

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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 natalizumabi ml kohta.

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal sisaldab 2,3 mmol (ehk 52 mg) naatriumi ja 3 mg polüsorbaat 80 (lisateavet vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Värvitu, selge kuni kergelt opalestseeruv lahus, mille pH on 5,8...6,4 ja osmolaalsus 268...308 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tysabri on näidustatud haigust modifitseeriva monoterapiana täiskasvanutele väga aktiivse, retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'i (RRMS) raviks järgmistes patsiendirühmades:

- patsiendid, kelle haigus on väga aktiivne vaatamata täielikule ja adekvaatsale ravikuurile vähemalt ühe haigust modifitseeriva ravimiga (erandid ja teave eliminatsiooniperioodide kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1);
- või
- patsiendid, kellel on kiiresti välja kujunenud raske RRMS, nt kaks või enam töövõimetust põhjustavat ägenemist aastas ja üks või enam gadoliinium-kontrasteeruvat kollet aju magnetresonantstomograafial (MRT) või oluliselt enam T2 kahjustuskoldeid võrreldes varasema hiljutise MRT-ülesvõttega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Selle ravimiga 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 uuesti teavitada ravimi kasutamisega kaasnevatest riskidest, 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.

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

Annustamine

Tysabri 300 mg manustatakse veenisiseses 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 kontrolliga 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 ravimi saamist ja John Cunninghami viiruse (JC-viiruse) vastaste antikehade olemasolu (vt lõik 4.4).

Korduv manustamine

Korduva manustamise efektiivsus ei ole tõestatud (ohutuse kohta vt lõik 4.4).

Erirühmad

Vanemad inimesed

Seda ravimit ei soovitata kasutada üle 65-aastastel, sest andmed selle vanuserühma kohta ei ole piisavad.

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustuse mõju ei ole uuritud.

Eliminatsioonimehhanismi ja farmakokineetiliste populatsiooniuuringute tulemuste põhjal ei ole vaja neeru- või maksakahjustusega patsientidel annust kohandada.

Lapsed

Selle ravimi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Manustamisviis

Seda ravimit manustatakse intravenoosselt.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

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

Pärast esimest 12 Tysabri intravenoosset manustamist tuleb patsiente infusiooni ajal jätkuvalt jälgida. Kui patsientidel ei ole esinenud infusioonireaktsioone, võib annusejärgset jälgimisaega vähendada või selle kliinilise hinnangu kohaselt ära jätta.

Patsiente, kes alustavad uuesti natalizumabiga ravi pärast ≥ 6 kuud kestnud ravipausi, tuleb jälgida infusiooni ajal ja 1 tunni jooksul pärast infusiooni lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes esimese 12 intravenoosse infusiooni jooksul pärast ravi taasalustamist.

Ärge manustage Tysabri 300 mg infusioonilahuse kontsentrati boolussüstena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus aktiivse toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML).

Suurenenud oportunistlike infektsioonide oht, sh immunosupresseeritud patsiendid (sh hetkel immunosupressante saavad või saanud patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 4.8)).

Kombineeritud ravi teiste haigust modifitseerivate ravimitega.

Teadaolev aktiivne pahaloomuline haigus, v.a basaarakuline nahakartsinoom.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Selle ravimi 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 ravi 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 neuropaatiat (GCN), millest on selle ravimiga ravitud patsientidel teatatud. JC-viiruse GCN-i sümptomid sarnanevad PML-i (st 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 selle ravimiga kaasnevast PML-i riskist uuesti teavitada.
- Immunosupressantide kasutamine enne ravi selle ravimiga.

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 (st tal on JC-viiruse vastased antikehad **ja** ta on saanud ravi selle ravimiga 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 natalizumabiga ja kes pole varem kasutanud immunosupressante, seostatakse JC-viiruse vastaste antikehade reaktsioonitaset (indeksit) PML-i riskitasemega.

Oletatakse, et JC-viiruse vastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide puhul on Tysabri pikendatud annustamisintervalli (keskmise annustamisintervalliga ligikaudu 6 nädalat) korral PML-i

risk väiksem võrreldes heakskiidetud annustamisega. Pikendatud annustamisintervalli kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest pikendatud annustamisintervalli efektiivsus ei ole tõestatud ja seotud kasulikkuse ning riski suhe on hetkel teadmata (vt lõik 5.1, *Intravenoosne manustamine iga 6 nädala järel*). Lisateavet vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“.

Suure riskiga patsientidel võib seda ravi 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 selle raviga kaasnevate riskide suhtes stratifitseerimiseks. Soovitav on testida patsiente seerumi JC-viiruse vastaste antikehade suhtes enne 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 järel uuesti testida.

JC-viiruse vastaste antikehade testi (ELISA) ei tohi kasutada PML-i diagnoosimiseks. Plasmafereesi/plasmavahetuse (PLEX) või intravenoosse immunoglobuliini (IVIg) kasutamine võib mõjutada JC-viiruse vastaste antikehade testide õiget tõlgendamist. Patsiente ei tohi testida JC-viiruse vastaste antikehade suhtes 2 nädala jooksul pärast PLEX-i, sest antikehad on seerumist eemaldatud, ega 6 kuu jooksul pärast IVIg kasutamist (st 6 kuud = 5 immunoglobuliinide poolväärtusaega).

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

MRT-uuring PML-i tuvastamiseks

Enne ravi alustamist selle ravimiga 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 sagedamate MRT-uuringute tegemist (nt iga 3 või 6 kuu järel), kasutades lühendatud protokolle. Suurema PML-i riskiga patsientide hulka kuuluvad:

- PML-i kõigi kolme riskiteguriga patsiendid (st patsiendid, kes on JC-viiruse antikehade suhtes positiivsed **ja** on saanud ravi selle ravimiga kauem kui 2 aastat **ja** on saanud varem immunosupressantravi)
- või
- kõrge JC-viiruse vastaste antikehade indeksiga patsiendid, kes on saanud ravi selle ravimiga kauem kui 2 aastat ja ei ole 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 selle ravimiga 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 natalizumabiga 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.

Eriarst 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 „Arstidele suunatud teabes 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 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 sümptomeid, millest patsient ise ei pruugi ole teadlik.

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

Kui patsiendil on tekkinud PML, ei tohi natalizumabi enam kasutada.

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

Alates natalizumabi heakskiitmisest sellega ravitud patsientide retrospektiivse analüüsi alusel ei täheldatud erinevusi 2-aastases elulemuses pärast PML-i diagnoosimist patsientidel, kes said PLEX-i ja kes seda ei saanud. Muid kaalutlusi PML-i ravis vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhised“.

PML ja IRIS (immuunsuse taastumise põletikuline sündroom)

Peaaegu kõikidel selle ravimiga ravitavatel PML-iga patsientidel tekib pärast ravi katkestamist või ravimpreparaadi eemaldamist immuunsuse taastumise põletikuline sündroom (IRIS). 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 ning alustada PML-ist paranemise ajal sellega seotud põletiku sobivat ravi (lisateavet vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhised“).

Infektsioonid, k.a muud oportunistlikud infektsioonid

Selle ravimiga seoses on teatatud muudest oportunistlikest infektsioonidest. Seda peamiselt Crohni tõvega patsientidel, kelle immuunsus oli pärsitud 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 selle ravimiga monoteeraapiat saavatel SM patsientidel (vt lõik 4.8).

See ravi suurendab *herpes simplex* ja *varicella zoster* viiruste poolt põhjustatud entsefaliidi ja meningiidi tekkeriski. *Sclerosis multiplex*’i põdevatel patsientidel, keda raviti selle ravimiga, 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.

Äge reetina nekroos on harvaesinev fulminantse kuluga reetina viirusinfektsioon, mida põhjustab herpesviiruste sugukond (nt *Varicella zoster*). Patsientidel, kellele on manustatud seda ravimit, on täheldatud ägedat reetina nekroosi, mis võib potentsiaalselt põhjustada nägemise kaotuse. Silmadega seotud sümptomitega, näiteks nägemisteravuse vähenemisega, silmade punetuse ja valulikkusega patsiendid tuleb suunata reetina sõeluuringule ägeda reetina nekroosi suhtes. Ägeda reetina nekroosi kliinilise diagnoosi kinnitumisel tuleb kaaluda selle ravimiga ravi lõpetamist neil patsientidel.

Ravimit määravad arstid peavad teadma, et ravi ajal võivad tekkida muud oportunistlikud infektsioonid ja neid tuleb arvestada natalizumabi saavatel patsientidel tekkinud infektsioonide diferentsiaaldiagnoosis. Oportunistlike infektsioonide kahtlusel tuleb ravi katkestada ajani, mil sellised infektsioonid on edasiste uuringutega välistatud.

Kui seda ravimit saaval patsiendil tekib oportunistlik infektsioon, ei tohi ravimpreparaati enam kasutada.

Teabematerjalid

Enne selle ravimi määramist peab arst tutvuma „Arstidele suunatud teabe ja ravijuhistega“.

Arstid peavad patsiendiga koos läbi arutama natalizumabi 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 ravi selle ravimiga.

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

Ülitundlikkus

Selle ravimi 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 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 tuleb lõpetada selle ravimi manustamine ja alustada asjakohast ravi.

Kui patsiendil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon, ei tohi natalizumabi enam manustada.

Samaaegne ravi immunosupressantidega

Selle ravimi ohutust ja tõhusust üheaegsel kasutusel teiste immunosupresseerivate ja kasvavavastaste ravimitega ei ole täielikult kinnitatud. Nende ainete manustamine samal ajal selle ravimiga võib suurendada infektsioonide (sh oportunistlike infektsioonide) riski ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sclerosis multiplex’i kolmanda faasi kliinilistes uuringutes natalizumabi intravenoosse infusiooniga ei ole täheldatud, et ägenemise samaaegne ravi lühiajalise kortikosteroidide kuuriga oleks põhjustanud infektsioonide sagenemist. Lühiajalised kortikosteroidide kuurid on selle ravimiga ravi ajal lubatud.

Varasem immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi

Kui patsient on varem saanud immunosupressante, on tal suurenenud PML-i tekkeoht.

Ühe vaatlusuuringu andmed näitasid, et fingolimoodilt, dimetüülfumaraadilt või teriflunomiidilt natalizumabile üle viidud patsientide rühmas ei olnud PML-i risk suurenenud võrreldes patsientidega, kes viidi üle kas beetainterferoonilt või glatirameeratsetaadilt.

Ei ole läbi viidud uuringuid, et hinnata natalizumabi ohutust patsientide üleviimisel teistelt haigust modifitseerivatelt ravimitelt peale beetainterferooni, glatirameeratsetaadi, fingolimoodi, dimetüülfumaraadi ja teriflunomiidi. On teadmata, kas teistelt ravimitelt natalizumabile üleviitud patsientidel on võrreldes eespool nimetatud haigust modifitseerivatelt ravimitelt üle viidud patsientidega PML-i tekkerisk suurenenud, seetõttu tuleb neid patsiente sagedamini jälgida (st sarnaselt immunosupressantidelt natalizumabile üleviitud patsientidega).

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 (vt lõik 4.3).

Patsientide üleviimisel teiselt haigust modifitseerivalt ravimilt sellele ravimile tuleb võtta arvesse selle teise ravimi poolväärtusaega ja toimemehhanismi, et vältida lisanduvat toimet immuunsüsteemile ja samal ajal võimalikult vähendada riski haiguse ägenemiseks. Enne ravi alustamist on soovitatav teha täielik vereanalüüs (CBC, sh lümfotsüüdid), et veenduda eelmise ravimi immuunsüsteemi toimete (st tsütopeenia) taandumises.

Patsiendid võivad beeta-interferoonilt või glatirameeratsetaadilt otse natalizumabile üle minna eeldusel, et puuduvad olulistele ravist tingitud muutustele viitavad nähud nagu neutropeenia ja lümfopeenia.

Dimetüülfumaraadilt üleviimisel peab ravi alustamisele eelnema eliminatsiooniperiood, mis on piisav lümfotsüütide arvu taastumiseks.

Pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga taastub lümfotsüütide arv järk-järgult, jõudes normaalsesse vahemikku 1 kuni 2 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Ravi alustamisele peab eelnema eliminatsiooniperiood, mis on piisav lümfotsüütide arvu taastumiseks.

Teriflunomiid elimineerub vereplasmast aeglaselt. Kiirendatud eliminatsiooniprotseduurita võib teriflunomiidi kliirens plasmast toimuda mitme kuu kuni 2 aasta jooksul. Soovitatav on kasutada kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri, mis on määratletud teriflunomiidi ravimi omaduste kokkuvõttes, või teise võimalusena jätta eliminatsiooniperioodiks vähemalt 3,5 kuud. Patsientide üleviimisel teriflunomiidilt sellele ravimile tuleb olla ettevaatlik võimalike kaasnevate immuunsüsteemi toimete tõttu.

Alemtuzumabi immunosupressiivne toime on äärmiselt pikaajaline. Kuna toime tegelik kestus on teadmata, ei ole pärast alemtuzumabi kasutamist soovitatav alustada ravi selle ravimiga, välja arvatud juhul kui konkreetse patsiendi jaoks kasu ületab selgelt riske.

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 selle ravimiga ravi tõhususe olulise vähenemisega ja ülitundlikkusreaktsioonide sagenemisega (vt lõik 4.8).

Kuna patsientidel, kellele on lühemaajaks manustatud seda ravimit ning kes on seejärel olnud pikemat aega ilma ravita, on ravi taas alustamisel 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 natalizumabi manustada (vt lõik 5.1).

Maksa reaktsioonid

Turuletulekujärgses faasis on teatatud spontaansest tõsistest maksakahjustusega seotud kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8). Maksakahjustus võib tekkida ükskõik millisel ravi hetkel, isegi pärast esimest annustamist. Mõningatel juhtudel tekkis kõrvaltoime, kui ravimit hakati uuesti manustama. Mõningatel, haigusloos maksatesti kõrvalekalletega patsientidel on ravi ajal esinenud maksatesti kõrvalekalde edasine suurenemine. Patsiente tuleb nõuetekohaselt jälgida kahjustunud maksafunktsiooni osas ning instrueerida viivitamata arstiga ühendust võtma, kui tekivad maksakahjustusele viitavad sümptomid, nagu kollasus ja oksendamine. Tõsise maksakahjustuse korral tuleb ravi selle ravimiga katkestada.

Trombotsütopeenia

Natalizumabi kasutamisel on teatatud trombotsütopeenia, sealhulgas idiopaatilise trombotsütopeenilise purpuri (ITP), esinemisest. Trombotsütopeenia diagnoosimise ja ravi hilinemine võib põhjustada raskeid ja eluohtlikke tagajärgi. Patsiente tuleb juhendada viivitamatult oma arstile teatama, kui neil ilmnevad ebataavalise või pikaajalise verejooksu nähud, petehhiad või spontaansed verevalumid. Trombotsütopeenia tuvastamisel tuleb kaaluda natalizumab-ravi katkestamist.

Ravi lõpetamine

Kui natalizumabiga 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.

Polüsorbaat 80 (E 433) sisaldus

Ravim sisaldab 3 mg polüsorbaat 80 ühes viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatriumisaldus

Enne lahustamist sisaldab see ravim 52 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpävasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Pärast 100 ml 0,9% naatriumkloriidiga (9 mg/ml) lahjendamist sisaldab ravim 406 mg naatriumi ühes annuses. Seda tuleb arvestada, kui patsient on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Natalizumab on vastunäidustatud kasutamiseks kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate ravimitega (vt lõik 4.3).

Immuniseerimine

Avatud randomiseeritud uuringus 60 patsiendiga, kellel oli retsidiveeruva kuluga SM, ei olnud humoraalses immuunvastuses esilekutsuvalle antigeenile (teetanuse toksoid) olulisi erinevusi ning patsientidel, keda oli ravitud selle ravimiga 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

Fertiilses eas naised

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

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 natalizumabile 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 sündidefektide mustri kohta selle ravimi kasutamisel.

Puuduvad piisavad ja hästi kontrollitud uuringud natalizumabiga ravi kohta rasedatel naistel.

Turuletulekujärgselt on teatatud trombotsütopeeniast ja aneemiast imikutel, kes on sündinud raseduse ajal natalizumabiga kokkupuutunud naistel. Raseduse ajal natalizumabiga kokkupuutunud naiste vastsündinutel on soovitatav jälgida trombotsüütide arvu, hemoglobiini sisaldust ja hematokriti väärtust.

Seda ravimit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on selgelt vajalik. Kui naine rasestub natalizumabi võtmise ajal, tuleb kaaluda natalizumabi kasutamise katkestamist.

Imetamine

Natalizumab eritub inimese rinnapiima. Natalizumabi toime vastsündinutele/imikutele on teadmata. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada natalizumabiga 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 mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Selle ravimi manustamise järel võib esineda peeringlust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Platseebokontrolliga 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%).

Kliinilistes uuringutes, kus osales 6786 natalizumabiga ravitud patsienti (intravenoosse infusioonina ja subkutaanse süstena), olid kõige levinumad natalizumabi manustamisega seonduvad kõrvaltoimed peavalu (32%), ninaneelupõletik (27%), väsimus (23%), kuseteede infektsioon (16%), iiveldus (15%), liigesvalu (14%) ja pearinglus (11%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliiniliste uuringute, turuletulekujärgsete ohutusuuringu ja spontaansete aruannete tulemustest lähtuvad kõrvaltoimed on esitatud allpool Tabelis 1. Organsüsteemidest lähtuvalt on need esitatud järgneva määratluse kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klassid	Kõrvaltoimete esinemissagedus				
	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Väga harv</i>	<i>Teadmata</i>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Ninaneelupõle tik Kuseteede infektsioon	Herpesinfektsioon	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalo paatia	Silma piirkonna herpes	Herpeetiline meningoentsefaliit JCV graanulrakuline neuronopaatia Nekrotiseeriv herpeetiline retinopaatia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		Aneemia	Trombotsütop eenia, idiopaatiline trombotsütope eniline purpur (ITP) Eosinofiilia	Hemolüütiline aneemia Tuumaga erütrotsüüdid	
<i>Immuunsüsteem i häired</i>		Ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon Immuunsuse taastumise põletikuline sündroom		
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Pearinglus Peavalu				
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Õhetus			
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Düspnoe			
<i>Seedetrakti häired</i>	Iiveldus	Oksendamine			
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				Hüperbilirubin eemia	Maksakahjustus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Sügelus Lööve Nõgestõbi		Angioödeem	

MedDRA organsüsteemi klassid	Kõrvaltoimete esinemissagedus				
	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Väga harv</i>	<i>Teadmata</i>
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe häired</i>	Liigesvalu				
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus	Püreeksia Külmavärinad Infusioonikoha reaktsioon Süstekoha reaktsioon	Näo turse		
<i>Uuringud</i>		Maksaensüümide suurenemine aktiivsus Ravimi-spetsiifiliste antikehade olemasolu			
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	Infusiooniga seotud reaktsioon				

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR)

SM patsientidel tehtud kahe-aastastes kontrolliga 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% seda ravimit 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 natalizumabi 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 natalizumabiga ravi ja paranesid asjakohase ravi toimele.

