dajanju 30 mg/kg natalizumaba v primerjavi z ujemajočimi kontrolnimi skupinami. To je bila posledica visoke incidence abortusov v tretirani skupini prve kohorte, ki ni bila opažena v drugi kohorti. V nobeni drugi študiji niso ugotovili učinka na stopnjo abortusa. Študija na brijih opicah *cynomolgus* je na plodu pokazala spremembe, povezane z natalizumabom, ki so vključevale blago anemijo, zmanjšano število trombocitov, povečano maso vranice in zmanjšano maso jeter in priželjca. Spremembe so povezane s povečano vranično ekstrapomedularno hematopoezo, atrofijo priželjca in zmanjšano jetrno hematopoezo. Potomci, rojeni materam, tretiranih z natalizumabom do skotitve, so imeli zmanjšano število trombocitov, vendar niso kazali znakov anemije. Vse spremembe so bile opazovane pri odmerkih, višjih od odmerkov za zdravljenje ljudi, ki so bile po očistku natalizumaba reverzibilne.

Pri opicah *cynomolgus*, tretiranih z natalizumabom do skotitve, so bile nizke ravni natalizumaba ugotovljene v opičjem mleku nekaterih živali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila TYSABRI ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Razredčena raztopina

Priporoča se, da z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje razredčeno raztopino takoj uporabite. Razredčeno raztopino, ki je ne porabite takoj, morate hraniti na 2 °C do 8 °C in infundirati v roku 8 ur po razredčitvi. Za shranjevanje med uporabo in pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml koncentrat v viali (steklo vrste I) z brombutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim zapiralom z dvižno zaporko. Pakiranje z eno vialo na škatlo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo:

- Pred razredčitvijo in dajanjem zdravila TYSABRI preverite, ali so v viali delci. Če opazite delce in/ali če raztopina v viali ni brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna, vialo ne smete uporabiti.
- Pri pripravi raztopine zdravila TYSABRI za intravensko infundiranje uporabite aseptično tehniko. Z vialo odstranite dvižno zaporko. Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi središče gumijastega zamaška in izvlecite 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
- 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje dodajte 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje. Raztopino zdravila TYSABRI nežno obračajte, da se povsem premeša. Ne stresajte.
- Zdravilo TYSABRI se ne sme mešati z drugimi zdravili ali topili.
- Pred dajanjem vizualno preverite razredčeno raztopino glede delcev ali obarvanja. Obarvane raztopine ali raztopine, v kateri so delci, ne smete uporabiti.
- Raztopino uporabite takoj, ko je mogoče in najpozneje 8 ur po razredčitvi. Raztopina, ki se hrani pri 2 °C - 8 °C (ne zamrzujte), se mora pred infundiranjem segreti na sobno temperaturo.
- Razporejeno na 1 uro infundirajte približno 2 ml razredčene raztopine na minuto.
- Po končanem infundiranju sperite intravensko linijo z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.
- Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/346/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. junij 2006

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

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

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

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilanci ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Na osnovi tega, kako so bolniki, zdravljeni z zdravilom TYSABRI, trenutno nadzirani na nacionalni ravni, se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom po potrebi dogovarja in usklajuje z nacionalnimi pristojnimi organi glede ukrepov za nadaljnje povečanje tega nadzora (npr. registri in študije v obdobju trženja). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom uveljavlja dogovorjene ukrepe za nadzor v časovnem okviru, določenem v dogovoru z nacionalnimi pristojnimi organi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora, po dogovoru in soglasju s pristojnimi organi v vsaki državi članici, v kateri se trži zdravilo TYSABRI, zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, ki bodo predpisovali zdravilo TYSABRI, dobili informacije, ki bodo vključevale naslednje elemente:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in Navodilo za uporabo
- Informacije o zdravilu TYSABRI za zdravnike
- Opozorilna kartica za bolnika
- Obrazca za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja
- Obrazec za prekinitev zdravljenja

Informacije o zdravilu TYSABRI za zdravnike naj vsebujejo naslednje ključne elemente:

