

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tysabri 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre koncentrato yra 20 mg natalizumabo (*natalizumabum*).

Praskiedus (žr. 6.6 skyrių), kiekviename mililitre infuzinio tirpalo yra apie 2,6 mg natalizumabo.

Natalizumabas yra rekombinantinis humanizuotas anti- α 4-integrino antikūnas, kurį rekombinantinės DNR technologijos būdu gamina pelių ląstelių linija.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 2,3 mmol (arba 52 mg) natrio (daugiau informacijos žr. 4.4 skyriuje).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Bespalvis, skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ligos eigą modifikuojanti Tysabri monoterapija skirta suaugusiems, sergantiems itin aktyvios formos recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS), gydyti, ji taikoma šioms pacientų grupėms:

- itin aktyvia ligos forma sergantiems pacientams, kuriems nepadeda pilnas ir tinkamas gydymo kursas mažiausiai viena ligos eigą modifikuojančia terapija (LEMT) (dėl išimčių ir informacijos apie laikotarpius, per kuriuos vaistinis preparatas pasišalina iš organizmo, žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) arba
- sparčiai besivystančia sunkia RRIS sergantiems pacientams, kurie patyrė 2 arba daugiau negalia sukeliančių paūmėjimų per vienerius metus bei kurių smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) yra 1 arba daugiau gadolinio išryškintas pakitimo židiny, arba reikšmingai padaugėjo T2 pakitimo židinių, lyginant su paskutiniu neseniai darytu MRT.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jo eigą nuolat stebėti turi tik šioje srityje specializavęsi gydytojai, turintys neurologinių būsenų diagnozavimo ir gydymo patirties, gydymo centruose, kur yra galimybė greitai atlikti MRT.

Šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams būtina duoti paciento išpėjamąją kortelę ir informuoti juos apie su vaistinio preparato vartojimu susijusią riziką (taip pat žr. pakuotės lapelį). Po 2 gydymo metų pacientus reikia pakartotinai informuoti apie rizikas (ypač apie padidėjusią riziką susirgti progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL) ir juos bei jų slaugytojus apmokyti atpažinti ankstyvuosius PDL požymius ir simptomus.

Būtina pasiruošti reikiamas priemones galimoms padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti ir MRT įrangą.

Kai kurie pacientai gali būti gydyti imunosupresiniais vaistiniais preparatais (pvz., mitoksantronu, ciklofosfamidą, azatioprinu). Šie vaistiniai preparatai gali slopinti imunitetą ilgesnį laiką, net ir nustojus juos vartoti. Gydytojas turi patvirtinti, kad jų imuninė sistema nesutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Tysabri 300 mg skiriamas intraveninės infuzijos būdu vieną kartą per 4 savaites.

Pacientams, kuriems nenustatyta akivaizdžios gydymo naudos po 6 mėnesių, reikia rūpestingai apsvarstyti, ar tęsti gydymo kursą.

Duomenys apie natalizumabo saugumą ir veiksmingumą vaistinio preparato vartojant 2 metus gauti kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų metu. Po 2 metų tęsti gydymo kursą galima tik pakartotinai įvertinus potencialią gydymo naudą ir pavojų. Pacientus reikia pakartotinai informuoti apie PDL rizikos veiksnius, pvz., gydymo trukmę, imunosupresantų vartojimą prieš gydymą vaistiniu preparatu ir antikūnų prieš Džono Kaningemo virusą (JCV) buvimą (žr. 4.4 skyrių).

Pakartotinis vartojimas

Pakartotinio vartojimo veiksmingumas nenustatytas (apie saugumą žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti vyresniems nei 65 metų pacientams, nes nepakanka skyrimo šiai populiacijai duomenų.

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Nebuvo atlikta klinikinių tyrimų inkstų ir kepenų veiklos sutrikimų poveikiui įvertinti.