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

Turuletulekujärgse kogemuse käigus on seda ravimit saanud patsientidel harvadel juhtudel täheldatud ägedat reetina nekroosi. Mõnel juhul tekkis see kesknärvisüsteemi herpesinfektsioonidega (nt herpesmeningiit ja -entsefaliit) patsientidel. Tõsised ägeda reetina nekroosi juhud, mis kahjustasid üht või mõlemat silma, põhjustasid mõne patsiendi pimedaksjäämise. Neil juhtudel kasutati viirusvastast ravi ja mõnel juhul kirurgilist ravi (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 maksaensüümidest ja hüperbilirubineemiast (vt lõik 4.4).

Aneemia ja hemolüütiline aneemia

Turuletulekujärgsetes jälgimisuuringutes on harva teatatud aneemia ja hemolüütilise aneemia tõsistest juhtudest selle ravimiga ravitud patsientidel.

Toime laboratoorsetele testidele

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

Trombotsütopeenia

Turuletulekujärgsel kasutamisel on aeg-ajalt teatatud trombotsütopeenia ja idiopaatilise trombotsütopeenilise purpuri (ITP) esinemisest.

Lapsed

Tõsiseid kõrvaltoimeid hinnati metaanalüüsiga hõlmatud 621 SM-iga lapsel (vt ka lõik 5.1). Nende andmete piires sellel patsiendirühmal uusi ohutussignaale ei tuvastatud. Metaanalüüsis esines üks herpesmeningiidi juhtum. PML-i juhtumeid metaanalüüsis ei sisaldunud, kuid turuletulekujärgselt on teatatud PML-i esinemisest natalizumabiga ravitud lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üle 300 mg dooside ohutust ei ole adekvaatselt hinnatud. Natalizumabi maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada, ei ole määratud.

Natalizumabi üleannustamisele ei ole teadaolevat antidooti. Ravi koosneb ravimi manustamise lõpetamisest ja vajaduspõhisest toetavast ravist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG03

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: veresooneleina adhesioonimolekul-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 põletikulisel parenhümatooskoosse. Natalizumabi toimemehhanism võib olla ka põletikureaktsiooni allasurumine haigusest haaratud kudedes, inhibeerides $\alpha 4$ -ekspresseerivate leukotsüütide koostoime nende ligandidega ekstratsellulaarses maatriksis ja parenhüümirakkudel. Selliselt võib natalizumab pärssida põletikulisi protsesse haiguskoldes ja inhibeerida edasist immuunrakkude liikumist põletikulisel 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 vastastikuses 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-inflammatoorsete 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 põletikulisel koesse, vähendades nii SM-i kahjustuskollete teket ja suurenemist.

Kliiniline efektiivsus

AFFIRM kliiniline uuring

Monoteraapia efektiivsust on hinnatud kaks aastat kestnud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (AFFIRM-i uuring), mis hõlmas RRMS-i 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 mediaanne vanus oli 37 aastat ning haiguse kestuse mediaan oli 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 gadoliiniumiga (Gd) kontrasteeruvad kolded ja T2-režiimis hüperintensiivse signaaliga kolded.

Uuringu täpsem tutvustus ja tulemused on toodud Tabelis 2.

Tabel 2. AFFIRM-i uuring: põhitunnused ja tulemused		
Disain	Monoteraapia, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga paralleelrühmadega 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-algnäitaja, mediaan (vahemik)	2 (0...6,0)	2 (0...6,0)
TULEMUSED		
Ägenemisi aastas		
Ühe aasta lõppedes (esmane 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		

Tabel 2. AFFIRM-i uuring: põhitunnused ja tulemused		
Progresseerunute osakaal ¹ (12. nädala kinnitus; esmane tulemusnäitaja)	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 hüperintensiivse kolde mahu keskmine muutus (%)	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Uute või laienema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete keskmine arv	11,0	1,9 (p<0,001)
T1 hüpointensiivsete kollete keskmine arv	4,6	1,1 (p<0,001)
Gd-kontrasteerivate 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 (kahe või enama ägenemise ja ühe või enama Gd+koldega) RRSM-i patsientide alarühmas oli aastane ägenemiste sagedus natalizumabi ravi rühmas (n = 148) 0,282 ja platseeborühmas (n = 61) (p <0,001) 1,455. Puude progressiooni riskitiheduste suhe oli 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Need tulemused on saadud *post hoc* (tagantjäreli) analüüsil ja neid tuleks interpreteerida ettevaatusega. Uuringueelse ägenemiste raskusastme kohta andmed puuduvad.

Tysabri vaatlusprogramm (TOP, IMA-06-02)

Tysabri vaatlusprogramm (Tysabri Observational Program, TOP, IMA-06-02) oli mitmekeskuseline ühe ravirühmaga uuring, mis algas 2007. aastal eesmärgiga hinnata Tysabriga ravitud SM-iga patsientidel ohutus- ja efektiivsustulemusi reaalelu tingimustes; patsientide järelkontrolli andmed katavad kuni ligikaudu 15 aastat. Uuring hõlmas andmeid 6319 patsiendi kohta 17 riigis, sealhulgas 1145 patsienti, kelle ravi kestis kuni 10 aastat, ning 102 patsienti, kelle ravi kestis kuni 15 aastat.

Üldiselt olid TOP-i analüüside tulemused ohutuse osas kooskõlas natalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga. Patsientide ravieelne aastane ägenemiste esinemissagedus (*annualised relapse rate*, ARR) vähenes sõltumata varasemate ägenemiste arvust, algsest EDSS-i skoorist, varasemast immunosupressantide kasutamisest või enne natalizumabiga alustamist kasutatud haigust modifitseerivate ravimite arvust. 15 aastat kestnud järelkontrolli perioodil oli üldrühmas ARR 0,17 (95% CI: 0,17; 0,18). Natalizumabiga ravitud patsientidel olid keskmised EDSS-i skoorid ravi algusest (3,5; standardhälve = 1,61) kuni 15. aastani (3,4; standardhälve = 1,97) sarnased.

Kokku 5635 patsienti olid enne natalizumabiga alustamist saanud muud haigust modifitseerivat ravimit. Patsientidel, kes viidi üle beetainterferoonilt, glatirameeratsetaadilt või fingolimoodilt, olid efektiivsustulemused sarnased natalizumabiga ravitud üldrühmaga.

Lapsed

Natalizumabiga ravitud 621 SM-iga laste (mediaanne vanus 17 aastat, vahemik 7...18 aastat, 91% vanuses ≥ 14 aastat) andmete põhjal koostati turuletulekujärgne metaanalüüs. Selles analüüsis vähenes patsientide piiratud alarühmal, kelle kohta olid kättesaadavad ravieelsed andmed (158 patsienti 621-st), ARR ravieelselt 1,466-lt (95% usaldusvahemik 1,337; 1,604) 0,110-ni (95% usaldusvahemik 0,094; 0,128).

Pikendatud annustamisintervall

USA JC-viiruse vastaste antikehade suhtes positiivsete intravenoosse manustamisega Tysabri patsientidega (andmebaas TOUCH Prescribing Program) läbi viidud eelnevalt määratletud retrospektiivses analüüsis võrreldi PML-i riski patsientidel, kes said ravi vastavalt viimase 18 kuu ekspositsiooni määratlusele kas heakskiidetud annustamisintervalliga või pikendatud annustamisintervalliga (*extended interval dosing*, EID, keskmine annustamisintervall ligikaudu 6 nädalat). Valdavale osale (85%) patsientidest, kellele annustati EID-d, oli heakskiidetud annust manustatud ≥ 1 aasta enne EID-le üleminekut. Analüüs näitas väiksemat PML-i riski EID ravi patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,06, riskitiheduste suhte 95% usaldusvahemik = 0,01...0,22).

Efektiivsuse mudel on loodud patsientidel, kes lähevad pärast ≥ 1 -aastast selle ravimi intravenoosse manustamise heakskiidetud annustamist üle pikemale annustamisintervallile ja kellel ei esinenud üleminekule eelneval aastal retsidiivi. Praegune farmakokineetiline/farmakodünaamiline statistiline mudel ja simulatsioon viitavad võimalikule kõrgemale SM haiguse aktiivsuse riskile pikemale annustamisintervallile üle minevatel patsientidel, kelle annustamisintervall on ≥ 7 nädalat. Antud leidude kinnitamiseks pole lõpetatud ühtegi prospektiivset kliinilist uuringut.

Natalizumabi efektiivsus pikendatud annustamisintervalliga manustamisel ei ole tõestatud; seetõttu on pikendatud annustamisintervalliga manustamise kasu-riski suhe teadmata (vt „Intravenoosne manustamine iga 6 nädala järel“).

Intravenoosne manustamine iga 6 nädala järel

Efektiivsust ja ohutust hinnati prospektiivses, randomiseeritud, kontrollrühmaga, avatud, hindajale pimendatud rahvusvahelises III faasi sekkumisuuringus (NOVA, 101MS329), milles osalesid 2017. aasta McDonaldi kriteeriumite põhjal retsidiiveeruva kuluga hulgiskleroosiga uuringus osalejad, kellele manustati natalizumabi intravenoosselt iga 6 nädala järel. Uuringu eesmärk oli hinnata erinevusi efektiivsuses iga 6 nädala järel ja iga 4 nädala järel annustamise skeemide puhul.

Uuringusse randomiseeriti 499 uuringus osalejat vanuses 18...60 aastat, kelle EDSS-skoor oli skriinimisel $\leq 5,5$, kes said vähemalt 1 aasta jooksul i.v. ravi natalizumabiga iga 4 nädala järel ja kes olid kliiniliselt stabiilsed (retsidiivideta viimase 12 kuu jooksul, skriinimisel gadoliiniumiga (Gd) kontrasteerivate T1 kolleteta). Uuringus hinnati uuringus osalejaid, kes viidi pärast vähemalt üht aastat i.v. ravi natalizumabiga iga 4 nädala järel üle iga 6 nädala järel annustamisele võrreldes uuringus osalejatega, kes jätkasid i.v. ravi iga 4 nädala järel.

Iga 6 nädala järel ja iga 4 nädala järel annustamisega ravirühmade ravieelsed demograafilised andmed olid vanuse, soo, natalizumabi kasutamise kestuse, riigi, kehakaalu, JCV-vastaste antikehade staatuse ja enne esimest annust aastast esinenud retsidiivide arvu, natalizumabi kasutamise ajal esinenud retsidiivide arvu, varasemate haigust modifitseerivate ravikuuride arvu ja varasemate haigust modifitseerivate ravimite tüübi järgi moodustatud alarühmade põhjal sarnased.

Tabel 3. Uuring NOVA: põhitunnused ja tulemused		
Ülesehitus	Monoteraapia; IIIb faasi prospektiivne, randomiseeritud, kontrollrühmaga, avatud, hindajale pimendatud rahvusvaheline III faasi sekkumisuuring	
Uuringus osalejad	RRMS (McDonaldi kriteeriumid)	
Ravi manustamine (1. osa)	Natalizumab iga 4 nädala järel 300 mg i.v.	Natalizumab iga 6 nädala järel 300 mg i.v.
Randomiseeritud	248	251

Tabel 3. Uuring NOVA: põhitunnused ja tulemused		
TULEMUSED		
mITT ^a populatsioon 1. osas 72. nädalal	242	247
Uued/laienema hakanud T2 kolded ravieelselt kuni 72. nädalani Uuringus osalejad kollete arvuga = 0	189 (78,1%)	202 (81,8%)
= 1	7 (3,6%)	5 (2,0%)
= 2	1 (0,5%)	2 (0,8%)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8%)
puuduvad	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Uute/laienema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete kohandatud keskmine (esmane tulemusnäitaja)* 95% usaldusvahemik ^{b,c}	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Uute/laienema hakanud T2 kolletega uuringus osalejate osakaal	4,1%	4,3%
T1 hüpointensiivsete kolletega uuringus osalejate osakaal	0,8%	1,2%
Gd-ga kontrasteerivate kolletega uuringus osalejate osakaal	0,4%	0,4%
Retsidiivide kohandatud esinemissagedus aastas	0,00010	0,00013
Retsidiivideta uuringus osalejate osakaal**	97,6%	96,9%
24 nädala jooksul kinnitatud EDSS-i halvenemiseta uuringus osalejate osakaal	92%	90%
^a mITT (muudetud ravikavatsuslik) populatsioon, millesse kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt 1 annuse uuringuravi (tavapärase annustamisintervalliga natalizumab või pikendatud annustamisintervalliga natalizumab) ja kellel saadi vähemalt 1 ravieelsejärgne tulemus järgmistes kliinilise efektiivsuse hindamistes: efektiivsuse hindamine MRT abil, retsidiivid, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI skaala. ^b Hinnatud negatiivse binoomjaotusega regressioonimudeli abil, kasutades liigitusena ravi ning ühismuutujatena uuringueelset kehakaalu (≤ 80 vs > 80 kg), natalizumabiga varem saadud ravi kestust uuringueelselt (≤ 3 vs > 3 aastat) ja piirkonda (Põhja-Ameerika, Ühendkuningriik, Euroopa ja Iisrael ja Austraalia). ^c Tähteldatud kolded on kaasatud analüüsi olenemata vahepealsetest sündmustest, ning efektiivsuse või ohutuse tõttu puuduvad väärtused (6 uuringus osalejat viidi üle annustamisele iga 4 nädala järel ning iga 6 nädala järel ja iga 4 nädala järel annustamise skeemidelt katkestas kummastki 1 uuringus osaleja ravi) on imputeeritud samas ravirühmas ravi saanud uuringus osalejate sama visiidi halvimate väärtuste järgi või muul viisil mitmese imputeerimise teel. * Uute/laienema hakanud kollete arvu erinevus kahel ravirühmal tulenes iga 6 nädala järel annustamisega rühma kahel uuringus osalejal tekkinud suurest kollete arvust – ühel uuringus osalejal tekkisid kolded kolme kuu möödumisel ravi lõpetamisest ja teisel uuringus osalejal diagnoositi 72. nädalal asümptomaatiline PML. ** Retsidiivid – kliinilisi retsidiive hinnati uute või korduvate neuroloogiliste sümptomite põhjal, millega ei kaasnud palavikku ega infektsiooni ja mis olid minimaalselt 24-tunnise kestusega.		

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 iga 4 nädala järel annustamisel vahemikku 23 µg/ml kuni 29 µg/ml. Keskmised madalaimad kontsentratsioonid olid igal ajal iga 6 nädala järel annustamise skeemiga ligikaudu 60 kuni 70% madalamad kui iga 4 nädala järel annustamise skeemiga. Arvatav tasakaalukontsentratsiooni saabumise aeg oli ligikaudu 24 nädalat. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs hõlmas 12 uuringut ja 1781 uuringus osalejat, kes said ravimi annuseid vahemikus 1 kuni 6 mg/kg ja fikseeritud annuseid 150/300 mg.

Jaotumine

Tasakaaluseisundi jaotusruumala mediaan oli 5,96 l (5,59...6,38 l, 95% usaldusvahemik).

Eritumine

Populatsiooni hinnanguline lineaarse kliirensi mediaan oli 6,08 ml/h (5,75...6,33 ml/h, 95% usaldusvahemik) ja hinnanguline poolväärtusaja mediaan oli 28,2 päeva. Poolväärtusaja 95. protsentiili vahemik on 11,6 kuni 46,2 päeva.

1781 patsiendi populatsiooni analüüsis uuriti valitud muutujate, sh kehakaalu, vanuse, soo, natalizumabivastaste antikehade olemasolu ja ravimvormi mõju farmakokineetikale. Leiti, et natalizumabi jaotumist mõjutavad ainult kehakaal, natalizumabivastaste antikehade olemasolu ning uuringu 2. faasis kasutatud ravimvorm. Natalizumabi kliirens suurenes kehakaaluga võrreldes proportsionaalsest väiksemal määral, näiteks kehakaalu muutudes $\pm 43\%$ võrra muutus kliirens vaid -33% kuni 30% . Püsivate natalizumabivastaste antikehade olemasolu suurendas natalizumabi kliirensit ligikaudu 2,45 korda, mis on vastavuses vähenenud natalizumabi kontsentratsiooniga seerumis patsientidel, kes on pidevalt antikehade suhtes positiivsed.

Eirirühmad

Lapsed

Natalizumabi farmakokineetika SM-iga lastel ei ole tõestatud.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole natalizumabi farmakokineetikat uuritud.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole natalizumabi farmakokineetikat uuritud.

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 vere valgeliblede 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 kasvajakrude kasvu.

Natalizumabil ei ilmnunud 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 ilmsid 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 (E 433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Tysabri 300 mg infusioonilahuse kontsentrati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat.

Lahjendatud lahus

Lahjendatud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja kuni 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks on soovitatav 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 24 tunni jooksul pärast lahjendamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest 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 kontsentraadi viaal (I tüüpi klaas), millel on kork (klorobutüülkumm) ja eemaldatava kaanega (alumiinium)kate.