- Opozorilo, da naj zdravljenje z zdravilom TYSABRI uvede in neprestano nadzoruje zdravnik specialist z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju nevroloških bolezni, v centrih s hitrim dostopom do MRS.
- Informacijo, da se lahko pri uporabi zdravila TYSABRI pojavijo atipične/oportunistične okužbe, zlasti PML, vključno z:
 - o Da tveganje PML narašča s trajanjem zdravljenja in da zdravljenje, ki traja dlje kot 24 mesecev, predstavlja še dodatno tveganje in drugi dejavniki, povezani z večjim tveganjem za razvoj PML
 - Prisotnost protiteles proti JCV
 - Raven odziva protiteles (indeks) za bolnike brez zdravljenja z imunopresivi v anamnezi
 - Zdravljenje z imunosupresivi pred začetkom uporabe zdravila TYSABRI
 - o Opredelitev tveganja za razvoj PML na podlagi znanih dejavnikov tveganja in predstavitev tveganja za PML v danem časovnem intervalu zdravljenja ter kumulativno tveganje za PML
 - o Diagnoza in prognoza simptomatske in asimptomatske PML,
 - diferenciacija PML in multiple skleroze
 - o Algoritem obvladovanja PML
 - o Priporočilo, da se pri bolniku opravi pregled z MRS v naslednjih časovnih intervalih:
 - v treh mesecih pred začetkom zdravljenja z zdravilom TYSABRI
 - enkrat letno med zdravljenjem z zdravilom TYSABRI
 - Pogostejša MRS (npr. vsake 3 do 6 mesecev) za bolnike z veliki tveganjem za PML.
 - ob prvih znakih kakršnih koli simptomov, ki kažejo na možnost pojava PML.
 - o Opis protokolov MRS za izhodišče, rutinske preiskave in v primeru suma na PML
 - o Testiranje za protitelesa proti JCV, pogostnost testiranja, interpretacija kvalitativnih in kvantitativnih rezultatov, stopnja seroprevalence protiteles proti JCV in serokonverzije glede na čas
 - o Strategija spremljanja po prekinitvi zdravljenja z zdravilom TYSABRI
 - o Zahtevo, da se bolnike obvesti o koristih in tveganjih zdravljenja z zdravilom TYSABRI in se jim da:
 - kopijo obrazca za uvedbo zdravljenja

- opozorilno kartico za bolnike, vključno z osnovnim besedilom, s katerim soglašča CHMP.

Če naj bi zdravljenje trajalo dlje kot 24 mesecev, zahtevo, da se bolnike obvesti o povečanem tveganju za razvoj PML in se jim da kopijo obrazca za nadaljnje zdravljenje

- Možnost drugih oportunističnih okužb
- Zahtevo, da se nacionalni pristojni organ obvesti o vseh primerih PML
- Informacije o naslednjih neželenih učinkih:
 - reakcijah na infuzijo
 - preobčutljivostnih reakcijah
 - nastajanju protiteles
- Informacije o kakršnemkoli registru ali drugem nadzornem sistemu, ki je bil uveden v državi članici in o načinu vključevanja bolnikov.

Obrazec za začetek zdravljenja naj vsebuje naslednje elemente:

- da je namen obrazca za začetek zdravljenja posredovati bolnikom informacije o PML in IRIS
- informacije o PML in IRIS, vključno s tveganjem za razvoj PML med zdravljenjem z zdravilom TYSABRI, opredeljeno glede na predhodno zdravljenje z imunosupresivi in okužbo z virusom JC
- potrditev da se je zdravnik z bolnikom pogovoril o tveganju PML ter tveganju IRIS, če se zdravljenje prekine zaradi suma na PML
- potrditev, da bolniki razumejo tveganje PML in so prejeli kopijo obrazca in opozorilno kartico za bolnika
- podatki o bolniku, podpis in datum
- ime, podpis in datum zdravnika, ki predpisuje zdravilo
- datum začetka zdravljenja

Obrazec za nadaljevanje zdravljenja mora vsebovati elemente obrazca za začetek zdravljenja, poleg tega pa še navedbo, da tveganje PML narašča s trajanjem zdravljenja ter da zdravljenje, ki traja dlje kot 24 mesecev, predstavlja še dodatno tveganje.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TYSABRI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
natalizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka 15 ml viala koncentrata vsebuje 300 mg natalizumaba (20 mg/ml). Razredčena raztopina za infundiranje vsebuje približno 2,6 mg/ml natalizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev dihidrogenfosfat monohidrat; natrijev hidrogenfosfat heptahidrat; natrijev klorid; polisorbit 80 (E433) in voda za injekcije.

Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 x 15 ml viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
Pred infundiranjem razredčite.
Po razredčenju ne stresajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

UPORABNO DO:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/346/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

TYSABRI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
natalizumab
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred infundiranjem razredčite. Po razredčenju ne stresajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

UPORABNO DO:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

15 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

TYSABRI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje natalizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

Poleg teh navodil boste prejeli tudi kartico s posebnimi opozorili za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije v zvezi z varnostjo, za katere morate vedeti, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom TYSABRI (izgovor taj-se-bri) in med samim zdravljenjem s tem zdravilom.

- Navodilo in kartico s posebnimi opozorili shranite. Morda ju boste želeli ponovno prebrati. Kartico s posebnimi opozorili shranite med zdravljenjem in šest mesecev po zadnjem odmerku zdravila TYSABRI, ker se lahko neželeni učinki pojavijo celo po končanem zdravljenju.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo TYSABRI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TYSABRI
3. Kako uporabljati zdravilo TYSABRI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TYSABRI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TYSABRI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo TYSABRI vsebuje zdravilno učinkovino (natalizumab). Ta zdravilna učinkovina se imenuje monoklonsko protiteleso. Ta protitelesa učinkujejo tako, da se vežejo na beljakovine v telesu, kar prepreči škodljive učinke teh beljakovin.

Zdravilo TYSABRI se uporablja za zdravljenje multiple skleroze (MS). MS povzroča vnetje v možganih, ki poškoduje živčne celice. Zdravilo TYSABRI celicam, ki povzročajo vnetje, preprečuje vstop v možgane. Poškodbe živčnih celic, ki jih povzroča MS, se tako zmanjšajo.

Kaj so simptomi multiple skleroze?

Simptomi MS so različni pri različnih bolnikih, morda boste vi doživeli nekatere ali nobenega.

Simptomi lahko vključujejo: težave s hojo, odrevenelost obraza, rok ali nog, težave z gledanjem, utrujenost, občutek neuravnoteženosti ali slabotnosti, težave z mehurjem ali črevesjem, težave z razmišljanjem in koncentracijo, depresijo, akutne ali kronične bolečine, težave s spolnostjo, otrdelost mišic in mišične krče. Izbruh teh simptomov se imenuje recidiv (tudi poslabšanje bolezni ali zagon). Pri recidivu lahko simptome opazite nenadno, v nekaj urah, ali počasi napredujoče nekaj dni. Običajno se simptomi postopoma izboljšujejo (to se imenuje remisija).

Pri kliničnih preskušanjih je zdravilo TYSABRI približno prepolovilo napredovanje uničujočih učinkov MS in zmanjšalo tudi število zagonov MS za približno dve tretjini. Pri dobivanju zdravila TYSABRI morda ne boste opazili izboljšanja, vendar lahko zdravilo TYSABRI še vedno preprečuje poslabšanje MS.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TYSABRI

Predn začnete z zdravljenjem z zdravilom TYSABRI, je pomembno, da se z zdravnikom pogovorite o pričakovanih koristih tega zdravljenja in o tveganjih, ki so z njim povezana.

Ne uporabljajte zdravila TYSABRI:

- če ste alergični na natalizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če vam je zdravnik povedal, da imate PML (progresivno multifokalno levkoencefalopatijo). PML je redka okužba možganov.
- če vam je zdravnik povedal, da imate resne težave s svojim imunskim sistemom (na primer zaradi bolezni kot so levkemija in HIV ali zaradi zdravil, ki jih jemljete ali ste jih jemali, npr. mitoksantron ali ciklofosamid).
- če jemljete bodisi interferon beta ali glatiramer acetat. Ta zdravila se uporabljajo za MS in jih ne morete uporabljati z zdravilom TYSABRI (glejte Druga zdravila in zdravilo TYSABRI, spodaj).
- če imate aktivnega raka (razen v primeru tipa kožnega raka, ki se imenuje bazocelularni karcinom).
- če ste stari manj kot 18 let.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila TYSABRI se posvetujte s svojim zdravnikom.