Eliminacijos mechanizmas ir populiacinės farmakokinetikos analizės rezultatai leidžia manyti, kad pacientams, sergantiems inkstų ir kepenų nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas leisti į veną.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Praskiesto tirpalo (žr. 6.6 skyrių) infuzija turi būti atlikta maždaug per 1 valandą po skiedimo. Infuzijos metu ir 1 valandą po jos pacientus būtina stebėti dėl galimų padidėjusio jautrumo reakcijų požymių ir simptomų.

Po pirmųjų 12 intraveninių Tysabri dozių pacientus ir toliau reikėtų stebėti infuzijos metu. Jei pacientui nepasireiškė jokių su infuzija susijusių reakcijų, stebėjimo po dozės suleidimo laikas gali būti sutrumpintas arba stebėjimas nevykdomas, priklausomai nuo klinikinio vertinimo.

Pacientai, kuriems iš naujo pradedamas gydymas natalizumabu po ≥ 6 mėnesių pertraukos, atnaujinus gydymą turi būti stebimi infuzijos metu ir 1 valandą po infuzijos pabaigos dėl padidėjusio jautrumo reakcijų požymių ir simptomų pirmąsias 12 intraveninių infuzijų po gydymo atnaujinimo.

Tysabri 300 mg infuzijos tirpalo koncentrato švirkšti kaip boliusinės injekcijos negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

Pacientai, kuriems padidėjęs oportunistinių infekcijų pavojus, įskaitant pacientus, kurių nusilpusi imuninė sistema (tame tarpe pacientai, kuriems kartu skiriami imunosupresantai ir pacientai, kurių imuninė sistema sutrikusi nuo ankstesnio gydymo (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Skirimas kartu su kitomis LEMT.

Žinomi aktyvūs piktybiniai dariniai, išskyrus pacientus, sergančius odos bazinių ląstelių karcinoma.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

Šio vaistinio preparato vartojimas siejamas su padidėjusia rizika susirgti PDL, JC viruso sukeliamą oportunistinę infekciją, kuri gali baigtis mirtimi arba sukelti sunkią negalią. Dėl šios padidėjusios PDL išsivystymo rizikos, gydymo naudą ir riziką gydytojas specialistas su pacientu turi įvertinti individualiai. Pacientai gydymo laikotarpiu turi būti reguliariai stebimi ir juos bei jų slaugytojus reikia apmokyti atpažinti ankstyvuosius PDL požymius ir simptomus. JC virusas taip pat sukelia JCV grūdėtųjų ląstelių neuronopatiją (GLN), apie kurią buvo pranešta pacientams, gydytiems šiuo vaistiniu preparatu. JCV GLN simptomai yra panašūs į PDL simptomus (t. y. smegenėlių sindromas).

Toliau nurodyti rizikos veiksniai yra susiję su padidėjusia PDL rizika:

- Antikūnų prieš JCV buvimas.
- Gydymo trukmė, ypač ilgiau kaip 2 metai. Po 2 metų visus pacientus būtina pakartotinai informuoti apie PDL riziką vartojant šį vaistinį preparatą.
- Imunosupresantų vartojimas prieš gydymą šiuo vaistiniu preparatu.

Pacientams, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV, yra didesnė PDL atsiradimo rizika nei pacientams, kurių organizme antikūnų prieš JCV nėra. Pacientams, kuriems yra visi trys PDL rizikos veiksniai (t. y. kurių organizme yra antikūnų prieš JCV **ir** kuriems buvo taikomas gydymas šiuo vaistiniu preparatu ilgiau kaip 2 metus, **ir** kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas imunosupresantais), PDL atsiradimo rizika yra reikšmingai didesnė.

Natalizumabu gydytų pacientų, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV, ir kurie prieš gydymą nevartojo imunosupresantų, antikūnų prieš JCV atsako lygis (indeksas) yra susijęs su PDL rizikos lygiu.