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 intravenooset (IV) lahust valmistades aseptilist tehnikat. Eemaldage viaalilt eemaldatav kaas. Sisestage süstlanõel viaali läbi kummikorgi keskosa ja võtke 15 ml infusioonilahuse kontsentraati.
- Lisage 15 ml infusioonilahuse kontsentraati 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele. Pöörake lahusega viaali ülemine pool ettevaatlikult allapoole, et lahus täielikult seguneks. Ärge loksutage.
- Seda ravimit 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 24 tunni jooksul pärast lahjendust. Kui lahjendatud ravimit hoitakse temperatuuril 2 °C...8 °C (mitte lasta külmuda), tuleb lahusel enne infusiooni lasta soojeneda toatemperatuurile.
- 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 Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/346/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. juuni 2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. aprill 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tysabri 150 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 150 mg natalizumabi.

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks süstel sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 80 1 ml süstelahuses (lisateavet vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Värvitu kuni kergelt kollane, kergelt opalestseeruv lahus, mille pH on 5,8...6,4 ja osmolaalsus 114...144 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tysabri on näidustatud haigust modifitseeriva monoterapiiana täiskasvanutele väga aktiivse, retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'i (RRMS) raviks järgmistes patsiendirühmades:

- patsiendid, kelle haigus on väga aktiivne, vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile vähemalt ühe haigust modifitseeriva ravimiga (erandid ja teave eliminatsiooniperioodide kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1);
- või
- patsiendid, kellel on kiiresti välja kujunenud raske RRMS, nt kaks või enam töövõimetust põhjustavat ägenemist aastas ja üks või enam gadoliinium-kontrasteeruvat kollet aju magnetresonanstomograafial (MRT) või oluliselt enam T2 kahjustuskoldeid võrreldes varasema hiljutise MRT-ülesvõttega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu pidevalt jälgima ainult neuroloogiliste haiguste ravi kogemusega eriarst haiglas, kus on ettenähtud ajal võimalik teha MRT-uuringut. Patsiente tuleb jälgida progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) varaste nähtude ja sümptomite suhtes.

Selle ravimiga ravitavatele patsientidele tuleb anda spetsiaalne hoiatuskaart ning neid tuleb teavitada ravimpreparaadi kasutamise kaasnemistest riskidest (vt ka pakendi infolehte).

Kui ravimit manustab tervishoiutöötaja väljaspool kliinilisi tingimusi, patsient ise või tema hooldaja (vt allpool), tuleb anda ka manustamiseelne kontroll-leht (teabematerjalide kohta vt lõik 4.4).

Patsiente tuleb pärast 2 aastat kestnud ravi uuesti teavitada ravimi kasutamise kaasnemistest riskidest, eriti suurenenud PML-i 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. Subkutaanse ravimvormi kasutamise kohta Tysabri'ga varem ravimata patsientidel on vähe andmeid (vt lõik 4.4).

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

Annustamine

Soovitav subkutaanse manustamise annus on 300 mg iga 4 nädala järel. Iga süstel sisaldab 150 mg natalizumabi ja manustada tuleb kaks süstlit.

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

Andmed natalizumabi (intravenoosse infusiooni) ohutuse ja tõhususe kohta pärast kaheaastast ravi on saadud kontrolliga 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 ravimi saamist ja John Cunninghami viiruse (JC-viiruse) vastaste antikehade olemasolu (vt lõik 4.4).

Korduv manustamine

Korduva manustamise efektiivsus ei ole tõestatud (ohutuse kohta vt lõik 4.4).

Kõik muutused ravimi manustamisviisis tuleb teha 4 nädalat pärast eelmist annust.

Eirühmad

Eakad

Seda ravimit ei soovitata kasutada üle 65-aastastel, sest andmed selle vanuserühma kohta ei ole piisavad.

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustuse mõju ei ole uuritud.

Eliminatsioonimehhanismi ja farmakokineetiliste populatsiooniuuringute tulemuste põhjal ei ole vaja neeru- või maksakahjustusega patsientidel annust kohandada.

Lapsed

Selle ravimi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Manustamisviis

Tysabri 150 mg süstelahus süstlis on ainult subkutaanseks (s.c.) süstimiseks. Ravim ei ole ette nähtud intravenoosseks (i.v.) infusiooniks.

Kahe süstli manustamine (koguannus 300 mg) peab toimuma üksteise järel ilma olulise viivitusega. Teine süste tuleb manustada mitte hiljem kui 30 minutit pärast esimest süstet.

Subkutaanne süste tehakse reide, alakõhtu (nabast vähemalt 6 cm kaugusele) või õlavarre tagaküljele (viimasesse ainult juhul, kui süstib tervishoiutöötaja või hooldaja). Süsti ei tohi teha kehapiirkonda, kus nahk on ärritatud, punane, marrastunud, infitseerunud või armistunud. Süstli eemaldamisel süstekohalt tuleb nõela otse välja tõmbamisel kolb vabastada. Kolvi vabastamine võimaldab nõekattel nõela katta. Teine süstekoht peab asuma esimesest süstekohest vähemalt 3 cm kaugusel (vt pakendi infolehtelt manustamise juhiseid).

Natalizumabiga varem ravimata patsiente tuleb jälgida natalizumabi esimese kuue annuse korral süste ajal ja ühe tunni jooksul pärast süstet süstereaktsioonide suhtes, sh ülitundlikkuse suhtes. Natalizumabi saavatel patsientidel, kes on saanud vähemalt kuus annust, võib olenemata esimeseks kuueks annuseks kasutatud manustamisviisist edasiste subkutaansete süstide järgset ühe-tunnist jälgimisaega vähendada või seda mitte rakendada vastavalt kliinilisele hinnangule, kui patsiendil ei ole esinenud süste-/infusioonireaktsioone.

Manustamine väljaspool kliinilisi tingimusi

Natalizumabi süstimist tervishoiutöötaja poolt väljaspool kliinilisi tingimusi (nt kodus) võib kaaluda patsientide puhul, kes on varem hästi talunud vähemalt kuut natalizumabi annust, st kellel ei ole tekkinud ülitundlikkusreaktsiooni. Otsus, et patsient võib süste saada väljaspool kliinilisi tingimusi, peab põhinema eriarsti hinnangul ja soovitusel. Tervishoiutöötajad peavad olema tähelepanelikud PML-i varaste nähtude ja sümptomite suhtes (rohkem teavet PML-i ja teabematerjalide kohta vt lõik 4.4).

Isemanustamine või manustamine hooldaja poolt

Isemanustamist või manustamist hooldaja poolt võib kaaluda patsientide puhul, kes on varem hästi talunud vähemalt kuut natalizumabi annust, st kellel ei ole tekkinud ülitundlikkusreaktsiooni. Otsus peab põhinema eriarsti hinnangul ja soovitusel.

Patsient või hooldaja peab tervishoiutöötaja juhendamisel manustama subkutaanselt vähemalt kaks annust (kumbki annus kaks süstet). Neid tuleb juhendada, et enne iga annuse manustamist tuleb lugeda patsiendi hoiatuskaarti ja üle vaadata manustamiseelne kontroll-leht. Patsiente või hooldajaid tuleb nõustada olema tähelepanelikud PML-i varajaste nähtude ja sümptomite suhtes (rohkem teavet PML-i ja teabematerjalide kohta vt lõik 4.4) ning kui tekib ülitundlikkusreaktsioon, peavad nad lõpetama ravimi manustamise ja kohe arsti poole pöörduma.

Pärast 3-kuulist või pikemat ravipausi tuleb kuus järjestikust annust manustada tervishoiutöötaja järelevalve all, sest võib tekkida ülitundlikkusreaktsioon.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus aktiivse toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML).

Suurenenud oportunistlike infektsioonide oht, sh immunosupresseeritud patsiendid (sh hetkel immunosupressante saavad või saanud patsiendid) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kombineeritud ravi teiste haigust modifitseerivate ravimitega.

Teadaolev aktiivne pahaloomuline haigus, v.a basaarakuline nahakartsinoom.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Selle ravimi 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 ravi kasutamise 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 neuronopaatia (GCN), millest on selle ravimiga ravitud patsientidel teatatud. JC-viiruse GCN-i sümptomid sarnanevad PML-i (st 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 selle ravimiga kaasnevast PML-i riskist uuesti teavitada;
- immunosuppressantide kasutamine enne ravi selle ravimiga.

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 (st tal on JC-viiruse vastased antikehad **ja** ta on saanud ravi selle ravimiga kauem kui 2 aastat **ja** on saanud varem immunosuppressantravi), on oluliselt suurem PML-i tekkerisk.

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

Oletatakse, et JC-viiruse vastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide puhul on natalizumabi pikendatud annustamisintervalli (keskmise annustamisintervalliga ligikaudu 6 nädalat) korral PML-i risk väiksem võrreldes heakskiidetud annustamisega. Pikendatud annustamisintervalli kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest pikendatud annustamisintervalli efektiivsus ei ole tõestatud ja seotud kasulikkuse ning riski suhe on hetkel teadmata (vt lõik 5.1). PML-i riski vähenemine põhineb intravenoosse annustamise andmetest. Kliinilised andmed subkutaanse manustamise ohutuse ja efektiivsuse kohta pikendatud annustamise korral puuduvad. Lisateavet vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“.

Raviga seotud suure riskiga patsientidel võib seda ravi 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 käesoleva raviga kaasnevate riskide suhtes stratifitseerimiseks. Soovitatakse testida patsiente seerumi JC-viiruse vastaste antikehade suhtes enne 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 järel uuesti testida.

JC-viiruse vastaste antikehade testi (ELISA) ei tohi kasutada PML-i diagnoosimiseks. Plasmafereesi/plasmavahetuse (PLEX) või intravenoosse immunoglobuliini (IVIg) kasutamine võib mõjutada JC-viiruse vastaste antikehade testide õiget tõlgendamist. Patsiente ei tohi testida JC-viiruse vastaste antikehade suhtes 2 nädala jooksul pärast PLEX-i, sest antikehad on seerumist eemaldatud, ega 6 kuu jooksul pärast IVIg kasutamist (st 6 kuud = 5 immunoglobuliinide poolväärtusaega).

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

MRT-uuring PML-i tuvastamiseks

Enne ravi alustamist selle ravimiga 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 järel), kasutades lühendatud protokoll. Suurema PML-i riskiga patsientide hulka kuuluvad:

- PML-i kõigi kolme riskiteguriga patsiendid (st patsiendid, kes on JC-viiruse antikehade suhtes positiivsed **ja** on saanud ravi selle ravimiga kauem kui 2 aastat **ja** on saanud varem immunosupressantravi);
- või
- kõrge JC-viiruse vastaste antikehade indeksiga patsiendid, kes on saanud ravi selle ravimiga kauem kui 2 aastat ja ei ole saanud varem immunosupressantravi.

Prægused 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 selle ravimiga üle 2 aasta (lisateavet vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“).

PML-i tuleb kaaluda eristusdiagnoosina kõigil SM-i põdevatel patsientidel, kes võtavad natalizumabi 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 natalizumabiga 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.

Eriarst 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 korduavad neuroloogilised läbivaatused, nagu on kirjeldatud „Arstidele suunatud teabes ja ravijuhistes“ (vt „Teabematerjalid“). Kui arst on PML ja/või JC-viiruse GCN välistanud (kliinilise kahtluse püsimisel vajaduse korral kliinilisi, piltidiagnostika ja/või laboratoorseid uuringuid korrates), võib 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 sümptomeid, millest patsient ise ei pruugi ole teadlik.

PML-ist on teatatud pärast ravi lõpetamist selle ravimiga patsientidel, kellel ei olnud ravi lõpetamise ajal PML-ile viitavaid leide. Patsiendid ja arstid peavad jätkuvalt järgima sama jälgimisprotokoll ja

olema tähelepanelikud mis tahes uute nähtude või sümptomite suhtes, mis võivad viidata PML-ile, ligikaudu 6 kuu jooksul pärast natalizumabiga ravi lõppu.

Kui patsiendil on tekkinud PML, ei tohi seda ravimit enam kasutada.

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

Alates natalizumabi heakskiitmisest sellega ravitud patsientide retrospektiivse analüüsi alusel ei täheldatud erinevusi 2-aastases elulemuses pärast PML-i diagnoosimist patsientidel, kes said PLEX-i ja kes seda ei saanud. Muid kaalutlusi PML-i ravis vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhised“.

PML ja IRIS (immuunsuse taastumise põletikuline sündroom)

Peaaegu kõikidel selle ravimiga ravitavatel PML-iga patsientidel tekib pärast ravi katkestamist või ravimpreparaadi eemaldamist immuunsuse taastumise põletikuline sündroom (IRIS). 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 ning alustada PML-ist paranemise ajal sellega seotud põletiku sobivat ravi (lisateavet vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhised“).

Infektsioonid, k.a muud oportunistlikud infektsioonid

Selle ravimiga seoses on teatatud muudest oportunistlikest infektsioonidest. Seda peamiselt Crohni tõvega patsientidel, kelle immuunsus oli pärsitud 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 selle ravimiga monoteraapiat saavatel SM patsientidel (vt lõik 4.8).

See ravi suurendab *herpes simplex* ja *varicella zoster* viiruste poolt põhjustatud entsefaliidi ja meningiidi tekkeriski. *Sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel, keda raviti selle ravimiga, 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.

Äge reetina nekroos on harvaesinev fulminantse kuluga reetina viirusinfektsioon, mida põhjustab herpesviiruste sugukond (nt *Varicella zoster*). Patsientidel, kellele on manustatud seda ravimit, on täheldatud ägedat reetina nekroosi, mis võib potentsiaalselt põhjustada nägemise kaotuse. Silmadega seotud sümptomitega, näiteks nägemisteravuse vähenemisega, silmade punetuse ja valulikkusega patsiendid tuleb suunata reetina sõeluuringule ägeda reetina nekroosi suhtes. Ägeda reetina nekroosi kliinilise diagnoosi kinnitumisel tuleb neil patsientidel kaaluda ravi lõpetamist selle ravimiga.

Ravimit määravad arstid peavad teadma, et ravi ajal võivad tekkida muud oportunistlikud infektsioonid ja neid tuleb arvestada Tysabri-ravi saavatel patsientidel tekkinud infektsioonide diferentsiaaldiagnoosis. Oportunistlike infektsioonide kahtlusel tuleb ravi katkestada ajani, mil sellised infektsioonid on edasiste uuringutega välistatud.

Kui seda ravimit saaval patsiendil tekib oportunistlik infektsioon, ei tohi ravimpreparaati enam kasutada.

Teabematerjalid

Enne selle ravimi määramist peab arst tutvuma „Arstidele suunatud teabe ja ravijuhistega“.

Arstid peavad patsiendiga koos läbi arutama natalizumabi 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 ravi selle ravimiga.

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

Tervishoiutöötajad, kes manustavad natalizumabi subkutaanse süstena väljaspool kliinilisi tingimusi (nt kodus), peavad enne ravimi manustamist iga kord iga patsiendi puhul üle vaatama manustamiseelse kontroll-lehe. Kui ravimit manustab patsient ise või tema hooldaja, tuleb neid juhendada, et enne iga annuse manustamist tuleb üle vaadata manustamiseelne kontroll-leht.

Ülitundlikkus

Selle ravimi manustamisega on seostatud ülitundlikkusreaktsioonide, sealhulgas tõsiste süsteemsete reaktsioonide teket intravenoosel manustamisel (vt. lõik 4.8).

Need reaktsioonid esinesid ühe tunni jooksul pärast manustamist. Ülitundlikkuse võimalus oli suurim esimeste infusioonide puhul ja patsientidel, kes taasalusasid ravi pärast eelmist lühikest manustamist (üks või kaks infusiooni) ning olid pikemat aega (3 kuud või rohkem) ilma ravita. Sellest hoolimata tuleb ülitundlikkuse võimalusega arvestada iga manustamise korral.

Patsiente tuleb jälgida ülitundlikkusreaktsioonide suhtes subkutaanse süsti ajal ja ühe tunni jooksul pärast süsti (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Ülitundlikkusreaktsioonide raviks vajalikud vahendid peavad olema käepärast. Kui ravimit manustab patsient ise või tema hooldaja, tuleb neid teavitada ülitundlikkusreaktsioonide nähtudest ja sümptomitest. Patsiendile või hooldajale tuleb öelda, et kui tekib ülitundlikkusreaktsioon, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja kohe arsti poole pöörduda.

Esimeste ülitundlikkuse ilmingute tekkides tuleb lõpetada selle ravimi manustamine ja alustada asjakohast ravi.

Kui patsiendil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon, ei tohi natalizumabi enam manustada.

Subkutaanse ravimvormi kasutamise kohta Tysabri'ga varem ravimata patsientidel on vähe andmeid (vt lõik 5.1).

Samaaegne ravi immunosupressantidega

Selle ravimi ohutust ja tõhusust üheaegsel kasutusel teiste immunosupresseerivate ja kasvajakasvaste ravimitega ei ole täielikult kinnitatud. Nende ainete manustamine samal ajal selle ravimiga võib suurendada infektsioonide (sh oportunistlike infektsioonide) riski ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sclerosis multiplex'i kolmanda faasi kliinilistes uuringutes intravenoosse infusiooni manustamisega ei ole täheldatud, et ägenemise samaaegne ravi lühiajalise kortikosteroidide kuuriga oleks põhjustanud infektsioonide sagenemist. Lühiajalised kortikosteroidide kuurid on ravi ajal selle ravimiga lubatud.

Varasem immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi

Kui patsient on varem saanud immunosupressante, on tal suurenenud PML-i tekkeoht.

Ühe vaatlusuuringu andmed näitasid, et fingolimoodilt, dimetüülfumaraadilt või teriflunomiidilt natalizumabile üle viidud patsientide rühmas ei olnud PML-i risk suurenenud võrreldes patsientidega, kes viidi üle kas beetainterferoonilt või glatirameeratsetaadilt.

Ei ole läbi viidud uuringuid, et hinnata natalizumabi ohutust patsientide üleviimisel teistelt haigust modifitseerivatelt ravimitelt peale beetainterferooni, glatirameeratsetaadi, fingolimoodi, dimetüülfumaraadi ja teriflunomiidi. On teadmata, kas teistelt ravimitelt natalizumabile üleviidud patsientidel on võrreldes eespool nimetatud haigust modifitseerivatelt ravimitelt üle viidud

patsientidega PML-i tekkerisk suurenenud, seetõttu tuleb neid patsiente sagedamini jälgida (st sarnaselt immunosupressantidelt natalizumabile üleviidud patsientidega).

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 (vt lõik 4.3).