Okužbe

Če imate ali mislite, da imate kakršno koli vrsto okužbe (glejte neželene učinke), o tem **takoj** obvestite zdravnika. Resne so lahko tudi nekatere okužbe, ki niso PML, in nastanejo zaradi virusov, bakterij ali drugih vzrokov.

Poročali so o primerih redke okužbe možganov, imenovane PML (progresivna multifokalna levkoencefalopatija), ki se je pojavila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom TYSABRI. PML lahko povzroči hudo prizadetost ali smrt.

- Simptomi PML so lahko podobni simptomom recidiva MS (npr. šibkost ali spremembe vida). Če imate občutek, da se vaša MS slabša ali opazite nove simptome, medtem ko se zdravite z zdravilom TYSABRI ali še do 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom TYSABRI, je zelo pomembno, da nemudoma govorite z zdravnikom.
- O zdravljenju se pogovorite s svojim partnerjem ali negovalcem. Le-ta lahko opazi simptome, katerih se sami morda ne zavedate, kot so spremembe v razpoloženju ali vedenju, izguba spomina, težave z govorom in komuniciranjem, ki jih mora zdravnik podrobneje raziskati, da izključi PML. Na morebiten pojav simptomov morate biti pozorni še do 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom TYSABRI.

- Te informacije najdete tudi v kartici s posebnimi opozorili za bolnika, ki vam jo je dal vaš zdravnik. Pomembno je, da to kartico shranite in jo pokažete svojemu partnerju ali negovalcu.

PML je povezana z nenadziranim povečanjem števila virusov JC v možganih, čeprav razlog za to povečanje pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom TYSABRI, ni znan. Virus JC lahko povzroči tudi bolezen, imenovano JCV GCN (JCV nevropatija zrnatih celic), o kateri so poročali pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom TYSABRI. Simptomi JCV GCN so podobni simptomom PML. Virus JC je pogost virus, ki okuži številne ljudi, vendar običajno ne povzroči opazne bolezni.

Vaš zdravnik vam bo morda pred začetkom zdravljenja z zdravilom TYSABRI dal pregledati kri, da ugotovi morebitno prisotnost protiteles proti virusu JC. Ta protitelesa so znak, da ste se okužili z virusom JC. Vaš zdravnik lahko te krvne preiskave med zdravljenjem z zdravilom TYSABRI ponovi, da ugotovi, ali se je kaj spremenilo.

Tveganje PML z zdravilom TYSABRI je večje:

- Če imate v krvi protitelesa proti virusu JC.
- S trajanjem zdravljenja, zlasti še, če se zdravite že več kot dve leti.
- Če ste pred tem jemali zdravilo, ki se imenuje imunosupresiv. Ta zdravila zmanjšajo aktivnost imunskega sistema telesa.

Če imate vse tri zgoraj opisane dejavnike tveganja, so vaše možnosti, da dobite PML, večje.

Če se pred tem še niste zdravili z imunosupresivi in ste zdravilo TYSABRI prejeli 2 leti ali dlje, je lahko raven odziva protiteles proti JCV povezana s tveganjem, da dobite PML.

Zdravnik lahko teste pri bolnikih, pri katerih je tveganje za PML manjše, redno ponavlja, da ugotovi, ali se je kaj spremenilo, če:

- nimate protiteles proti virusu JC v krvi ALI
- če se zdravite dlje kot 2 leti in imate nižje ravni protiteles proti virusu JC v krvi.

S svojim zdravnikom se pogovorite, ali je izbira zdravila TYSABRI najbolj ustrezen način zdravljenja za vas, preden začnete zdravilo TYSABRI uporabljati, pa tudi, če zdravilo TYSABRI uporabljate več kot dve leti.

Pri bolnikih s PML obstaja možnost, da se po zdravljenju PML pojavi reakcija, imenovana IRIS (vnetni sindrom imunske obnove), ker se zdravilo TYSABRI odstrani iz telesa. Zaradi reakcije IRIS se vam bolezen lahko poslabša, kar vključuje tudi poslabšano delovanje možganov.