Pacientams, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV, pailginto intervalo Tysabri dozavimas (vidutinis dozavimo intervalas – maždaug 6 savaitės) yra galimai susijęs su mažesne PDL rizika, palyginti su patvirtintu dozavimu. Skiriant pailginto intervalo dozavimą reikia laikytis atsargumo priemonių, nes pailginto intervalo dozavimo veiksmingumas nebuvo nustatytas, o atitinkamas naudos ir rizikos santykis šiuo metu nėra žinomas (žr. 5.1 skyrių, „*Leidimas į veną kas 6 savaites*“). Daugiau informacijos ieškokite informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

Pacientams, kurie laikomi turintys didelę riziką, šį gydymą reikia tęsti tik tuomet, jei nauda yra didesnė už riziką. Informacija apie PDL rizikos vertinimą įvairiems pacientų pogrupiams pateikiama informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

Antikūnų prieš JCV tyrimas

Rizikos grupių išskyrimui gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu papildomos informacijos pateikia antikūnų prieš JCV tyrimai. Rekomenduojama atlikti antikūnų prieš JCV serume tyrimą prieš pradedant gydymą arba šį vaistinį preparatą vartojantiems pacientams, kuriems informacija apie antikūnų buvimą nežinoma. Pacientams, kurių organizme antikūnų prieš JCV nėra, PDL rizika gali išlikti dėl tokių priežasčių, kaip nauja JCV infekcija, svyruojantis antikūnų kiekis arba klaidingai neigiamas antikūnų tyrimo rezultatas. Pacientams, kurių organizme antikūnų prieš JCV nėra, rekomenduojama pakartoti tyrimus kas 6 mėnesius. Praėjus 2 gydymo metams, pacientus, kuriems nustatytas mažas indeksas ir kurie anksčiau nevartojo imunosupresantų, rekomenduojama pakartotinai tirti kas 6 mėnesius.

Antikūnų prieš JCV tyrimas (ELISA) neturėtų būti naudojamas PDL diagnozavimui. Plazmaferezė / pakaitinė plazmos terapija (PLEX) arba intraveninio imunoglobulino (IVIg) vartojimas gali turėti įtakos reikšmingam antikūnų prieš JCV serume tyrimų interpretavimui. Antikūnai prieš JCV pacientams neturi būti tiriami 2 savaites po PLEX dėl antikūnų iš serumo pašalinimo arba 6 mėnesius po IVIg vartojimo (t. y. 6 mėnesiai = 5 x imunoglobulinų pusinės eliminacijos trukmė).

Daugiau informacijos apie antikūnų prieš JCV tyrimą ieškokite informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

MRT tyrimas PDL nustatyti

Prieš pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, būtina turėti naują (ne senesnę kaip 3 mėnesių) MRT, kad galima būtų palyginti informaciją, ir MRT turi būti pakartotinai atliekamas bent vieną kartą per metus. Pacientams, kuriems yra didesnė PDL rizika, reikėtų apsvarstyti galimybę dažniau atlikti MRT tyrimus (pvz., kas 3–6 mėnesius) naudojant sutrumpintą protokolą. Tai apima:

- pacientus, kuriems nustatyti visi trys PDL rizikos veiksniai (t. y. kurių organizme yra antikūnų prieš JCV **ir** kuriems gydymas šiuo vaistiniu preparatu buvo taikomas ilgiau kaip 2 metus, **ir** kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas imunosupresantais),
- arba
- pacientus, kuriems nustatytas didelis antikūnų prieš JCV indeksas, kuriems gydymas šiuo vaistiniu preparatu buvo taikomas ilgiau nei 2 metus ir kurie anksčiau nevartojo imunosupresantų.

Turimi duomenys rodo, kad PDL rizika yra maža, kai indeksas yra lygus 0,9 arba mažesnis, ir reikšmingai didėja virš 1,5 pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu yra gydomi ilgiau nei 2 metus (daugiau informacijos žr. informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse).

Tyrimų, skirtų natalizumabo veiksmingumui ir saugumui įvertinti, kai pacientams gydymas keičiamas iš LEMT su imunosupresiniu poveikiu, neatlikta. Nežinoma, ar pacientams, keičiantiems gydymą iš šių terapijų į šį gydymą, yra padidėjusi PDL rizika, todėl šiuos pacientus reikia dažniau stebėti (t. y. panašiai kaip pacientus, keičiančius gydymą iš imunosupresantų į natalizumabą).