Patsientide üleviimisel teiselt haigust modifitseerivalt ravimilt sellele ravimile tuleb võtta arvesse selle teise ravimi poolväärtusaega ja toimemehhanismi, et vältida lisanduvat toimet immuunsüsteemile ja samal ajal võimalikult vähendada riski haiguse ägenemiseks. Enne ravi alustamist on soovitatav teha täielik vereanalüüs (CBC, sh lümfotsüüdid), et veenduda eelmise ravimi immuunsüsteemi toimete (st tsütopeenias) taandumises.

Patsiendid võivad beeta-interferoonilt või glatirameeratsetaadilt otse natalizumabile üle minna eeldusel, et puuduvad olulistele ravist tingitud muutustele viitavad nähud, nagu neutropeenia ja lümfopenia.

Dimetüülfumaraadilt üleviimisel peab natalizumabi ravi alustamisele eelnema eliminatsiooniperiood, mis on piisav lümfotsüütide arvu taastumiseks.

Pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga taastub lümfotsüütide arv järk-järgult, jõudes normaalsesse vahemikku 1 kuni 2 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Ravi alustamisele peab eelnema eliminatsiooniperiood, mis on piisav lümfotsüütide arvu taastumiseks.

Teriflunomiid elimineerub vereplasmast aeglaselt. Kiirendatud eliminatsiooniprotseduurita võib teriflunomiidi kliirens plasmast toimuda mitme kuu kuni 2 aasta jooksul. Soovitatav on kasutada kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri, mis on määratletud teriflunomiidi ravimi omaduste kokkuvõttes, või teise võimalusena jätta eliminatsiooniperioodiks vähemalt 3,5 kuud. Patsientide üleviimisel teriflunomiidilt sellele ravimile tuleb olla ettevaatlik võimalike kaasnevate immuunsüsteemi toimete tõttu.

Alemtuzumabi immunosupressiivne toime on äärmiselt pikaajaline. Kuna toime tegelik kestus on teadmata, ei ole pärast alemtuzumabi kasutamist soovitatav alustada ravi selle ravimiga, välja arvatud juhul kui konkreetse patsiendi jaoks kasu ületab selgelt riske.

Immunogeensus

Haiguse ägenemised või süstimisega 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 selle ravimiga ravi tõhususe olulise vähenemisega ja ülitundlikkusreaktsioonide sagenemisega (vt lõik 4.8).

Kuna patsientidel, kellele on lühemaajaks manustatud seda ravimit ning kes on seejärel olnud pikemat aega ilma ravita, on ravi taas alustamisel 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 natalizumabi manustada (vt lõik 5.1).

Maksa reaktsioonid

Turuletulekujärgses faasis on teatatud spontaansetest tõsistest maksakahjustusega seotud kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8). Maksakahjustus võib tekkida ükskõik millisel ravi hetkel, isegi pärast esimest annustamist. Mõningatel juhtudel tekkis kõrvaltoime, kui ravimit hakati uuesti manustama. Mõningatel, haigusloos maksatesti kõrvalekalletega patsientidel on ravi ajal esinenud maksatesti kõrvalekalde edasine suurenemine. Patsiente tuleb nõuetekohaselt jälgida kahjustunud maksafunktsiooni osas ning instrueerida viivitamata arstiga ühendust võtma, kui tekivad

maksakahjustusele viitavad sümptomid, nagu kollasus ja oksendamine. Tõsise maksakahjustuse korral tuleb ravi selle ravimiga katkestada.

Trombotsütopeenia

Natalizumabi kasutamisel on teatatud trombotsütopeenia, sealhulgas idiopaatilise trombotsütopeenilise purpuri (ITP), esinemisest. Trombotsütopeenia diagnoosimise ja ravi hiline mine võib põhjustada raskeid ja eluohtlikke tagajärgi. Patsiente tuleb juhendada viivitamatult oma arstile teatama, kui neil ilmnevad ebataavalise või pikaajalise verejooksu nähud, petehhiad või spontaansed verevalumid. Trombotsütopeenia tuvastamisel tuleb kaaluda natalizumab-ravi katkestamist.

Ravi lõpetamine

Kui natalizumabiga 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.

Polüsorbaat 80 (E 433) sisaldus

Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 80 ühes süstlis, mis vastab 0,8 mg-le annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatriumisaldus

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe annuse kohta (300 mg natalizumabi), see tähendab, on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Natalizumab on vastunäidustatud kasutamiseks kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate ravimitega (vt lõik 4.3).

Immuniseerimine

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

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 sellele ravimile 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 liigitas suurteks väärarenguteks. Väärarengute esinemissagedus on võrdväärne teistes SM patsiente hõlmavates rasedusregistrites registreerituga. Puuduvad tõendid spetsiifiliste sünnidefektide mustri kohta selle ravimi kasutamisel.

Puuduvad piisavad ja hästi kontrollitud uuringud natalizumabiga ravi kohta rasedatel naistel.

Turuletulekujärgselt on teatatud trombotsütopeenias ja aneemiast imikutel, kes on sündinud raseduse ajal natalizumabiga kokkupuutunud naistel. Raseduse ajal natalizumabiga kokkupuutunud naiste vastsündinutel on soovitatav jälgida trombotsüütide arvu, hemoglobiini sisaldust ja hematokriti väärtust.

Seda ravimit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on selgelt vajalik. Kui naine rasestub natalizumabi võtmise ajal, tuleb kaaluda natalizumabi kasutamise katkestamist.

Imetamine

Natalizumab eritub inimese rinnapiima. Natalizumabi toime vastsündinutele/imikutele on teadmata. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada natalizumabiga 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 mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Natalizumabi manustamise järel võib esineda peeringlust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Subkutaanselt manustatud natalizumabi ohutusprofiil sarnanes teadaoleva intravenoosselt manustatud natalizumabi ohutusprofiilile. Erandiks oli süstekoha valu. Süstekoha valu esinemissagedus oli 4% (3/71) uuritavatel, kellele manustati iga 4 nädala järgselt 300 mg natalizumabi subkutaanse süstina.

Platseebo-kontrolliga uuringutes sai natalizumabi (intravenoosse infusioonina) 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%).

Kliinilistes uuringutes, kus osales 6786 natalizumabiga ravitud patsienti (intravenoosse infusioonina ja subkutaanse süstena), olid kõige levinumad natalizumabi manustamisega seonduvad kõrvaltoimed peavalu (32%), ninaneelupõletik (27%), väsimus (23%), kuseteede infektsioon (16%), iiveldus (15%), liigesvalu (14%) ja peeringlus (11%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliiniliste uuringute, turuletulekujärgsete ohutusuuringu ja spontaansete aruannete tulemustest lähtuvad kõrvaltoimed on esitatud allpool tabelis 1. Organsüsteemidest lähtuvalt on need esitatud järgneva määratluse kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klassid	Kõrvaltoimete esinemissagedus				
	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Väga harv</i>	<i>Teadmata</i>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Ninaneelupõl- etik Kuseteede infektsioon	Herpes infektsioon	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalop- aatia	Silma piirkonna herpes	Herpeetiline meningoentsefalii t JCV graanulrakuline neuronopaatia Nekrotiseeriv herpeetiline retinopaatia
<i>Vere ja lümfiüsteemi häired</i>		Aneemia	Trombotsütopee- nia, idiopaatiline trombotsütopee- niline purpur (ITP) Eosinofiilia	Hemolüütiline aneemia Tuumaga erütrotsüüdid	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		Ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon Immuunsuse taastumise põletikuline sündroom		
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Pearinglus Peavalu				
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Õhetus			
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Düspnoe			
<i>Seedetrakti häired</i>	Iiveldus	Oksendamine			
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				Hüperbilirubinee- mia	Maksakahjustus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Sügelus Lööve Nõgestõbi		Angioödeem	
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe häired</i>	Liigesvalu				
<i>Üldised häired ja manustamiskoh- a reaktsioonid</i>	Väsimus	Pürekсия Külmavärina- d Infusioonikoh- a reaktsioon	Näo turse		

MedDRA organsüsteemi klassid	Kõrvaltoimete esinemissagedus				
	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Väga harv</i>	<i>Teadmata</i>
		Süstekoha reaktsioon			
<i>Uuringud</i>		Maksaensüü mide suurenenud aktiivsus Ravimi- spetsiifiliste antikehade olemasolu			
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsisused</i>	Infusiooniga seotud reaktsioon				

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonid tekkisid tavaliselt ühe tunni jooksul pärast subkutaanse süsti tegemist. Uuringutes DELIVER ja REFINE analüüsitud patsientide arv oli väike (vt vastavalt lõik 5.1).

SM patsientidel tehtud kahe-aastastes kliinilistes uuringutes tekkisid intravenoosse infusiooni manustamisel ülitundlikkusreaktsioonid kuni 4% patsientidest. Anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid tekkisid vähem kui 1% seda ravimit 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 intravenoosse infusiooniga 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 natalizumabi tõhususe olulise vähenemisega ja ülitundlikkusreaktsioonide sageduse suurenemisega. Püsivate antikehadega seostatud lisa infusioonireaktsioonide hulka kuulusid külmavärinad, iiveldus, oksendamine ja õhetus (vt lõik 4.4). Varasemalt natalizumabi suhtes ravinaiivsete SM patsientide 32 nädalat väldanud uuringus DELIVER tekkisid püsivalt natalizumabi vastased antikehad ühel uuritaval (4%) 26-st, kes said natalizumabi subkutaanselt. Antikehasid tuvastati ainult ühel korral veel viiel uuritaval (19%). SM patsientidel 60 nädala vältel läbi viidud uuringu REFINE vältel ei tekkinud ühelgi intravenoosselt natalizumabi manustamiselt subkutaansele manustamisele üle viidud patsiendil (136 uuritavat) uuringu vältel tuvastatavat kõrvaltoimet (vt lõik 5.1).

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 intravenoosse 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 natalizumabiga ravi ja paranesid 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 natalizumabiga, on turuletulekujärgsel perioodil teatatud *herpes simplex* või *varicella zoster* viiruste poolt põhjustatud rasketest, eluohtlikest ja mõnel juhul surmaga lõppenud entsefaliidi ja meningiidi juhtumitest. Natalizumabiga ravi kestis enne haiguse avaldumist mõnest kuust kuni mitme aastani (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgse kogemuse käigus on seda ravimit saanud patsientidel harvadel juhtudel täheldatud ägedat reetina nekroosi. Mõnel juhul tekkis see kesknärvisüsteemi herpesinfektsioonidega (nt herpesmeningiit ja -entsefaliit) patsientidel. Tõsised ägeda reetina nekroosi juhud, mis kahjustasid üht või mõlemat silma, põhjustasid mõne patsiendi pimedaksjäämise. Neil juhtudel kasutati viirusevastast ravi ja mõnel juhul kirurgilist ravi (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, kõrgeenenud maksaensüümidest ja hüperbilirubineemiast (vt lõik 4.4).

Aneemia ja hemolüütiline aneemia

Turuletulekujärgsetes jälgimisuuringutes on harva teatatud aneemia ja hemolüütilise aneemia tõsistest juhtudest käesoleva natalizumabiga ravitud patsientidel.

Toime laboratoorsetele testidele

SM-i patsientidega läbi viidud 2-aastastes kontrolliga kliinilistes uuringutes seostati ravi natalizumabiga tsirkuleerivate lümfotsüütide, monotsüütide, eosinofiilide, basofiilide ja tuumaga erütrotsüütide arvu tõusuga. Neutrofiilide arvu suurenemist ei täheldatud. Lümfotsüütide, monotsüütide, eosinofiilide ja basofiilide arv suurenes intravenoosse infusioonina manustamisega algnäitajalt üksikute rakutüüpide osas 35% kuni 140%, kuid keskmine rakkude arv jäi normi piiridesse. Selle ravimi intravenoosse ravi ajal on täheldatud vähest hemoglobiini (keskmiselt 0,6 g/dl), hematokriti (keskmiselt 2%) ja vere punaliblede arvu (keskmiselt $0,1 \times 10^6/l$) vähenemist. 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 ravi katkestati, eosinofiilide tasemete tõusud kadusid.

Trombotsütopeenia

Turuletulekujärgsel kasutamisel on aeg-ajalt teatatud trombotsütopeenia ja idiopaatilise trombotsütopeenilise purpuri (ITP) esinemisest.

Lapsed

Tõsiseid kõrvaltoimeid hinnati metaanalüüsiga hõlmatud 621 SM-iga lapsel (vt ka lõik 5.1). Nende andmete piires sellel patsiendirühmal uusi ohutussignaale ei tuvastatud. Metaanalüüsis esines üks herpesmeningiidi juhtum. PML-i juhtumeid metaanalüüsis ei sisaldunud, kuid turuletulekujärgselt on teatatud PML-i esinemisest natalizumabiga ravitud lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üle 300 mg dooside ohutust ei ole adekvaatselt hinnatud. Natalizumabi maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada, ei ole määratud.

Natalizumabi üleannustamisele ei ole teadaolevat antidooti. Ravi koosneb ravimi manustamise lõpetamisest ja vajaduspõhisest toetavast ravist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG03

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: veresooneleina adhesioonimolekul-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 $\alpha 4\beta 1$ 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 põletikulisel 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 haiguskoldes ja inhibeerida edasist immuunrakkude liikumist põletikulisel 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 patoloogilisel põletikul oluline komponent ja nende vastasmõjude katkestamisel põletik väheneb. Tavaolukorras ei ole VCAM-1 aju parenhüümis ekspresseeritud. Kuid pro-inflammatoorsete 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 koostoimete blokaad vähendab SM-ist tingitud põletikulisi muutusi ajus ja pärsib immuunrakkude edasist migratsiooni põletikulisel koesse, vähendades nii SM-i kahjustuskollete teket ja suurenemist.

$\alpha\beta 1$ integriinile seonduva natalizumabi EC50 on populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika mudeli põhjal hinnanguliselt 2,04 mg/l. Erinevust iga nelja nädala järel 300 mg manustatud natalizumabi seondumise osas intravenoosel või subkutaansel manustamisel ei leitud. Keskmise farmakodünaamika (mononukleaarsete lümfotsüüdirakkude alfa-4 küllastumine) oli sarnane intravenoosel manustamisel iga 6 nädala järel ja iga 4 nädala järel, alfa-4 küllastumise keskmise protsendi erinevus oli 9 kuni 16%.

Kliiniline efektiivsus

Vastavalt intravenoosse ja subkutaanse manustamise farmakokineetilisele ja farmakodünaamilisele sarnasusele, on intravenoosse infusiooni efektiivsuse andmed esitatud lisaks subkutaanset süsti saanud patsientide omadele.

Intravenoosse infusiooni monoterapia efektiivsust on hinnatud kaks aastat kestnud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (AFFIRM-i uuring), mis hõlmas RRSM-i 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 mediaanne vanus oli 37 aastat ning haiguse kestuse mediaan oli viis aastat. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 manustamiseks 300 mg natalizumabi ($n = 627$) 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 gadoliiniumiga (Gd) kontrasteeruvad kolded ja T2-režiimis hüperintensiivse signaaliga kolded.

Uuringu täpsem tutvustus ja tulemused on toodud Tabelis 2.

Tabel 2. AFFIRM-i uuring: põhitunnused ja tulemused		
Disain	Monoterapia, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga paralleelrühmadega 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-älgnäitaja, mediaan (vahemik)	2 (0...6,0)	2 (0...6,0)
TULEMUSED		
Ägenemisi aastas		
Ühe aasta lõppedes (esmane tulemusnäitaja)	0,805	0,261
Kahe aasta lõppedes	0,733	0,235
Üks aasta	Kordajate suhe 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	

Tabel 2. AFFIRM-i uuring: põhitunnused ja tulemused		
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 tulemusnäitaja)	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 hüperintensiivse kolde mahu keskmine muutus (%)	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Uute või laienema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete keskmine arv	11,0	1,9 (p<0,001)
T1 hüpointensiivsete kollete keskmine arv	4,6	1,1 (p<0,001)
Gd-kontrasteerivate 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 (kahe või enama ägenemise ja ühe või enama Gd+koldega) RRSM patsientide alarühmas oli aastane ägenemiste sagedus natalizumabi-rühmas (n = 148) 0,282 ja platseeborühmas (n = 61) (p < 0,001) 1,455. Puude progressiooni riskitiheduste suhe oli 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Need tulemused on saadud *post hoc* (tagantjäreli) analüüsil ja neid tuleks interpreteerida ettevaatusega. Uuringueelse ägenemiste raskusastme kohta andmed puuduvad.

Tysabri vaatlusprogramm (TOP, IMA-06-02)

Tysabri vaatlusprogramm (Tysabri Observational Program, TOP, IMA-06-02) oli mitmekeskuseline ühe ravirühmaga uuring, mis algas 2007. aastal eesmärgiga hinnata Tysabriga ravitud SM-iga patsientidel ohutus- ja efektiivsustulemusi reaalelu tingimustes; patsientide järelkontrolli andmed katavad kuni ligikaudu 15 aastat. Uuring hõlmas andmeid 6319 patsiendi kohta 17 riigis, sealhulgas 1145 patsienti, kelle ravi kestis kuni 10 aastat, ning 102 patsienti, kelle ravi kestis kuni 15 aastat.

Üldiselt olid TOP-i analüüside tulemused ohutuse osas kooskõlas natalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga. Patsientide ravieelne aastane ägenemiste esinemissagedus (*annualised relapse rate*, ARR) vähenes sõltumata varasemate ägenemiste arvust, algsest EDSS-i skoorist, varasemast immunosuppressantide kasutamisest või enne natalizumabiga alustamist kasutatud haigust modifitseerivate ravimite arvust. 15 aastat kestnud järelkontrolli perioodil oli üldrühmas ARR 0,17 (95% CI: 0,17; 0,18). Natalizumabiga ravitud patsientidel olid keskmised EDSS-i skoorid ravi algusest (3,5; standardhälve = 1,61) kuni 15. aastani (3,4; standardhälve = 1,97) sarnased.

Kokku 5635 patsienti olid enne natalizumabiga alustamist saanud muud haigust modifitseerivat ravimit. Patsientidel, kes viidi üle beetainterferoonilt, glatirameeratsetaadilt või fingolimoodilt, olid efektiivsustulemused sarnased natalizumabiga ravitud üldrühmaga.