Alergijske reakcije

Nekaj bolnikov je doživelo alergijsko reakcijo na zdravilo TYSABRI. Zdravnik bo preverjal prisotnost alergijske reakcije med infundiranjem in 1 uro po njenem zaključku.

Ali zdravilo TYSABRI vedno deluje?

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom TYSABRI, lahko naravni obrambni mehanizem telesa sčasoma prepreči pravilno delovanje zdravila TYSABRI (telo razvije protitelesa na zdravilo TYSABRI). Zdravnik se lahko na podlagi rezultatov testiranja krvi odloči, ali zdravilo TYSABRI ne deluje pravilno, in po potrebi prekine zdravljenje z zdravilom TYSABRI.

Druga zdravila in zdravilo TYSABRI

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

- Zdravila TYSABRI **ne smete** uporabljati, če se zdravite z drugimi zdravili za zdravljenje multiple skleroze, kot so interferoni beta ali glatiramer acetatom.
- Če trenutno jemljete ali ste predhodno prejeli zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, npr. mitoksantron ali ciklofosamid, morda ne boste mogli uporabljati zdravila TYSABRI.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

- **Ne** uporabljajte zdravila TYSABRI, če ste noseči, razen če ste se tako dogovorili s svojim zdravnikom. Svojega zdravnika nemudoma obvestite, če ste noseči, ali mislite, da ste noseči, ali če načrtujete nosečnost.
- Zdravilo TYSABRI se med dojenjem **ne** sme uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, ali boste nehali dojiti ali uporabljati zdravilo TYSABRI.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji za zdravilo TYSABRI niso izvedli. Če se pojavi omotica, ki je pogost neželeni učinek, ne smete voziti ali upravljati s stroji.

Zdravilo TYSABRI vsebuje natrij

Ena viala zdravila TYSABRI vsebuje 2,3 mmol (ali 52 mg) natrija. Po redčenju za uporabo vsebuje zdravilo 17,7 mmol (ali 406 mg) natrija na odmerek. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo TYSABRI

Zdravilo TYSABRI da zdravnik z izkušnjami v zdravljenju MS.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Priporočeni odmerek za odrasle je 300 mg na vsake štiri tedne.
- Pred uporabo je treba zdravilo TYSABRI razredčiti. Zdravilo se daje s kapljanjem v veno (z intravensko infuzijo), običajno v roko. Infundiranje traja približno 1 uro.

- Informacije za zdravstveno osebje o pripravi in dajanju zdravila TYSABRI so na koncu tega navodila.
- Pomembno je, da z zdravljenjem nadaljujete tako dolgo, dokler vi in vaš zdravnik menita, da vam koristi. Neprekinjeno odmerjanje zdravila TYSABRI je pomembno še posebej prvih nekaj mesecev zdravljenja, zato ker so se pri bolnikih, ki so prejeli enega ali dva odmerka zdravila TYSABRI, nato pa prekinili zdravljenje za tri mesece ali več, pogosteje pojavile alergije, ko so ponovno pričeli z zdravljenjem.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo TYSABRI

Če ste izpustili običajni odmerek zdravila TYSABRI, se z zdravnikom dogovorite, da ga boste prejeli čim prej. S prejetjem odmerka zdravila TYSABRI lahko nadaljujete vsake štiri tedne.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte napotke v tem navodilu ali navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila TYSABRI, se posvetujte s svojim zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kar koli od naslednjega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Simptomi resnih okužb, vključno z/s:

- nepojasnjeno zvišano telesno temperaturo
- hudo drisko
- zasoplostjo
- dolgotrajno omotico
- glavobolom
- izgubo telesne mase
- brezvoljnostjo

Skupina simptomov, ki jih povzroča resna okužba možganov, vključno z/s:

- spremembami osebnosti in vedenja, kot so zmedenost, delirij ali izguba zavesti, napadi (krči), glavobol, slabost/bruhanje, trd vrat, pretirana občutljivost na močno svetlobo, zvišana telesna temperatura, izpuščaj (kjer koli na telesu).

Te simptome lahko povzroča okužba možganov (*encefalitis*) ali njihovih ovojnic (*meningitis*).