Diferencinė diagnostika siekiant nustatyti PDL turi būti apsvaistyta visiems IS sergantiems pacientams, kurie vartoja Tysabri, ir kuriems pasireiškia neurologinių simptomų ir (arba) atlikus MRT, yra nustatoma naujų pakitimų smegenyse. Buvo gauta pranešimų apie besimptomės PDL atvejus, nustatytus remiantis MRT ir JCV DNR buvimu cerebrospinaliniame skystyje.

Daugiau informacijos apie PDL rizikos valdymą natalizumabu gydomiems pacientams gydytojai turi ieškoti informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

Jei įtariama PDL arba JCV GLN, būtina nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol bus atvesta PDL diagnozė.

Gydytojas specialistas turi įvertinti paciento būklę ir nustatyti, ar simptomai rodo neurologinį sutrikimą; ir jei taip, ar šie simptomai tipiški IS, ar gali reikšti PDL arba JCV GLN. Jeigu kyla abejonų, reikia atlikti kitus tyrimus, įskaitant MRT, geriau kontrastinį (palyginimui su prieš gydymą atlikta pradine MRT); tai gali būti CSS tyrimas dėl JC viruso DNR ir pakartotiniai neurologiniai vertinimai, kaip nurodyta informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse (žr. mokomąją priemonę). Gydančiam gydytojui atmetus PDL ir (arba) JCV GLN galimybę (jei būtina, kartojant klinikinius, vaizdinius ir (arba) laboratorinius tyrimus, jei įtarimas išlieka), gydymą galima tęsti.

Gydytojas turi atkreipti dėmesį ypač į tuos simptomus, kurie gali reikšti PDL arba JCV GLN ir kurių gali nepastebėti pacientas (pvz., į kognityvinius, psichikos simptomus arba smegenėlių sindromą). Taip pat reikia patarti pacientams, kad jie informuotų savo partnerius arba slaugytojus apie gydymą, nes pastarieji gali pastebėti simptomus, kurių nejaučia patys pacientai.

Buvo pranešta apie PDL išsivystymą pacientams, kurie nutraukė šio vaistinio preparato vartojimą ir kuriems nutraukimo metu tyrimų duomenys nerodė galimo PDL. Maždaug 6 mėnesius po TYSABRI vartojimo nutraukimo pacientai ir gydytojai turėtų ir toliau laikytis to paties stebėjimo protokolo ir atidžiai stebėti naujus požymius ir simptomus, kurie galėtų reikšti PDL.

Jeigu pacientui išsivysto PDL, gydymą natalizumabu reikia visai nutraukti.

Atsistačius PDL sergančių pacientų, kurių sutrikusi imuninė sistema, imunitetui, jų būklė pagerėja.

Remiantis retrospektyvine natalizumabu gydytų pacientų analize nuo jo registracijos, tarp pacientų, kuriems buvo taikyta PLEX, ir tų, kuriems tai nebuvo taikyta, 2 metų trukmės išgyvenamumo po PDL nustatymo skirtumo nepastebėta. Kitas aplinkybės dėl PDL gydymo žr. „Informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse“.

PDL ir IRIS (imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, angl. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*)

Beveik visiems PDL susirgusiems šį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams, nutraukus vaistinio preparato vartojimą arba pašalinus jį iš organizmo išsivysto IRIS. Manoma, kad imuninio atsistatymo uždegiminis sindromas, siejamas su sunkiomis neurologinėmis komplikacijomis ir galintis baigtis mirtimi, PDL sergantiems pacientams išsivysto dėl imuninės funkcijos atsistatymo. Sveikimo nuo PDL metu pacientus būtina stebėti dėl IRIS išsivystymo ir imtis atitinkamų priemonių susijusiam uždegimui gydyti (daugiau informacijos žr. „Informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse“).