Lapsed

Natalizumabiga ravitud 621 SM-iga laste (mediaanne vanus 17 aastat, vahemik 7...18 aastat, 91% vanuses ≥ 14 aastat) andmete põhjal koostati turuletulekujärgne metaanalüüs. Selles analüüsis vähenes patsientide piiratud alarühmal, kelle kohta olid kättesaadavad ravieelsed andmed (158 patsienti 621-st), ARR ravieelselt 1,466-lt (95% usaldusvahemik 1,337; 1,604) 0,110-ni (95% usaldusvahemik 0,094; 0,128).

Pikendatud annustamisintervall

USA JC-viiruse vastaste antikehade suhtes positiivsete intravenoosse manustamisega Tysabri patsientidega (andmebaas TOUCH Prescribing Program) läbi viidud eelnevalt määratletud retrospektiivses analüüsis võrreldi PML-i riski patsientidel, kes said ravi vastavalt viimase 18 kuu ekspositsiooni määratlusele kas heakskiidetud annustamisintervalliga või pikendatud annustamisintervalliga (*extended interval dosing*, EID, keskmine annustamisintervall ligikaudu 6 nädalat). Valdavale osale (85%) patsientidest, kellele annustati EID-d, oli heakskiidetud annust manustatud ≥ 1 aasta enne EID-le üleminekut. Analüüs näitas väiksemat PML-i riski EID ravi patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,06, riskitiheduste suhte 95% usaldusvahemik = 0,01...0,22). EID teel manustatud selle ravimi efektiivsus ei ole tõestatud ning seetõttu on EID kasu/riski suhe teadmata (vt lõik 4.4).

Efektiivsuse mudel on loodud patsientidel, kes lähevad pärast ≥ 1 -aastast selle ravimi intravenoosse manustamise heakskiidetud annustamist üle pikemale annustamisintervallile ja kellel ei esinenud üleminekule eelneval aastal retsidiivi. Praegune farmakokineetiline/farmakodünaamiline statistiline mudel ja simulatsioon viitavad võimalikule kõrgemale SM haiguse aktiivsuse riskile pikemale annustamisintervallile üle minevatel patsientidel, kelle annustamisintervall on ≥ 7 nädalat. Antud leidude kinnitamiseks pole lõpetatud ühtegi prospektiivset kliinilist uuringut.

Subkutaanse annustamisviisi pikema annustamisintervalli kohta ei ole saadaval ohutuse ega efektiivsuse uuringuid.

Kliiniline uuring REFINE (subkutaanne manustamine, varem natalizumabiga [intravenoosse infusioonina] vähemalt 12 kuud ravitud populatsioon)

Subkutaanset manustamist hinnati randomiseeritud pimendatud paralleelrühmadega teise faasi uuringus (REFINE), milles hinnati ohutust, talutavust ja efektiivsust erinevate natalizumabi annustamisskeemide korral (300 mg intravenoosselt iga 4 nädala järel, 300 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel, 300 mg intravenoosselt iga 12 nädala järel, 300 mg subkutaanselt iga 12 nädala järel, 150 mg intravenoosselt iga 12 nädala järel ja 150 mg subkutaanselt iga 12 nädala järel) retsidiiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*iga täiskasvanud patsientidel ($n = 290$) 60 nädalase uuringu vältel. Uuritavad olid saanud natalizumabi vähemalt 12 kuu vältel ja olid retsidiivivabad 12 kuud enne randomiseerimist. Selle uuringu esmane eesmärk oli uurida mitme natalizumabi raviskeemi toimeid haiguse aktiivsusele ja ohutusele RRSM-iga uuringus osalejatel. Uuringu esmane lõpptulem oli kollete kombineeritud unikaalsete aktiivsuste kumulatiivne arv (cumulative number of combined unique active, CUA) MRT-uuringul (uute Gd⁺ kollete arv ajus MRT-uuringul ja uute või värskest suurenenud T2 hüperintensiivsete kollete arv, mida ei seostada Gd⁺ T1 kaalutud uuringutel). Keskmine CUA 300 mg subkutaanse manustamise korral iga 4 nädala järel oli madal (0,02) ja võrreldav 300 mg manustamisega intravenoosselt iga 4 nädala järel (0,23). CUA kõikides iga 12 nädala järel ravi saanute gruppides oli kõrgem kui kõikides iga 4 nädala järel ravimit saanute gruppides, mille tõttu kõikides iga 12 nädala järel ravimit saanute gruppides lõpetati uuring ennetähtaegselt. Selle uuringu uurimusliku iseloomu tõttu formaalselt efektiivsust ei võrreldud.

Kliiniline uuring DELIVER (subkutaanne manustamine, natalizumabiga varem ravimata populatsioon)

Natalizumabi subkutaanse manustamise efektiivsust ja ohutust hinnati esimese faasi randomiseeritud avatud varieeruvate annustega natalizumabi suhtes naiivsete SM patsientide seas (DELIVER).

Subkutaanse manustamise uuringusse kaasati 12 RRSM patsienti ja 14 uuritavat sekundaarse progresseeruva SM-iga. Uuringu esmane eesmärk oli võrrelda natalizumabi ühekordsete subkutaansete ja intramuskulaarsete 300 mg annuste farmakokineetikat ja farmakodünaamikat natalizumabi 300 mg annuste intravenoosse infusiooniga hulgiskleroosiga patsientidel. Teised eesmärgid olid uurida natalizumabi korduvate subkutaansete ja intramuskulaarsete annuste ohutust, talutavust ja immunogeensust. Uuringu lõpptulem sisaldas uute Gd+ kollete arvu aju 32. nädalal MRT-uuringul võrreldes baastasemega. Mitte ühelgi natalizumabiga ravitud uuritaval ei olnud ühtegi uut Gd+ kollet võrreldes baastasemega sõltumata nende haigusstaadiumist (RRSM või sekundaarne progresseeruv SM), määratud manustamisviisist või Gd+ kollete olemasolust baastasemel. RRMS-iga ja sekundaarse progresseeruva hulgiskleroosiga populatsioonides kokku tekkisid retsidiivid 2 patsiendil natalizumabi 300 mg subkutaanse ravimvormi rühmas võrreldes 3 patsiendiga natalizumabi 300 mg intravenoosse infusiooni rühmas. Efektiivsuse andmete tähendust omavaid võrdlusi rühmade vahel takistavad valimite väiksus ja patsientidevaheline ja-patsientide individuaalne varieerumine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Natalizumabi farmakokineetikat pärast subkutaanset manustamist hinnati kahes uuringus. DELIVER oli esimese faasi randomiseeritud avatud varieeruvate annustega uuring subkutaanse ja intramuskulaarse natalizumabi farmakokineetika hindamiseks SM-iga uuritavatel (RRSM või sekundaarne progresseeruv) ($n = 76$). (REFINE-uuringu kirjeldust vt lõigust 5.1.)

Populatsiooni ajakohastatud farmakokineetiline analüüs koosnes 11 uuringust (viidud läbi subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud natalizumabiga) ja farmakokineetilistest andmeseeriatest mõõdetuna valdkonna standarditele vastavalt. See hõlmas üle 1286 patsiendi, kes said ravimi annuseid vahemikus 1 kuni 6 mg/kg ja fikseeritud annuseid 150/300 mg.

Imendumine

Imendumist süstekohast subkutaanse süsti järgselt vereringesse iseloomustati esmase imendumisega 3-tunnise viivitusega imendumisemudeliga. Kaasmuutujaid ei tuvastatud.

Natalizumabi biosaadavus pärast subkutaanset süsti oli vastavalt populatsiooni ajakohastatud farmakokineetilisele analüüsile hinnanguliselt 84%. Pärast 300 mg natalizumabi subkutaanset manustamist saavutati maksimaalsed väärtused ($C_{\max}$) ligikaudu 1 nädala pärast ($t_{\max}$: 5,8 päeva, vahemikus 2 kuni 7,9 päeva).

RRMS-iga osalejate keskmine $C_{\max}$ oli 35,44 µg/ml (vahemikus 22,0 kuni 47,8 µg/ml), mis moodustas 33% pärast i.v. manustamist saavutatud maksimaalsetest väärtustest.

Iga 4 nädala järel manustatud 300 mg annused tõid kaasa iga 4 nädala järel 300 mg intravenoosse manustamisega sarnased kontsentratsioonid (C_{trough}). Prognoositav aeg stabiilse oleku saavutamiseni oli ligikaudu 24 nädalat. Nii intravenoosse kui ka subkutaanse natalizumabi annustamine (iga 4 nädala järel) andsid tulemuseks sarnased C_{trough} kontsentratsiooni väärtused ja võrreldava $\alpha\beta 1$ integriini seondumise.

Jaotumine

Intravenoosne ja subkutaanne manustamisviis olid sarnaste jaotuse farmakokineetiliste parameetritega (CL , V_{ss} ja $t_{1/2}$) ja sarnaste kaasuvate muutujatega, mis on kirjeldatud populatsiooni ajakohastatud farmakokineetika analüüsis.

Tasakaaluseisundi jaotusruumala mediaan oli 5,58 l (5,27...5,92 l, 95% usaldusvahemik).

Eritumine

Populatsiooni hinnanguline lineaarse kliirensi mediaan oli 6,21 ml/h (5,60...6,70 ml/h, 95% usaldusvahemik) ja hinnanguline poolväärtusaja mediaan oli 26,8 päeva. Poolväärtusaja 95. protsentiili vahemik on 11,6 kuni 46,2 päeva.

1268 patsiendi populatsiooni analüüsis uuriti valitud muutujate, sh kehakaalu, vanuse, soo, natalizumabivastaste antikehade olemasolu ja ravimvormi mõju farmakokineetikale. Leiti, et natalizumabi jaotumist mõjutavad ainult kehakaal, natalizumabivastaste antikehade olemasolu ning uuringu 2. faasis kasutatud ravimvorm. Natalizumabi kliirens suurenes kehakaaluga võrreldes proportsionaalsest väiksemal määral, näiteks kehakaalu muutudes $\pm 43\%$ võrra muutus kliirens vaid -38% kuni 36% . Püsivate natalizumabivastaste antikehade olemasolu suurendas natalizumabi kliirensit ligikaudu 2,54 korda, mis on vastavuses vähenenud natalizumabi kontsentratsiooniga seerumis patsientidel, kes on pidevalt antikehade suhtes positiivsed.

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 vere valgeliblede 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 kasvajakarude kasvu.

Natalizumabil ei ilmnenud klastogeenset ega mutageenset toimet vaatlustes Ames'i või inimese kromosomaalsete aberratsioonide testides. Natalizumabil ei olnud *in vitro* testides toimet $\alpha 4$ -integrini-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 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 ilmnesid 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 (E 433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Süstleid võib hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 24 tundi, kaasa arvatud manustamiseks toatemperatuurini soojenemisele kuluv aeg. Süstlid võib panna tagasi külmkappi ning neid võib kasutada kuni etiketile ja karbile märgitud kõlblikkusaja lõpuni. Karbile tuleb märkida pakendi külmkapist väljavõtmise kuupäev ja kellaaeg. Kui süstlid on olnud külmkapist väljas kauem kui 24 tundi, tuleb need ära visata. Süstlite soojendamiseks ei tohi kasutada välist soojusallikat (nt sooja vett).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga süstel koosneb klaasist valmistatud süstlist (I tüüpi klaas), millel on kummikork ja termoplastist jäik nõelakate. Süstel sisaldab 1 ml lahust. Süstlile on kinnitatud 27 G nõel. Igal süstlil on nõelakaitse süsteem, mis aktiveerub automaatselt kui kolb on täielikult alla vajutatud.

Karbis on kaks süstlit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/346/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. juuni 2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. aprill 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Biogen MA Inc.
5000 Davis Drive
Morrisville
North Carolina 27560
Ameerika Ühendriigid

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Taani

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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 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.

Koolitusprogrammi eesmärk on tervishoiutöötajate ja patsientide/hooldajate teavitamine PML-i tekke võimalusest ja riskifaktoritest. Lisaks selle diagnoosimisest, ravist ning võimalike tagajärgede tuvastamisest ja haldamisest.

MLH peab tagama, et kõik liikmesriigid, kus Tysabri't turustatakse, kõik Tysabri't välja kirjutavad arstid ja ravimiga kokku puutuvad patsiendid/hooldajad oleksid varustatud allpool loetletud teabematerjalidega. Enne programmi rakendamist peab MLH riikliku pädeva asutusega kokku leppima teabematerjalide sisus ja formaadis, sealhulgas sidevahendid, levitamisviisid ja kõik muud programmi aspektid.

- Teabematerjalid tervishoiutöötajatele:
 - ravimi omaduste kokkuvõte;
 - arstidele suunatud teave ja ravijuhis;
 - tervishoiutöötajatele, kes manustavad Tysabri't subkutaanselt väljaspool kliinilisi tingimusi:
 - manustamiseelne kontroll-leht,
 - tervishoiutöötaja teabematerjal.
- Patsiendi teabematerjalide komplekt:
 - pakendi infoleht;
 - patsiendi hoiatuskaart;
 - ravi alustamise ja jätkamise vorm;
 - ravi lõpetamise vorm;
 - manustamiseelne kontroll-leht Tysabri't subkutaanselt manustavatele patsientidele ja hooldajatele.

Need teabematerjalid peavad sisaldama järgnevat.

Arstidele suunatud teave ja ravijuhis

- Taustteave, et Tysabri kasutamisega võivad kaasneda atüüpilised/oportunistlikud infektsioonid, eelkõige PML, sh detailne kirjeldus andmete kohta (sh **epidemioloogia, etioloogia ja patoloogia**), mis seonduvad PML-i tekkega Tysabri'ga ravitud patsientidel.
- Teave Tysabri-raviga seonduvate PML-i **riskifaktorite tuvastamise** kohta, sh PML-i riski hinnangu algoritmi kohta, mis summeerib PML-i tekkeriski John Cunninghami viiruse (JCV) vastaste antikehade staatuse põhjal, enne immunosupressantide kasutamist ja ravi kestel (raviaasta järgi) ning stratifitseerib antud riski indeksina, kui see on kohaldatav.
- Teave **annustamise intervalli pikendamise kohta PML-i riski leevendamiseks**, sh meeldetuletus heakskiidetud annustamise graafiku kohta. PML-i riski vähenemise andmed põhinevad intravenoosse manustamise andmetel. Iga 6 nädala järel subkutaanse manustamise kohta kliinilised ohutus- ja efektiivsusandmed puuduvad.

- **Jälgimiskriteeriumid** MRT ja anti-JCV antikehade määramiseks vastavalt PML-i riskile, sh soovitatavad testimissagedused, protokollid ja tulemuste tõlgendamised.
- Teave **PML-i diagnoosimise** kohta, sh põhimõtted, kliiniline hinnang (sh MRT-uuring ja laboratoorne testimine) ja PML-i eristamine SM-ist.
- **Tegevussoovitused** võimaliku PML-i korral, sh PLEX-ravi efektiivsuskaalutlused ja kaasneva IRIS-e ravi.
- Detailne PML-i **prognoos**, sh teave asümptomaatilise PML-i paranenud prognoosi kohta.
- Meeldetuletus, et vaatamata PML-i riskitegurite olemasolule või puudumisele tuleb kõigi patsientide suhtes jääda kõrgendatud kliinilisele valvsusele PML-i suhtes ravi ajal ja kuni 6 kuud **pärast ravi lõpetamist**.
- Avaldus, et kõik PML-i kirjeldavad andmed põhinevad intravenoosse manustamise uuringutest. Lähtuvalt sarnastest farmakodünaamilistest profiilidest eeldatakse, et sarnane risk ja riskifaktorid kehtivad ta teiste manustamisviiside korral.
- Meeldetuletus vajaduse kohta patsiendiga arutada Tysabri'ga ravi kasu/riskide suhet ja vajadust edastada patsiendile patsiendi teabekomplekt.
- Meeldetuletus, et raviva eriarsti kohustus on teha kindlaks patsiendi sobivus Tysabri regulaarseks subkutaanseks manustamiseks väljaspool kliinilisi tingimusi ning tagada asjakohane jälgimine PML-i suhtes (sh riskitegurid ja MRT-uuringud).
- Teade, et Tysabri subkutaanne manustamine väljaspool kliinilisi tingimusi ei asenda vajadust hoida regulaarset kontakti patsiendi raviva eriarstiga, kes teda kliiniliselt jälgib.

Manustamiseelne kontroll-leht

- Manustamiseelne kontroll-leht on kavandatud PML-i riskitegurite ning varajaste nähtude ja sümptomite tuvastamise abivahendiks ravimit manustavale tervishoiutöötajale ja patsiendile/hooldajale.
- Manustamiseelset kontroll-lehte peavad kasutama nii väljaspool kliinilisi tingimusi Tysabri't subkutaanselt manustavad tervishoiutöötajad kui ka Tysabri't subkutaanselt manustavad patsiendid ja hooldajad ning see tuleb üle vaadata iga kord enne subkutaanse Tysabri manustamist.
- Juhend, kuidas patsiendi/hooldaja vastuste järgi kontroll-lehe küsimustele otsustada, kas on vaja konsulteerida ravi eest vastutava eriarstiga, kelle kohustus on hinnata Tysabri manustamise sobivust ja ajastust juhul, kui kahtlustatakse PML-i nähtusid, sümptomeid või uusi riskitegureid.
- Teade, et see kontroll-leht ei ole ette nähtud kasutamiseks patsiendi raviva eriarsti konsultatsiooni asemel.