Znaki alergije na zdravilo TYSABRI, ki se pojavijo med infundiranjem ali kmalu po njem:

- srbeč izpuščaj (koprivnica)
- oteklina obraza, ustnic ali jezika
- težave pri dihanju
- bolečine ali nelagodje v prsih
- zvišanje ali znižanje krvnega tlaka (zdravnik ali medicinska sestra bosta to opazila, ko bosta preverjala vaš krvni tlak)

Znaki morebitnih težav z jetri:

- porumenelost kože ali beločnice
- nenavadno temen urin

Zdravilo TYSABRI ima lahko tudi druge neželene učinke.

V nadaljevanju so po pogostnosti naštetih neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih:

Pogosti neželeni učinki, ki lahko prizadenejo največ 1 od 10 bolnikov:

- okužbe sečil
- vnetje žrela in zamašen nos ali nosni izcedek
- tresavica
- srbeč izpuščaj (koprivnica)
- glavobol
- omotica
- slabost
- bruhanje
- bolečine v sklepih
- zvišana telesna temperatura
- utrujenost

Občasni neželeni učinki, ki lahko prizadenejo največ 1 od 100 bolnikov:

- huda alergija (preobčutljivost)
- progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Redki neželeni učinki, ki lahko prizadenejo največ 1 od 1.000 bolnikov:

- neobičajne okužbe (tako imenovane »oportunistične okužbe«)
- huda anemija (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledo kožo in zasoplost ali pomanjkanje energije)

Če mislite, da se je pri vas pojavila okužba, nemudoma govorite s svojim zdravnikom. Kartico pokažite vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri vašem zdravljenju, ne samo vašemu nevrologu.

To informacijo najdete tudi na kartici z opozorili za bolnika, ki vam jo je dal vaš zdravnik.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TYSABRI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zaprta viala:

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Razredčena raztopina:

Priporoča se, da razredčeno raztopino takoj uporabite. Razredčeno raztopino, ki je ne porabite takoj, morate hraniti na 2 °C do 8 °C in infundirati v roku 8 ur po razredčitvi.

Če v tekočini opazite delce in/ali če je tekočina v viali obarvana, tega zdravila ne smete uporabiti.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo TYSABRI**

Zdravilna učinkovina je natalizumab. Vsaka 15 ml viala koncentrata vsebuje 300 mg natalizumaba (20 mg/ml). Razredčena raztopina za infundiranje vsebuje približno 2,6 mg/ml natalizumaba.

Druge sestavine so:

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev klorid (glejte poglavje 2 'Zdravilo TYSABRI vsebuje natrij')

polisorbat 80 (E433)

voda za injekcije

Izgled zdravila TYSABRI in vsebina pakiranja

Zdravilo TYSABRI je bistra, brezbarvna ali rahlo motna tekočina.

Vsaka škatla vsebuje eno stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biogen Idec Limited

Innovation House

70 Norden Road

Maidenhead

Berkshire

SL6 4AY

Velika Britanija

Izdelovalec

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK-3400 Hillerød

Danska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

1. Pred razredčitvijo in dajanjem zdravila TYSABRI preverite, ali so v viali delci. Če opazite delce in/ali če raztopina v viali ni brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna, vialo ne smete uporabiti.
2. Pri pripravi raztopine TYSABRI za intravensko (i.v.) infundiranje uporabite aseptično tehniko. Z vialo odstranite dvižno zaporko. Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi središče gumijastega zamaška in izvlecite 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
3. 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje dodajte 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje. Nežno obrnite raztopino zdravila TYSABRI, da se povsem premeša. Ne stresajte.
4. Zdravila TYSABRI se ne sme mešati z drugimi zdravili ali topili.
5. Pred dajanjem vizualno preverite razredčeno raztopino glede delcev ali obarvanja. Obarvane raztopine ali raztopine, v kateri so delci, ne smete uporabiti.
6. Raztopino uporabite takoj, ko je mogoče, vendar najpozneje 8 ur po razredčitvi. Raztopina, ki se hrani pri 2 °C - 8 °C (ne zamrzujte), se mora pred infundiranjem segreti na sobno temperaturo.
7. Razporejeno na 1 uro infundirajte približno 2 ml razredčene raztopine na minuto.
8. Po končanem infundiranju sperite intravensko linijo z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.
9. Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.
10. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material morate odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.