Infekcijos, įskaitant kitas oportunistines infekcijas

Yra pranešimų apie kitų oportunistinių infekcijų pasireiškimą šio vaistinio preparato vartojimo metu, daugiausia Krono liga sergantiems pacientams, kurių sutrikusi imuninė sistema arba kuriems ryškiai išreikšti gretutinės ligos požymiai, tačiau ir kitiems vaistinio preparato vartojantiems pacientams, kuriems nepasireiškia šie gretutiniai požymiai, negalima atmesti padidėjusio oportunistinių infekcijų pavojaus. Šio vaistinio preparato monoterapija gydytiems pacientams, sergantiems IS, taip pat pasireiškė oportunistinių infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Šio gydymo metu didėja encefalito ir meningito, sukeltų *herpes simplex* ir *varicella zoster* virusų, išsivystymo rizika. Vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus ir kartais mirtinus atvejus išsėtine skleroze sergantiems pacientams, gavusiems gydymą (žr. 4.8 skyrių). Jei pasireiškia *herpes* virusų sukeltas encefalitas ar meningitas, reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir skirti tinkamą gydymą nuo *herpes* virusų sukulto encefalito ar meningito.

Ūminė tinklainės nekrozė (ŪTN) yra reta staiga atsirandanti ir greitai besivystanti virusinė tinklainės infekcija, kurią sukelia pūslelinės šeimos virusai (pvz., *varicella zoster*). ŪTN buvo nustatyta šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams, ir ji gali sukelti apakimą. Pacientus, kuriems pasireiškia akių simptomų, pvz., sumažėjęs regėjimo aštrumas, paraudimas ir skausminga akis, reikia nukreipti atlikti tinklainės ištyrimą dėl ŪTN. Po ŪTN klinikinės diagnozės nustatymo reikia apsvarstyti galimybę nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą šiems pacientams.

Gydytojas, skiriantis vaistinį preparatą, turi atsižvelgti į oportunistinių infekcijų galimybę terapijos metu ir įtraukti jas į diferencinį infekcijų, pasireiškiančių natalizumabu gydomiems pacientams, diagnozavimą. Įtarus oportunistinę infekciją, vartojimą reikia nutraukti, kol bus galima atmesti tokių infekcijų galimybę remiantis kitais tyrimais.

Jeigu šį vaistinį preparatą vartojančiam pacientui išsivysto oportunistinė infekcija, gydymą vaistiniu preparatu reikia visai nutraukti.

Mokomoji priemonė

Visi gydytojai, kurie ketina skirti šį vaistinį preparatą, privalo užtikrinti, kad jie yra susipažinę su informacija gydytojui ir gydymo gairėmis.

Gydantieji gydytojai turi su pacientais aptarti gydymo natalizumabu naudą ir pavojus ir pateikti jiems paciento išpėjimą kortelę. Būtina informuoti pacientus, kad pasireiškus bet kokiai infekcijai, jie turi informuoti savo gydytoją, kad vartoja šį vaistinį preparatą.

Gydytojai turėtų informuoti pacientus apie nepertraukiamo dozavimo svarbą, ypač pirmaisiais gydymo mėnesiais (žr. Padidėjęs jautrumas).

Padidėjęs jautrumas

Su šio vaistinio preparato vartojimu susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos, tame tarpe ir sunkios sisteminės reakcijos (žr. 4.8 skyrių). Šios reakcijos paprastai pasireiškėdavo infuzijos metu arba per 1 valandą po infuzijos. Didžiausias padidėjusio jautrumo pavojus kyla pirmųjų infuzijų metu ir pacientams, atnaujinusiems vartojimą po pradinio trumpalaikio pavartojimo (vienos ar dviejų infuzijų) ir ilgalaikio periodo (trijų mėnesių ar ilgiau) be gydymo. Tačiau padidėjusio jautrumo reakcijų gali kilti ir bet kurios kitos infuzijos metu.

Infuzijos metu ir 1 valandą po infuzijos pacientus būtina stebėti (žr. 4.8 skyrių). Būtina pasiruošti reikiamas priemones galimoms padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti.

Pasireiškus pirmiesiems padidėjusio jautrumo požymiams, būtina nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą.

Jeigu pacientui pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija, gydymą natalizumabu reikia visai nutraukti.