Tervishoiutöötaja teabematerjal

- Taustteave PML-i kohta, mis võimaldab tervishoiutöötajatel paremini mõista ja kasutada manustamiseelset kontroll-lehte.
- Teave, mis puudutab Tysabri'ga seotud PML-i **riskitegurite tuvastamist**, sealhulgas andmed PML-i riski hindamise algoritmi kohta, mis võtab PML-i riski kokku riskitegurite kaupa (John Cunninghami viiruse [JCV] vastaste antikehade staatus, varasem immunosuppressantide kasutamine ja ravi kestus [raviaastates]), ning kui see on asjakohane, siis riski stratifitseerimine indeksi väärtuse järgi.
- Meeldetuletus, et olenemata PML-i riskitegurite olemasolust või puudumisest on kõigi patsientide puhul, keda ravitakse Tysabri'ga, ning 6 kuud **pärast ravi lõppu** vajalik teravdatud kliiniline tähelepanu PML-i suhtes.
- Üksikasjad PML-i kliinilise hindamise kohta, sealhulgas kliinilised tunnused, mis võivad aidata SM-i koldeid PML-ist eristada.
- Teade, et kõik olemasolevad PML-i riski iseloomustavad andmed on saadud seoses intravenoosse manustamisega. Farmakodünaamika profiilide sarnasust arvestades on PML-i risk ja riskitegurid teiste manustamisteede puhul eeldatavasti samad.
- Meeldetuletus, et patsiendile tuleb anda patsiendi hoiatuskaart ja et kaardi saab tellida Biogeni kohalikust tütarettevõttest.
- Meeldetuletus, et raviva eriarsti kohustus on teha kindlaks patsiendi sobivus Tysabri regulaarseks subkutaanseks manustamiseks väljaspool kliinilisi tingimusi ning tagada asjakohane jälgimine PML-i suhtes (sh riskitegurid ja MRT-uuringud).
- Teade, et Tysabri subkutaanne manustamine väljaspool kliinilisi tingimusi ei asenda vajadust hoida regulaarset kontakti patsiendi raviva eriarstiga, kes teda kliiniliselt jälgib.

Patsiendi hoiatuskaart

- Meeldetuletus näidata kaarti kõikidele arstidele ja/või hooldajatele, kes on seotud patsiendi raviga, ja hoida hoiatuskaarti endaga kaasas kuni 6 kuud pärast Tysabri viimase annuse saamist.
- Meeldetuletus lugeda hoolikalt pakendi infolehte enne Tysabri'ga ravi alustamist ja mitte alustada ravi Tysabri'ga, kui patsiendil esineb tõsiseid immuunsüsteemi probleeme.
- Meeldetuletus mitte võtta teisi SM-i pikaajalisi ravimeid sel ajal, kui saadakse ravi Tysabri'ga.
- PML-i kirjeldus, võimalikud sümptomid ja PML-i ravi.
- Meeldetuletus, keda teavitada kõrvaltoimetest.
- Patsiendi ja raviarsti andmed ning Tysabri'ga ravi alustamise kuupäev.
- Meeldetuletus Tysabri't subkutaanselt ise manustavale patsiendile ja manustavale hooldajale, et enne iga subkutaanse Tysabri annuse manustamist tuleb üle vaadata manustamiseelne kontroll-leht. Kui märgatakse ükskõik millist PML-i sümptomit, ei tohi subkutaanset Tysabri't manustada ja sellest tuleb viivitamata teada anda ravi määranud arstile.

Ravi alustamise ja jätkamise vormid

- Teave PML-i ja IRIS-e kohta, sealhulgas PML-i tekkeriski kohta Tysabri'ga ravi ajal, stratifitseeritult olenevalt eelnevast ravist immunosuppressantidega ja JCV infektsioonist.
- Kinnitus, et arst on arutanud patsiendiga PML-iga seotud riske ning IRIS-e tekkimise riski, kui ravi PML-i kahtluse korral katkestatakse ja kinnitus, et patsient saab aru PML-i tekkimisega kaasnevatest riskidest ning et talle on antud koopia sellest vormist ja patsiendi hoiatuskaart.
- Patsiendi andmed ja ravi määraja nimi.
- Ravi jätkamise vorm peab sisaldama ravi alustamise vormil sisalduvaid andmeid ning lisaks märkust, et PML-i tekkimise risk suureneb ravi kestuse pikenedes ning et ravi kestusega kauem kui 24 kuud kaasneb täiendav risk.

Ravi lõpetamise vorm

- Teavitage patsienti, et PML-ist on teatatud kuni 6 kuud pärast Tysabri'ga ravi lõpetamist ja seetõttu on vajalik hoiatuskaardi kaasaskandmine ka pärast ravi katkestamist.
- PML-i sümptomite meeldetuletus ja millal võib olla põhjendatud MRT uuring.
- Kõrvaltoimetest teavitamine.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TYSABRI 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
natalizumab

2. TOIMEAINE 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 (E 433) ja süstevesi.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentraat
1 x 15 ml viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. 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 Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/346/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

TYSABRI 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
natalizumab
i.v.

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

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tysabri 150 mg süstelahus süstlis
natalizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga süstel sisaldab 150 mg natalizumabi 1 ml lahuses

3. ABIAINED

Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat, kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 80 (E 433) ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse kontsentraat
2 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada kahte 150 mg süstalt.
Täisannus = 300 mg



8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Süstleid võib hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kokku kuni 24 tundi.

Märkige üles kokku külmkapist väljas hoitud aeg.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/346/002

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Tysabri 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI ALUS

1. MUU

Kasutage kahte 150 mg süstlit

Täisannus = 300 mg

Eemaldatavale osale lisatav tekst:

2 x Tysabri 150 mg SC

Lot

EXP

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

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tysabri 150 mg süstelahus
natalizumab
s.c

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tysabri 300 mg infusioonilahuse kontsentraat natalizumab

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

Koos selle infolehega antakse teile patsiendi hoiatuskaart. Sellel on toodud oluline ohutusteave, millest peate olema teadlik enne ja Tysabri'ga ravi 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 selle ravimi 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't kasutatakse *sclerosis multiplex*'i (SM) raviks täiskasvanutel. See sisaldab aktiivset toimeainet natalizumab. Seda toimeainet nimetatakse monoklonaalseks antikehaks.

SM põhjustab ajus põletikuprotsessi, mis kahjustab närvirakke. See põletik tekib, kui vere valgelibled satuvad peaajju ja seljaajju. See ravim takistab põletikku põhjustavate rakkude minekut ajju, mis vähendab SM-i põhjustatud närvikahjustusi.

Sclerosis multiplex'i sümptomid

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

Need võivad hõlmata järgmist: 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).

Kuidas Tysabri võib aidata?

Uuringutes aeglustas see ravim SM-i puuet tekitavat toimet kaks korda ja vähendas SM-i ägenemisi ligikaudu kahe kolmandiku võrra. Kui te saate seda ravimit, ei pruugi te seisundi paranemist täheldada, kuid sellele vaatamata ravi toimib, sest teie haigus ei süvene.

2. Mida on vaja teada enne Tysabri kasutamist

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

Teile ei tohi anda Tysabri't

- Kui olete natalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- Kui teil on diagnoositud **progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)**. PML on harv ajuinfektsioon.
- Kui teil on tõsine probleem **immuunsüsteemiga**. See võib olla seoses haigustega (nagu HIV) või mõnede ravimitega, mida võtate hetkel või olete võtnud varem (vt allpool).
- Kui võtate **immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid**, sealhulgas mõningaid SM-i raviks kasutatavaid ravimeid. Neid ravimeid ei tohi koos Tysabri'ga kasutada.
- Kui teil on **vähktõbi** (v.a nahavähi tüüp, mida nimetatakse basaarakuliseks kartsinoomiks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Konsulteerige oma arstiga, kas Tysabri on teile kõige sobilikum ravi. Tehke seda enne Tysabri'ga ravi alustamist ja üle kahe aasta möödumisel ravi algusest.

Võimalik ajuinfektsioon (PML)

Seda ravi saanud patsientidel on esinenud (vähem kui 1 juhul 100-st) harvaesinevat ajuinfektsiooni, mille nimi on PML – progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia. PML võib põhjustada raske puude teket või lõppeda surmaga.

- Enne ravi alustamist teeb arst **kõikidele patsientidele JC-viirusnakkuse vereanalüüsid**. JC-viirus on levinud viirus, mis tavapäraselt ei tee teid haigeks. Samas on PML-i seotud JC-viiruse hulga suurenemisega ajus. Selle viiruse koguse suurenemise põhjused mõningatel patsientidel Tysabri'ga ravi ajal ei ole selged. Enne ravi ja ravi ajal kontrollib arst teie verd JC-viiruse vastaste antikehade suhtes. Need antikehad näitavad, kas te olete JC-viirusega nakatunud.
- Arst korraldab **magnetresonantstomograafia (MRT) uuringu**, mida ravi ajal korratakse PML-i välistamiseks.
- **PML-i sümptomid** võivad sarnaneda SM-i ägenemisele (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). PML võib tekkida kuni 6 kuud pärast Tysabri'ga ravi lõpetamist.

Võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga, kui teie meelest on teie SM haigusseisund halvenenud või märkate endal uusi haigusnähte Tysabri'ga ravi käigus või kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

- **Rääkige oma partneri ja hooldajatega** võimalikest tähelepanu vajavatest nähtudest (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Teil võivad tekkida haigusnähtud, mida endal on raske märgata, näiteks meeleolu- või käitumismuutused, mäluhäired, kõne- ja suhtlemisraskused. Nende sümptomite tekkimisel **võite vajada lisauuringuid**. Peaksite olema tähelepanelik sümptomite suhtes, mis võivad tekkida kuni 6 kuu jooksul pärast Tysabri'ga ravi lõpetamist.
- Hoidke arsti antud hoiatuskaart kindlasti alles. See sisaldab seda teavet. Näidake seda oma partnerile või hooldajatele.

Kolm aspekti võivad tõsta teie PML-i riski Tysabri'ga ravi korral. Kui teil on kaks või rohkem nendest riskifaktoritest, tõuseb risk veelgi.

- **Kui teie veres on JC-viiruse antikehi.** Need viitavad viiruse olemasolule teie kehas. Teid testitakse enne Tysabri'ga ravi ja ravi ajal.
- Tysabri **ravi kestuse pikenedes** – eriti kui teid on ravitud kauem kui kaks aastat.
- Kui **olete varem saanud ravimit, mis kuulub immunosupressantide hulka.** Need ravimid vähendavad teie immuunsüsteemi aktiivsust.

JC viirus põhjustab ka **seisundit**, mida nimetatakse JC-viiruse GCN-iks (JC-viiruse graanulrakuline neuronopaatia), mis on esinenud Tysabri'ga ravitud patsientidel. JC-viiruse GCN-i sümptomid on sarnased PML-ile.

Väiksema PML-i riskiga patsientide puhul võib arst järgmistel juhtudel vereanalüüsi regulaarselt korrata kontrollimaks:

- et teie veres ei oleks ikka JC-viiruse vastaseid antikehi;
- kui teid on ravitud kauem kui 2 aastat ning et JC-viiruse vastaste antikehade tase teie veres on madalam.

Kui keegi haigestub PML-i

PML on ravitav ja Tysabri'ga ravi peatatakse. Mõningatel juhtudel tekib Tysabri kehast eemaldumisel reaktsioon. Selle reaktsiooni (tuntud kui IRIS, immuunsuse taastumise põletikuline sündroom) tekkimise tagajärjel võib teie seisund, sealhulgas ajufunktsioon halveneda.

Olge valvas teiste infektsioonide suhtes

Mõned teised nakkused peale PML-i võivad olla tõsised. Neid võivad põhjustada viirused, bakterid, seened ja teised tekitajad.

Teatage oma arstile või õele kohe, kui te kahtlustate endal infektsiooni (vt ka lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*).

Muutused vereliistakutes

Natalizumab võib vähendada hüübimise eest vastutavate vereliistakute arvu veres. Selle tulemusel võib tekkida seisund, mida nimetatakse trombotsütopeeniaks (vt lõik 4), kus teie veri ei pruugi verejooksu peatamiseks piisavalt kiiresti hüübida. See võib põhjustada verevalumeid ja muid tõsisemaid probleeme, nagu suur verejooks. Peaksite viivitamatult oma arstiga rääkima, kui teil esineb seletamatuid verevalumeid, punaseid või lillasid laike nahal (nn täppverevalumid), verejookse naha sisselõigetest, mis ei peatu ega vähene, pikaajalisi verejookse igemetest või ninast, verd uriinis või väljaheites või verevalumeid silmavalgetes.

Lapsed ja alaealised

Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Tysabri

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

- Te **ei tohi** kasutada seda ravimit, kui teid ravitakse praegu muude **immuunsüsteemi** mõjutavate ravimitega, sh teatud teiste SM-i ravimitega.
- Võib juhtuda, et te ei saa seda ravimit kasutada, kui **olete** varem kasutanud teie immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

- **Ärge kasutage seda ravimit** raseduse ajal enne, kui olete seda arstiga arutanud. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui rasestute, kahtlustate endal rasedust või planeerite rasestuda.
- **Ärge imetage last Tysabri kasutamise ajal.** Teie arst aitab otsustada, kas peaksite lõpetama rinnaga toitmise või lõpetama ravi.

Kui te olete rase, imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie arst võtab kaalumisel arvesse ohtu lapsele ja kasu emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pearinglus on väga sage kõrvaltoime. Kui see teid mõjutab, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Tysabri sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 3 mg polüsorbaat 80 ühes viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Tysabri sisaldab naatriumi

Iga selle ravimi viaal sisaldab 2,3 mmol (ehk 52 mg) naatriumi. Pärast kasutamiseks lahjendamist sisaldab ravim 17,7 mmol (ehk 406 mg) naatriumi ühes annuses. Sellega tuleb arvestada, kui olete kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil.

3. Kuidas Tysabri't kasutada

Tysabri intravenooset lahust manustab teile SM-i ravis kogenud arst. Teie arst võib teid SM-i muult ravimilt otse Tysabri'le üle viia, kui teil puuduvad nähud, mis viitavad varasema ravi poolt põhjustatud probleemidele.

- Teie arst tellib teile **vereanalüüsi**, et uurida JC-viiruse vastaseid antikehasid ja muid võimalikke probleeme.
- Teie arst korraldab **MRT-uuringu**, mida ravi käigus korratakse.
- **Mõnedelt SM-i ravimitelt üleminekul** võib arst soovitada oodata teatav aeg, mille jooksul suurem osa eelmisest ravimist jõuab teie kehast väljuda.
- Soovitav annus täiskasvanutele on 300 mg üks kord iga nelja nädala järel.
- Tysabri tuleb enne manustamist lahjendada. See manustatakse veeni (veenisisese tilkinfusioonina), tavaliselt kasutatakse käeveen. See võtab aega ligikaudu üks tund.
- Teave meditsiinipersonalile ravimi valmistamise ja manustamise kohta on toodud selle infolehe lõpus.

Kui lõpetate Tysabri kasutamise

Oluline on manustada Tysabri't regulaarselt, eriti ravi esimese paari kuu vältel. Oluline on jätkata ravimi kasutamist senikaua, kuni teie ja teie arst usute, et saate sellest kasu. Suurema tõenäosusega tekkis allergiline reaktsioon patsientidel, kes taasalusid ravi, kui olid saanud ühe või kaks annust Tysabri't ning seejärel ravi katkestati kolmeks kuuks või rohkem.

Allergilised reaktsioonid

Mõnel patsiendil on tekkinud selle ravimi suhtes allergiline reaktsioon. Teie arst võib jälgida teid allergiliste reaktsioonide suhtes infusiooni ajal ja ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Vt ka lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*.

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.

Kas Tysabri toimib alati?

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

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

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.

Ajuinfektsiooni sümptomid

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

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

Teiste tõsiste infektsioonide sümptomid

- ebaselge põhjusega palavik
- raske kõhulahtisus
- hingeldus
- pikaajaline pearinglus
- peavalu
- kehakaalu langus
- loidus
- nägemise halvenemine
- silma(de) valu või punetus

Allergiaga seotud sümptomid

- 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)

Need esinevad tõenäoliselt infusiooni ajal või kohe pärast infusiooni.

Võimalikke maksakahjustuse sümptomeid

- naha või silmavalgete kollasus
- uriini ebatavaline tumenemine
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis

Võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, kui kahtlustate eelpoolnimetatud kõrvaltoimeid või kui kahtlustatel endal infektsiooni. **Näidake oma patsiendi** hoiatuskaarti ennast ravivale arstile või meditsiiniõele, mitte ainult oma neuroloogile.

Teised kõrvaltoimed

Väga sagedad (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 10-st)

- kuseteede infektsioon
- kurguvalu ja nohu või ninakinnisus
- peavalu
- pearinglus
- halb enesetunne (*iiveldus*)
- liigesevalu
- väsimus
- pearinglus, halb enesetunne (*iiveldus*), sügelemine ja külmavärinad vahetult pärast infusiooni

Sagedased (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- aneemia (vere punaliblede hulga vähenemine, mis võib muuta teie naha kahvatuks ja põhjustada õhupuudust või jõuetust)
- allergia (*ülitundlikkus*)
- külmavärinad
- sügelev lööve (*nõgestõbi*)
- halb enesetunne (*oksendamine*)
- palavik
- hingamisraskused (*düspnoe*)
- näo ja keha punetus (*õhetus*)
- herpesinfektsioonid
- ebamugavustunne infusioonikohas. Esineda võivad verevalumid, punetus, valu, sügelemine või paistetus

Aeg-ajalt esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- raske allergia (*anafülaktiline reaktsioon*)
- progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)
- põletikuline reaktsioon pärast ravimi kasutamise lõpetamist
- näo paistetus
- vere valgeliblede arvu suurenemine (eosinofiilia)
- vereliistakute arvu vähenemine
- kergesti tekkivad verevalumid (purpur)

Harva esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- silma herpesinfektsioon
- raske aneemia (vere punaliblede hulga vähenemine, mis võib muuta teie naha kahvatuks ja põhjustada õhupuudust või jõuetust)
- raske nahaalune paistetus
- kõrged bilirubiini väärtused veres (hüperbilirubineemia), mis võib põhjustada näiteks silmade ja naha kollasust, palavikku ja väsimustunnet

Teadmata sagedusega (sagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete põhjal hinnata)

- ebatavalised infektsioonid (nn *oportunistlikud infektsioonid*)
- maksakahjustus

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

Sama teave sisaldub patsiendi hoiatuskaardil, mille saate oma arstilt.

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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.

Avamata viaal:

Hoida külmkapis.

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 24 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.

Teised koostisosad on:

Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat

Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat

Naatriumkloriid (vt lõik 2 „Tysabri sisaldab naatriumi“)

Polüsorbaat 80 (E 433)

Süstevesi

Kuidas Tysabri välja näeb ja pakendi sisu

Tysabri on selge, värvitu kuni kergelt hägune vedelik.

Igas karbis on üks klaasist viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9880

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://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 ravimit valmistades aseptilist tehnikat. Eemaldage viaalilt eemaldatav kate. Sisestage süstlanõel viaali läbi kummikorgi keskosa ja võtke 15 ml infusioonilahuse kontsentraati.
3. Lisage 15 ml infusioonilahuse kontsentraati 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele. Pöörake 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 24 tunni jooksul pärast lahjendust. Kui lahjendatud ravimit hoitakse temperatuuril 2 °C...8 °C (mitte lasta külmuda), tuleb lahusel enne infusiooni lasta soojeneda ruumitemperatuurile.
7. Lahjendatud lahus tuleb manustada veenisiseses 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. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi (Tysabri) ja partii number selgelt dokumenteerida.
11. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tysabri 150 mg süstelahus süstlis natalizumab

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

Koos selle infolehega antakse teile patsiendi hoiatuskaart ja kui manustate ravimit ise või hooldaja poolt manustamise korral ka manustamiseelne kontroll-leht. Neis on toodud oluline ohutusteave, millest peate olema teadlik enne ja Tysabri'ga ravi 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 selle ravimi annust, sest kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast ravi lõppu. Kui manustate ravimit ise või hooldaja poolt manustamise korral, vaadake enne iga annust üle manustamiseelne kontroll-leht.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähtud on sarnased.
- 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't kasutatakse *sclerosis multiplex*'i (SM) raviks täiskasvanutel. See sisaldab aktiivset toimeainet (natalizumab). Seda toimeainet nimetatakse monoklonaalseks antikehaks.

SM põhjustab ajus põletikuprotsessi, mis kahjustab närvirakke. See põletik tekib, kui vere valgelibled satuvad peaajju ja seljaajju. See ravim takistab põletikku põhjustavate rakkude minekut ajju, mis vähendab SM-i põhjustatud närvikahjustusi.

Sclerosis multiplex'i sümptomid

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

Need võivad hõlmata järgmist: 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).

Kuidas Tysabri võib aidata?

Uuringutes aeglustas see ravim SM-i puuet tekitavat toimet kaks korda ja vähendas SM-i ägenemisi ligikaudu kahe-kolmandiku võrra. Kui te saate seda ravimit, ei pruugi te seisundi paranemist täheldada, kuid sellele vaatamata ravi toimib, sest teie haigus ei süvene.

2. Mida on vaja teada enne Tysabri kasutamist

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

Teile ei tohi anda Tysabri't

- Kui olete natalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- Kui teil on diagnoositud **progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)**. PML on harv ajuinfektsioon.
- Kui teil on tõsine probleem **immuunsüsteemiga**. Näiteks seoses haigustega (nagu HIV) või mõnede ravimitega, mida võtate hetkel või olete võtnud varem, vt allpool.
- Kui võtate **immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid**, sealhulgas mõningaid SM-i raviks kasutatavaid ravimeid. Neid ravimeid ei tohi koos Tysabri'ga kasutada.
- Kui teil on **vähktõbi** (v.a nahavähi tüüp, mida nimetatakse basaarakuliseks kartsinoomiks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Konsulteerige oma arstiga, kas Tysabri on teile kõige sobilikum ravi. Tehke seda enne selle ravi alustamist ja üle kahe aasta möödumisel ravi algusest.

Dokumenteerimine

Ravimi jälgitavuse parandamiseks peab arst või apteeker teile antud ravimi nime ja partii numbri märkima teie terviselukku. Juhuks, kui teilt kunagi tulevikus selle kohta küsitakse, võite need andmed üles märkida ka enda jaoks.

Võimalik ajuinfektsioon (PML)

Seda ravi saanud patsientidel on esinenud (vähem kui 1 juhul 100-st) harvaesinevat ajuinfektsiooni, mille nimi on PML – progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia. PML võib põhjustada raske puude teket või lõppeda surmaga.

- Enne ravi alustamist teeb arst **kõikidele patsientidele JC-viirusnakkuse vereanalüüsid**. JC-viirus on levinud viirus, mis tavapäraselt ei tee teid haigeks. Samas on PML-i seotud JC-viiruse hulga suurenemisega ajus. Selle viiruse koguse suurenemise põhjused mõningatel patsientidel Tysabri'ga ravi ajal ei ole selged. Enne ravi ja ravi ajal kontrollib arst teie ved JC-viiruse vastaste antikehade suhtes. Need antikehad näitavad, kas te olete JC-viirusega nakatunud..
- Arst korraldab **magnetresonantstomograafia (MRT) uuringu**, mida ravi ajal korraldatakse PML-i välistamiseks.
- **PML-i sümptomid** võivad sarnaneda SM-i ägenemisele (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). PML võib tekkida kuni 6 kuud pärast Tysabri'ga ravi lõpetamist.

Võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga, kui teie meelest on teie SM-haigusseisund halvenenud või märkate endal uusi haigusnähte Tysabriga ravi käigus või kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

- **Rääkige oma partneri ja hooldajatega** võimalikest tähelepanu vajavatest nähtudest (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Teil võivad tekkida haigusnähtud, mida endal on raske märgata, näiteks meeleolu- või käitumismuutused, mäluhäired, kõne- ja suhtlemisraskused. Nende

sümptomite tekkimisel **võite vajada lisauuringuid**. Peaksite olema tähelepanelik sümptomite suhtes, mis võivad tekkida kuni 6 kuu jooksul pärast Tysabri'ga ravi lõpetamist.

- Hoidke arsti antud hoiatuskaart kindlasti alles. See sisaldab seda teavet. Näidake seda oma partnerile või hooldajatele.
- Kui manustate ravimit ise või seda manustab teile hooldaja, vaadake **enne iga annust** üle manustamiseelne kontroll-leht.

Kolm aspekti võivad tõsta teie PML-i riski Tysabri'ga ravi korral. Kui teil on kaks või rohkem nendest riskifaktoritest, tüuseb risk veelgi.

- **Kui teie veres on JC-viiruse antikehi.** Need viitavad viiruse olemasolule teie kehas. Teid testitakse enne Tysabri'ga ravi ja ravi ajal.
- Tysabri **ravi kestuse pikenedes** – eriti kui teid on ravitud kauem kui kaks aastat.
- Kui **olete varem saanud ravimit, mis kuulub immunosupressantide hulka**. Need ravimid vähendavad teie immuunsüsteemi aktiivsust.

JC-viirus põhjustab ka **seisundit**, mida nimetatakse JC-viiruse GCN-iks (JC-viiruse graanulrakuline neuronopaatia), mis on esinenud selle ravimiga ravitud patsientidel. JC-viiruse GCN-i sümptomid on sarnased PML-ile.

Väiksema PML-i riskiga patsientide puhul võib arst järgmistel juhtudel vereanalüüsi regulaarselt korrata kontrollimaks:

- et teie veres ei oleks ikka JC-viiruse vastaseid antikehi;
- kui teid on ravitud kauem kui 2 aastat ning et JC-viiruse vastaste antikehade tase teie veres on madalam.

Kui keegi haigestub PML-i

PML on ravitav ja Tysabri'ga ravi peatatakse. Mõningatel juhtudel tekib Tysabri kehast eemaldumisel reaktsioon. Selle reaktsiooni (tuntud kui IRIS, immuunsuse taastumise põletikuline sündroom) tekkimise tagajärjel võib teie seisund, sealhulgas ajufunktsioon halveneda.

Olge valvas teiste infektsioonide suhtes

Mõned teised nakkused peale PML-i võivad olla tõsised. Neid võivad põhjustada viirused, bakterid ja teised tekitajad.

Teatage oma arstile või õele kohe, kui te kahtlustate endal infektsiooni (vt ka lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*).

Muutused vereliistakutes

Natalizumab võib vähendada hüübimise eest vastutavate vereliistakute arvu veres. Selle tulemusel võib tekkida seisund, mida nimetatakse trombotsütopeeniaks (vt lõik 4), kus teie veri ei pruugi verejooksu peatamiseks piisavalt kiiresti hüübida. See võib põhjustada verevalumeid ja muid tõsisemaid probleeme, nagu suur verejooks. Peaksite viivitamatult oma arstiga rääkima, kui teil esineb seletamatuid verevalumeid, punaseid või lillasid laike nahal (nn täppverevalumid), verejookse naha sisselõigetest, mis ei peatu ega vähene, pikaajalisi verejookse igemetest või ninast, verd uriinis või väljaheites või verevalumeid silmavalgetes.

Lapsed ja alaealised

Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Tysabri

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

- Te **ei tohi** kasutada seda ravimit, kui teid ravitakse praegu muude **immuunsüsteemi** mõjutavate ravimitega, sh teatud teiste SM-i ravimitega.
- Võib juhtuda, et te ei saa seda ravimit kasutada, kui **olete** varem kasutanud teie immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

- **Ärge kasutage seda ravimit raseduse ajal**, kui te ei ole pidanud nõu oma arstiga. Teatage kindlasti kohe oma arstile, kui te rasestute, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.
- **Ärge imetage last Tysabri kasutamise ajal**. Teie arst aitab otsustada, kas peaksite lõpetama rinnaga toitmise või lõpetama ravi.

Kui te olete rase, imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie arst võtab kaalumisel arvesse ohtu lapsele ja kasu emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pearinglus on väga sage kõrvaltoime. Kui see teid mõjutab, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Tysabri sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 80 ühes süstlis, mis vastab 0,8 mg-le annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Tysabri sisaldab naatriumi

Käesolev ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 300 mg annuse kohta, selle tõttu on ravim sisuliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Tysabri't kasutada

Tysabri süsted määrab teile SM-i ravis kogenud arst. Teie arst võib teid SM-i muult ravimilt otse Tysabri'le üle viia, kui teil puuduvad nähud, mis viitavad varasema ravi poolt põhjustatud probleemidele.

- Teie arst tellib teile **vereanalüüsi**, et uurida JC-viiruse vastaseid antikehasid ja muid võimalikke probleeme.
- Teie arst korraldab **MRT-uuringu**, mida ravi käigus korratakse.
- **Mõnedelt SM-i ravimitelt üleminekul** võib arst soovitada oodata teatav aeg, mille jooksul suurem osa eelmisest ravimist jõuab teie kehast väljuda.
- Kui teie seisund võimaldab saada süste väljaspool haiglat (nt kodus), siis võib arst teiega seda võimalust arutada. Eeldusel, et vastate teatud kriteeriumitele, võib neid süste teile teha tervishoiutöötaja, võite ennast süstida ise või süstib teid hooldaja. **Teil on siiski vaja käia kliinikus või haiglas vastuvõttudel, sealhulgas regulaarseteks vereanalüüsideks ja MRT-uuringuteks.**
- Kui arst otsustab, et võite ennast ise süstida (või et teid võib süstida hooldaja), toimub esimese kahe annuse (kumbki kaks sütet) süstimine tervishoiutöötaja järelevalve all.
- Enne kui kasutate süstleid esimest korda, annab tervishoiutöötaja teile või teie hooldajale täpsed juhised ja näitab ette, kuidas ravimi süstimiseks valmistuda ja kuidas süstida.

- Kui arst otsustab, et võite ennast ise süstida või et teid võib süstida hooldaja, lugege **enne iga annust** kindlasti läbi PML-i sümptomite loetelu patsiendi hoiatuskaardil ja vaadake üle manustamiseelne kontroll-leht. Kui tekivad ükskõik millised sümptomid või kui need süvenevad, jätke annus manustamata ja võtke viivitamata ühendust oma arstiga.
- Soovitav annus täiskasvanutele on 300 mg üks kord iga nelja nädala järel.
- Iga annus manustatakse **kahe süstina** naha alla reiele, kõhtu (nabast vähemalt 6 sentimeetri kaugusele) või õlavarde (viimasesse ainult juhul, kui teid süstib tervishoiutöötaja või hooldaja). See võtab aega umbes 30 minutit.
- Teave ravimi valmistamise ja süstimise kohta on toodud selle infolehe lõpus.

Kui lõpetate Tysabri kasutamise

Oluline on manustada Tysabri't regulaarselt, eriti ravi esimese paari kuu vältel. Oluline on jätkata ravimi kasutamist senikaua, kuni teie ja teie arst usute, et saate sellest kasu. **Ärge lõpetage ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.** Suurema tõenäosusega tekkis allergiline reaktsioon patsientidel, kes taasalustasid ravi, kui olid saanud ühe või kaks annust Tysabri't ning seejärel ravi katkestati 3 kuuks või rohkem.

Allergilised reaktsioonid

Mõnel patsiendil on tekkinud selle ravimi suhtes allergiline reaktsioon. Teie arst võib jälgida teid allergiliste reaktsioonide suhtes süsti tegemise ajal ja ühe tunni jooksul pärast süsti tegemist. Kui manustate ravimit ise või seda manustab teile hooldaja ja teil tekib allergiline reaktsioon, katkestage süstimine ja otsige viivitamata arstiabi. Vt ka lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*.

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. Täisannuse saamiseks tuleb manustada kaks süstlit. Tähtis on, et manustatakse **mõlemad süstlid** ja et süstid tehakse ettenähtud manustamisskeemi järgi. Kui süstite ennast ise või teid süstib hooldaja ja teil on annus vahele jäänud või olete süstimiseks kasutanud ainult ühte süstlit, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Kas Tysabri toimib alati?

Mõnel Tysabri't kasutaval patsiendil võib aja jooksul organismi loomulik kaitsemehhanism takistada ravimi korralikku toimimist (organismis tekivad ravimi vastu antikehad). Teie arst saab selle ravimi toimimise üle otsustada vereanalüüsi abil ja võib vajadusel ravi lõpetada.

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

Subkutaanse lühend süstli etiketil on s.c.

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

Ajuinfektsiooni sümptomid

- muutused isiksuses ja käitumises, nagu segasus, deliirium või teadvusekaotus
- krampihood (tõmbused)

- peavalu
- iiveldus/oksendamine
- kaela kangus
- ülitundlikkus ereda valguse suhtes
- palavik
- lööve (kogu kehal)

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

Teiste tõsiste infektsioonide sümptomid

- ebaselge põhjusega palavik
- raske kõhulahtisus
- hingeldus
- pikaajaline pearinglus
- peavalu
- kehakaalu langus
- loidus
- nägemise halvenemine
- silma(de) valu või punetus

Allergiaga seotud sümptomid

- 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)

Need esinevad tõenäoliselt süsti ajal või kohe pärast süsti.

Võimalikke maksakahjustuse sümptomeid

- naha või silmavalgete kollasus
- uriini ebatavaline tumenemine
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis

Võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, kui kahtlustate eelpoolnimetatud kõrvaltoimeid või kui kahtlustate endal infektsiooni. **Näidake oma patsiendi** hoiatuskaarti ennast ravivale arstile või meditsiiniõele, mitte ainult oma neuroloogile.

Teised kõrvaltoimed

Väga sagedad (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 10-st)

- kuseteede infektsioon
- kurguvalu ja nohu või ninakinnisus
- peavalu
- pearinglus
- halb enesetunne (iiveldus)
- liigesevalu
- väsimus

Sagedased (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- aneemia (punaste vereliblede hulga vähenemine, mis võib muuta teie naha kahvatuks ja põhjustada õhupuudust või jõuetust)
- allergia (ülitundlikkus)
- külmavärinad
- sügelev lööve (nõgestõbi)
- halb enesetunne (oksendamine)

- palavik
- hingamisraskused (düsnoe)
- näo ja keha punetus (õhetus)
- herpese infektsioonid
- ebamugavustunne süstekohas. Esineda võivad verevalumid, punetus, valu, sügelemine või paistetus

Aeg-ajalt esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- raske allergia (anafülaktiline reaktsioon)
- progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)
- põletikuline reaktsioon pärast ravimi kasutamise lõpetamist
- näo paistetus
- vere valgeliblede arvusuurenemine (eosinofiilia)
- vereliistakute arvu vähenemine
- kergesti tekkivad verevalumid (purpur)

Harva esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- silma herpesinfektsioon
- raske aneemia (vere punaliblede hulga vähenemine, mis võib muuta teie naha kahvatuks ja põhjustada õhupuudust või jõuetust)
- raske nahaalune paistetus
- kõrged bilirubiini väärtused veres (hüperbilirubineemia), mis võib põhjustada näiteks silmade ja naha kollasust, palavikku ja väsimustunnet

Teadmata sagedusega (sagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete põhjal hinnata)

- ebataavalisedaju- ja silmainfektsioonid
- maksakahjustus

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

Sama teave sisaldub patsiendi hoiatuskaardil, mille saate oma arstilt.

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstleid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Süstleid võib hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 24 tundi, kaasa arvatud manustamiseks toatemperatuurini soojenemisele kuluv aeg. Süstlid võib panna külmkappi tagasi ning neid võib kasutada kuni etiketile ja karbile märgitud kõlblikkusaja lõpuni. Karbile tuleb märkida pakendi külmkapist väljavõtmise kuupäev ja kellaaeg. Kui süstlid on olnud külmkapist väljas kauem kui 24 tundi, tuleb need ära visata. Süstlite soojendamiseks ei tohi kasutada välist soojusallikat (nt sooja vett).

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tysabri sisaldab

Toimeaine on natalizumab.

Üks 1 ml süstel sisaldab 150 mg natalizumabi.

Teised koostisosad on:

Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat

Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat

Naatriumkloriid (vt lõik 2 „Tysabri sisaldab naatriumi“)

Polüsorbaat 80 (E 433)

Süstevesi

Kuidas Tysabri välja näeb ja pakendi sisu

Tysabri on värvitu kuni kergelt kollane, kergelt opalestseeruv kuni opalestseeruv vedelik.

Igas karbis on kaks süstlit.

Tysabri on saadaval pakendites, mis sisaldavad kahte süstlit.

Müügiloo hoidja ja tootja

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

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

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

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

KASUTUSJUHEND

Tysabri 150 mg

süstelahus

natalizumab

Subkutaanne süstevedelik

Täisannus = kaks süstlit

Selles kasutusjuhendis on teave selle kohta, kuidas süstida Tysabri süstliga.