Kartu taikomas gydymas imunosupresantais

Šio vaistinio preparato, vartojamo kartu su kitu imunosupresiniu ir antineoplastiniu gydymu, saugumas ir veiksmingumas nėra pilnai nustatytas. Šias medžiagas vartojant kartu su šiuo vaistiniu preparatu gali padidėti infekcijų (tame tarpe oportunistinių) pavojus, todėl bendras skyrimas kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

3 fazės IS klinikinių tyrimų metu, infuzuojant natalizumabo į veną, gretutinis atkryčių gydymas skiriant trumpą kortikosteroidų kursą nebuvo susijęs su padidėjusiu infekcijos dažniu. Trumpi kortikosteroidų kursai gali būti skiriami derinyje su šiuo vaistiniu preparatu.

Ankstesnis gydymas imunosupresantais arba imunomodulatoriais

Pacientams, anksčiau vartojusiems imunosupresinių vaistinių preparatų, yra padidėjusi PDL rizika. Tyrimų, skirtų šio vaistinio preparato veiksmingumui ir saugumui įvertinti, kai pacientams gydymas keičiamas iš LEMT su imunosupresiniu poveikiu, neatlikta. Nežinoma, ar pacientams, keičiantiems gydymą iš šių terapijų į šį vaistinį preparatą, yra padidėjusi PDL rizika, todėl šiuos pacientus reikia dažniau stebėti (t. y. panašiai kaip pacientus, keičiančius gydymą iš imunosupresantų į šį vaistinį preparatą, žr. „MRT tyrimas PDL nustatyti“).

Anksčiau imunosupresantų vartojusiems pacientams vaistinio preparato reikia skirti atsargiai, paliekant pakankamai laiko jų imuninei sistemai atsistatyti. Prieš pradedant gydymą, gydytojai turi įvertinti kiekvieną konkretų atvejį ir nustatyti, ar yra imuniteto sutrikimo požymių (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams keičiant gydymą iš kitų LEMT į šį vaistinį preparatą, reikia atsižvelgti į kitos terapijos pusperiodį ir veikimo būdą, kad išvengtų papildomo imunitetą slopinančio poveikio, tuo pat metu sumažinant ligos reaktyvacijos riziką. Prieš pradedant gydymą, rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT, įskaitant limfocitų skaičiaus), siekiant užtikrinti, kad būtų praėjęs ankstesnio gydymo poveikis imunitetui (t. y. citopenija).

Pacientams gydymas gali būti keičiamas tiesiogiai iš gydymo beta interferonu arba glatiramero acetatu į gydymą natalizumabu, jeigu nėra atitinkamų su gydymu susijusių nukrypimų, pvz., neutropenijos ir limfopenijos.

Keičiant gydymą iš dimetilfumarato, laikotarpis, per kurį vaistinis preparatas pasišalina iš organizmo, turi būti pakankamas, kad, prieš pradedant gydymą, normalizuotųsi limfocitų skaičius.

Nutraukus fingolimodo vartojimą, limfocitų skaičius palaipsniui grįžta į normos ribas per 1-2 mėnesius nuo gydymo pabaigos. Laikotarpis, per kurį vaistinis preparatas pasišalina iš organizmo, turi būti pakankamas, kad, prieš pradedant gydymą, normalizuotųsi limfocitų skaičius.

Teriflunomidas yra lėtai šalinamas iš plazmos. Netaikant pagreitinotos eliminacijos procedūros, teriflunomido klirensas iš plazmos gali trukti nuo kelių mėnesių iki 2 metų. Rekomenduojama pagreitinotos eliminacijos procedūra, kaip nurodyta teriflunomido preparato charakteristikų santraukoje, arba laikotarpis, per kurį vaistinis preparatas pasišalina iš organizmo, turi būti ne trumpesnis nei 3,5 mėnesio. Pacientams keičiant gydymą iš teriflunomido į šį vaistinį preparatą, reikalingas atsargumas dėl galimo gretutinio poveikio imunitetui.