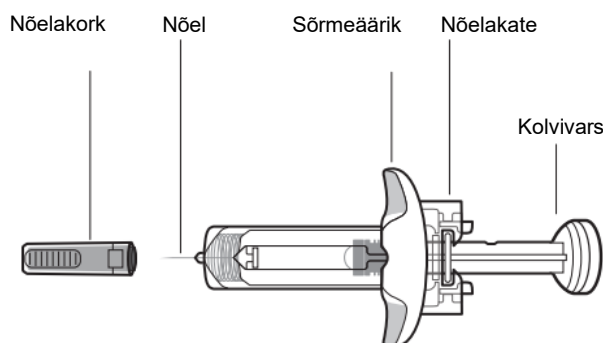
Enne Tysabri süstli (eeltäidetud süstal, mida selles juhendis nimetatakse süstlik) kasutama hakkamist ja iga kord pärast retsepti väljaostmist lugege kasutusjuhend läbi. See võib sisaldada uut teavet.

See teave ei ole ette nähtud asendama tervishoiutöötaja nõuandeid teie haiguse või ravi kohta.

Tysabri seadme osad

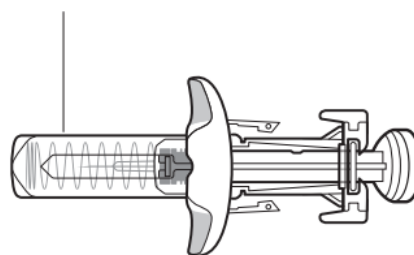
Ärge eemaldage sõrmeäärikut. Sõrmeäärik aitab teil süstlit süstimise ajal kindlamalt käes hoida.

Enne kasutamist



Pärast kasutamist

Nõelakate on kavandatud nõela üleni katma, kui süstel on tühi ja kolb vabastatakse.



Tähtis teave, mida peate teadma enne Tysabri süstimist

Tysabri on müügil süstlis (eeltäidetud süstal, mida selles juhendis nimetatakse süstlik). Igas Tysabri karbis on kaks süstlit. Täisannuse saamiseks tuleb teil kuni 30-minutilise vahega ära kasutada mõlemad süstlid.

- Kui süstite ennast ise või teid süstib hooldaja, peab tervishoiutöötaja enne süstlite esmakordset kasutamist teile või hooldajale näitama, kuidas süstimiseks valmistuda ja kuidas süstida. Kui süstite ennast ise või teid süstib hooldaja ja annus on vahele jäänud või süstimiseks on kasutatud ainult ühte süstlit, võtke ühendust apteekri või raviarstiga.
- Süstlid on ainult subkutaanseks süstimiseks (süstitakse otse nahaalusesse rasvakihti).
- Iga süstlit tohib kasutada ainult üks kord (ühekordne kasutamine). Neid ei tohi korduvalt kasutada.
- Ärge andke oma süstleid kasutada kellelegi teisele, isegi kui neil on sama haigus mis teil. Võite neile nakkuse üle kanda või ise neilt nakkuse saada.

Märkus tervishoiutöötajatele

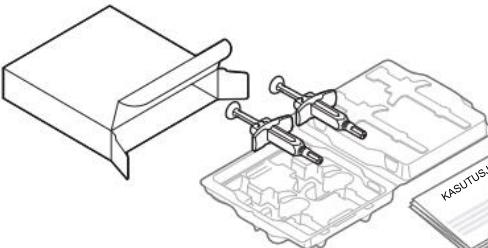
Patsiente tuleb **subkutaanse süste ajal ja 1 tunni jooksul pärast süstet jälgida** süstereaktsioonide, sealhulgas ülitundlikkuse nähtude ja sümptomite suhtes. **Pärast esimest**

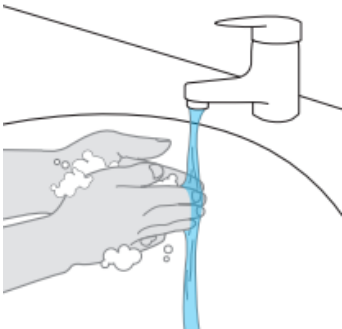
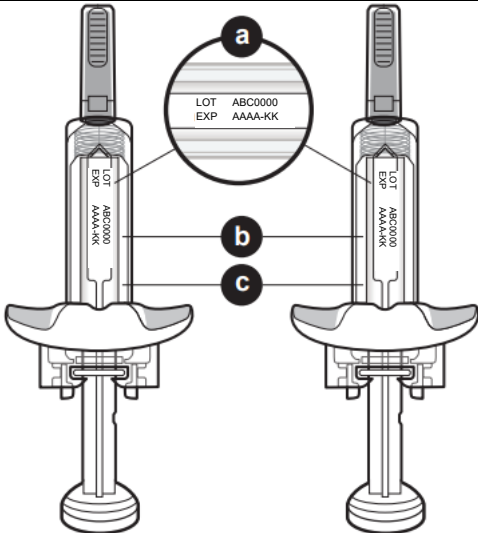
kuut Tysabri annust, olenemata manustamisviisist, tuleb patsiente jälgida vastavalt kliinilisele hinnangule.

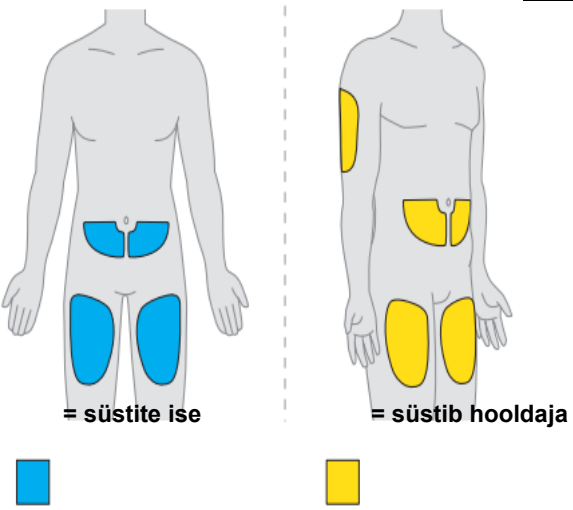
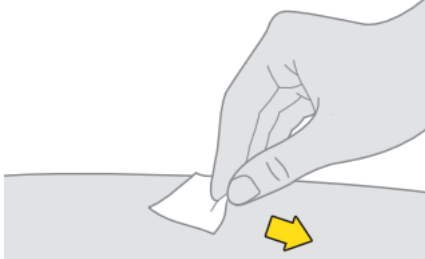
Tysabri säilitamine

- Süstleid ja kõiki ravimeid tuleb hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida süstleid külmkapis (2 °C...8 °C).
- **Vajaduse korral võib süstleid hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kokku kuni 24 tundi. Kui süstlid on külmkapist väljas olnud kauem kui 24 tundi, ei tohi neid kasutada.**
- Hoida süstleid originaalpakendis, päikesevalguse eest kaitstult.
- Mitte lasta süstlitel külmuda ega hoida neid temperatuuril üle 30 °C.
- Süstlid võib tagasi külmkappi panna ja kasutada enne kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil.

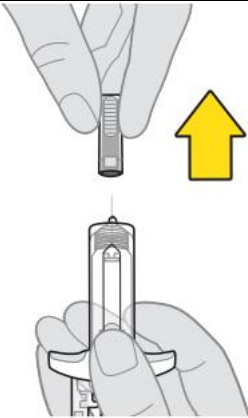
Tysabri süstimiseks valmistumine

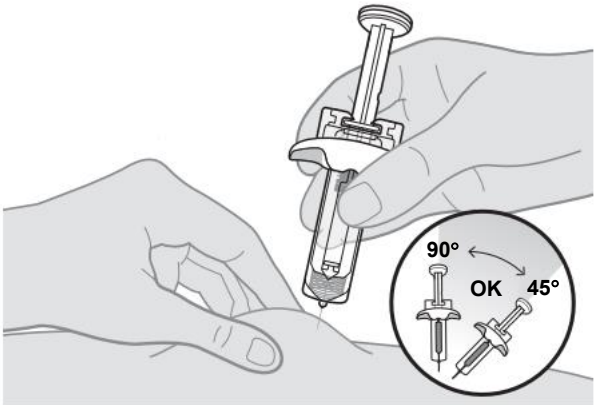
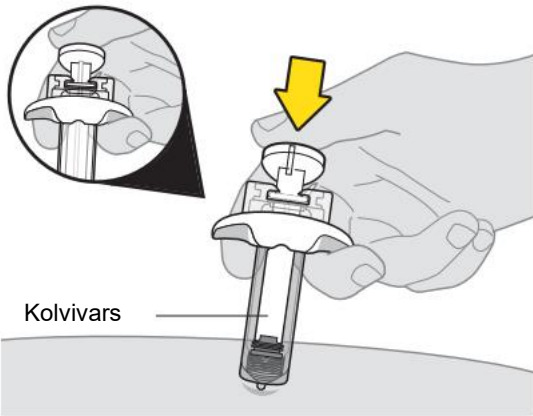
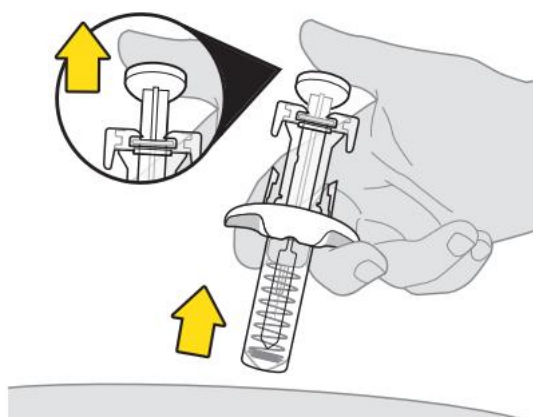
1. Pange valmis vajalikud vahendid • Pange hästivalgustatud kohas puhtale, tasasele pinnale valmis vajalikud vahendid.	 Alkoholitampoon  Marlitampoon  Plaaster  Torkekindel konteiner
2. Võtke külmkapist kaks süstlit ja oodake 30 minutit • Võtke külmkapist karp, milles on KAKS süstlit, ja laske neil vähemalt 30 minutit toatemperatuurini (kuni 30 °C) soojeneda. Ärge kasutage süstlite soojendamiseks väliseid soojusallikaid, näiteks kuuma vett.	  30 min  KASUTUSJUHEND

3. Peske ja kuivatage käed • Peske käed korralikult vee ja seebiga. Seejärel kuivatage käed.	
4. Kontrollige süstleid a. Kontrollige mõlema süstli kõlblikusaega (esiletõst a). Kui kõlblikusaeg on möödas, ei tohi süstlit kasutada. b. Kontrollige süstleid kahjustuste või pragude suhtes (esiletõst b). Kui süstel on kahjustatud või pragunenud, ei tohi seda kasutada. c. Kontrollige, et ravim oleks mõlemas süstlis värvitu kuni kergelt kollane, selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlendav) ega sisaldaks nähtavaid osakesi (esiletõst c). Kui vedelikus on nähtavaid osakesi, ei tohi süstlit kasutada. Kui süstel on enne kasutamist maha pillatud, ei tohi seda kasutada. Kui teil on süstlitega ükskõik milline nimetatud probleemidest, teatage sellest oma tervishoiutöötajale. Ravimis võib olla mulle. See on normaalne. Märkus. Pärast külmpapist väljavõtmist võib ravimi välimus muutuda. See on normaalne.	

5. Valige esimene süstekoht a. Kasutage ühte järgmistest süstekohtadest: - kõht (nabast vähemalt 6 sentimeetri kaugusel), - reie esikülg, - õlavarre tagakülg (ainult siis, kui süstib hooldaja). b. Ärge süstige kehapiirkonda, kus nahk on valulik, punetav, infitseerunud, verevalumiga või armistunud. c. Vahetage (roteerige) süstekohti igal süstimisel.	
6. Puhastage esimene süstekoht a. Pühkige nahka alkoholitampooniga. b. Enne annuse süstimist laske süstekohal õhu käes kuivada.	
Ärge puudutage puhastatud nahapiirkonda, samuti ärge sellele lehvitage ega puhuge.	

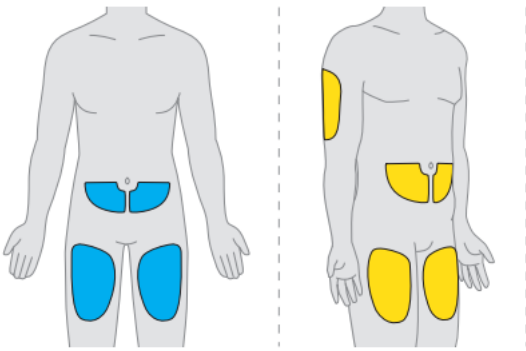
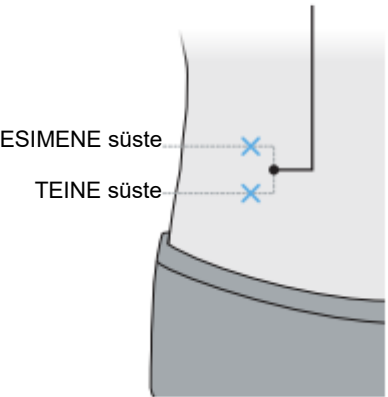
Esimese süstliga süstimine

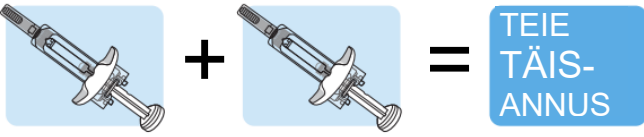
7. Eemaldage nõelakork a. Hoidke ühe käega süstli silindrist, nõel ülespoole suunatud. b. Teise käega võtke kindlalt kinni nõelakorgist ja tõmmake see nõelalt otsesuunas ära. c. Pärast nõelakorgi eemaldamist visake see kohe ära. Märkus. Nõela otsas võib olla vedelikutilk. See on normaalne.	
---	--

• Ärge puudutage nõela ega pange sellele nõelakorki tagasi. Võite saada nõelatorkevigastuse. • Ärge tõmmake kolvivarrest.	
8. Sisestage nõel esimesse süstekohta - Pigistage puhastatud süstekohta ümbritsev nahk volti. - Hoidke süstlit teises käes nagu pliatsit ja sisestage nõel kiire liigutusega (nagu noolt visates) 45°kuni 90°-kraadise nurga all nahka, kuni nõel on üleni nahas.	
9. Tehke esimene süste - Kui nõel on nahas, vabastage nahavolt. - Vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla, et kogu ravim saaks süstitud.	 Kolvivars
Et süstitud saaks kogu ravim ja nõelakate aktiveeruks, jälgige, et vajutaksite kolvivarre lõpuni alla.	
10. Tõmmake nõel süstekohast välja Kui süstel on tühi, hakake kolbi vabastama ja tõmmake süstel süstekohast otsesuunas eemale, kuni nõel on üleni nõelakattega kaetud.	
Kui nõelakate ei aktiveeru ja nõela ei kata, ei tohi süstlile nõelakorki uuesti peale panna. Asetage süstel torkekindlasse konteinerisse ja võtke nõu küsimiseks ühendust oma tervishoiutöötajaga.	

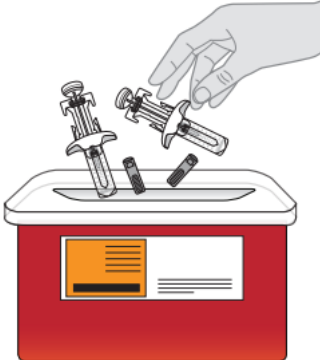
11. Süstekoha kontrollimine ja hooldamine Vajaduse korral asetage süstekohale marlitampoon või plaaster.	
--	--

Teise süstliga süstimine

12. Valige teine süstekoht - Valige süstimiseks teine piirkond. Võite kasutada ühte järgmistest süstekohtadest: - kõht (nabast vähemalt 6 sentimeetri kaugusel), - reie esikülg, - õlavarre tagakülg (ainult siis, kui süstib hooldaja). Ärge süstige kehapiirkonda, kus nahk on valulik, punetav, infitseerunud, verevalumiga või armistunud. - Vahetage (roteerige) süstekohti igal süstimisel. - Kui kasutate sama kehapiirkonda, valige kindlasti teiseks süsteks süstekoht, mis on esimesest süstekohast vähemalt 3 sentimeetri kaugusel.	 = süstite ise = süstib hooldaja Kui süstite samasse piirkonda, siis vähemalt 3 cm kaugusele 
13. Puhastage teine süstekoht - Pühkige nahka alkoholitampooniga. - Enne annuse süstimist laske süstekohal õhu käes kuivada. Ärge puudutage puhastatud nahapiirkonda, samuti ärge sellele lehvitage ega puhuge.	

14. Tehke teine süste a. Täisannuse saamiseks korrake punkte 7–11 TEISE süstliga. Tehke mõlemad süsted üksteise järel ilma märkimisväärse viivitusega. Teine süste tuleb teha mitte hiljem kui 30 minutit pärast esimest süstet.	KASU- 2 SÜSTLIT, ET SAADA TÄISANNUS TAGE 
---	--

Tysabri kõrvaldamine

15. Kõrvaldage mõlemad süstlid Kohe pärast kasutamist pange mõlemad kasutatud süstlid torkekindlasse konteinerisse. Ärge visake kasutatud torkekindlat konteinerit ega kasutatud süstleid ära koos olmejäätmetega.	
Kui teil ei ole torkekindlat konteinerit, võite seda küsida oma tervishoiutöötajalt või kasutada muud majapidamises leiduvat mahutit, mis on: - valmistatud tugevast plastist; - tihedalt suletav torkekindla kaanega, millest teravad esemed läbi ei tungi; - kasutamise ajal kindlalt püsti; - lekkekindel; - korralikult märgistatud, et hoiatada konteineris olevate ohtlike jäätmete eest. Kui torkekindel konteiner on peaaegu täis, tuleb see kasutuselt kõrvaldada, järgides kohalikke kehtivaid eeskirju. Kasutatud süstlite kõrvaldamisele võivad kehtida riiklikud või kohalikud eeskirjad. Ärge visake kasutatud torkekindlat konteinerit ära koos olmejäätmetega, välja arvatud juhul, kui kohalikud eeskirjad seda lubavad. Ärge andke kasutatud torkekindlat konteinerit ringlusse.	