Alemtuzumabas turi visišką ilgalaikį imunosupresinį poveikį. Kadangi tikroji šio poveikio trukmė nežinoma, pradėti gydymo šiuo vaistiniu preparatu po gydymo alemtuzumabu nerekomenduojama, nebent nauda yra neabejotinai didesnė už riziką atskiram pacientui.

Imunogeniškumas

Ligos pablogėjimai ar su infuzija susiję reiškiniai gali reikšti antikūnų prieš natalizumabą vystymąsi. Tokiais atvejais reikia įvertinti antikūnų buvimą ir, jei pakartotinis testas po bent 6 savaičių vėl būna teigiamas, gydymą reikia nutraukti, kadangi nuolatinis antikūnų susidarymas sietinas su žymiu šio vaistinio preparato veiksmingumo sumažėjimu ir padidėjusiu jautrumo reakcijų galimybės išaugimu (žr. 4.8 skyrių).

Kadangi pacientai, patyrę pradinį trumpalaikį šio vaistinio preparato poveikį ir po to ilgesnį laiką negavę gydymo, turi didesnę riziką antikūnų prieš natalizumabą atsiradimui ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijos po pakartotinio dozavimo išsivystymui, reikia įvertinti antikūnų buvimą ir, jei

pakartotinis testas po bent 6 savaičių vėl būna teigiamas, pacientas toliau neturi būti gydomas natalizumabu (žr. 5.1 skyrių).

Poveikis kepenims

Po vaistinio preparato atsiradimo rinkoje užfiksuoti spontaniniai pranešimai apie sunkų nepageidaujamą poveikį kepenims (žr. 4.8 skyrių). Tokie kepenų pažeidimai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu, netgi po pirmosios dozės. Kai kuriais atvejais tokios reakcijos pasikartojo atnaujinus gydymą. Kai kuriems pacientams, jau anksčiau sirgusiems kepenų ligomis ir gavusiems gydymą, kepenų funkcijos tyrimų rodmenys pablogėjo. Pacientai turi būti tinkamai stebimi dėl kepenų pažeidimus rodančių požymių ir simptomų. Būtina juos įspėti, kad atsiradus tokiems simptomams kaip gelta ir vėmimas, reikia kreiptis į gydytoją. Esant sunkiam kepenų pažeidimui, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Trombocitopenija

Vartojant natalizumabą, buvo pranešta apie trombocitopeniją, įskaitant imuninę trombocitopeninę purpurą (ITP). Vėlyvas trombocitopenijos diagnozės nustatymas ir gydymas gali lemti sunkias ir gyvybei pavojingas pasekmes. Pacientams reikia pasakyti, kad, pastebėję bet kokius neįprasto arba ilgai trunkančio kraujavimo požymius, petechijas arba savaiminį kraujosruvų atsiradimą, jie nedelsdami apie tai praneštų gydytojui. Jei nustatoma trombocitopenija, reikia apsvarstyti, ar neverta nutraukti natalizumabo vartojimo.

Gydymo nutraukimas

Nusprendus nutraukti gydymą natalizumabu, gydytojas turi atsižvelgti, kad natalizumabo lieka kraujyje ir kad išlieka jo farmakodinaminis poveikis (pvz., padidėjęs limfocitų kiekis) maždaug 12 savaičių po paskutinės dozės suvartojimo. Tuo laikotarpiu pradėjus kitą gydymą pasireikš vartojimo kartu su natalizumabu požymiai. Šiuo periodu bendra ekspozicija su tokiais vaistiniais preparatais, kaip interferonas ir glatiramero acetatas klinikinių tyrimų metu nebuvo susieta su saugumo pavojumi. Nėra duomenų apie bendrą ekspoziciją su imunosupresiniais vaistiniais preparatais pacientams, sergantiems IS. Vartojant šiuos vaistinius preparatus greitai po to kai buvo nutrauktas gydymas natalizumabu, gali padidėti imunitetą slopinamasis poveikis. Tai reikia kruopščiai įvertinti kiekvienu konkrečiu atveju ir numatyti laikotarpį, per kurį natalizumabas pašalinamas iš organizmo. Trumpi steroidų, naudojamų paūmėjimų gydymui, kursai klinikinių tyrimų metu nebuvo susieti su padidėjusiu infekcijų pavojumi.

Natrio kiekis

Prieš praskiedžiant šį vaistinį preparatą, viename vaistinio preparato flakone yra 52 mg natrio, t. y. 2,6 % PSO rekomenduojamos 2 g natrio didžiausios paros normos suaugusiajam.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Natalizumabo negalima vartoti kartu su kitomis LEMT (žr. 4.3 skyrių).

Imunizavimas

Atsitiktinių imčių atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo 60 remituojančia išsėtine skleroze (IS) sergančių pacientų, parodė, kad 6 mėnesius šį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams žymaus humoralinio imuninio atsako į atkūrimo (angl. *recall*) antigeną (stabiligės toksoidą) nėra ir kad humoralinis imuninis atsakas į neoantigeną (*megathura crenulata* hemocianiną) yra tik nežymiai mažesnis arba sumažėjęs, palyginti su kontroline grupe, kurios nariai vaistinio preparato nevartojo. Gyvų vakcinų tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Jeigu moteris pastoja šio vaistinio preparato vartojimo metu, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę. Vertinant šio vaistinio preparato vartojimo nėštumo metu naudos ir rizikos santykį, reikia atsižvelgti į pacientės klinikinę būklę ir galimą ligos aktyvumo atsinaujinimą nutraukus gydymą vaistiniu preparatu.

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Klinikinių tyrimų, perspektyviojo nėštumų registro, po vaistinio preparato registracijos stebėtų atvejų ir turimi literatūros duomenys nerodo natalizumabo ekspozicijos poveikio nėštumo baigtims.

Užbaigtame perspektyviajame Tysabri vartojimo nėštumo metu registre yra duomenys apie 355 nėštumų baigtis. Gimė 316 gyvų naujagimių ir buvo pranešta, kad 29 iš jų buvo su apsigimimais. Šešiolika iš 29 apsigimimų buvo įvertinti kaip sunkūs apsigimimai. Apsigimimų dažnis atitinka apsigimimų dažnį kituose nėštumų registruose, kuriuose yra duomenys apie pacientės, kurioms diagnozuota išsėtinė sklerozė. Įrodymų apie specifinius apsigimimus vartojant šį vaistinį preparatą nėra.

Nėra tinkamų ir gerai kontroliuojamų natalizumabo tyrimų su nėščiomis moterimis.

Poregistraciniu laikotarpiu natalizumabą nėštumo metu vartojusių moterų kūdikiams nustatyta trombocitopenija ir anemija. Naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo natalizumabą, rekomenduojama stebėti trombocitų skaičių, hemoglobino kiekį ir hematokritą.

Šis vaistinis preparatas nėštumo metu turėtų būti skiriamas tik esant būtinybei. Jei moteris pastoja vartodama natalizumabą, derėtų apsvarstyti natalizumabo skyrimo nutraukimą.

Žindymas

Natalizumabas išsiskiria į motinos pieną. Natalizumabo poveikis naujagimiams/kūdikiams nežinomas. Gydymo natalizumabu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Vieno tyrimo su jūros kiaulytėmis metu, skiriant dozes, kurios yra didesnės negu skiriamos žmogui, pastebėtas patelių vaisingumo sumažėjimas; natalizumabas neturi poveikio patinų vaisingumui. Manoma, kad natalizumabo poveikis žmogaus vaisingumui yra mažai tikėtinas, jeigu vartojama maksimali rekomenduojama dozė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tysabri gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus šio vaistinio preparato, gali pasireikšti galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Placebu kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 1 617 IS sergančių pacientų, gydytų natalizumabu iki 2 metų (placebo grupė: 1 135), metu nepageidaujamas poveikis, dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą, pasireiškė 5,8 % pacientų, gydytų natalizumabu (placebo grupėje: 4,8 %). Per dvejus klinikinių tyrimų metus nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 43,5 % pacientų, gydytų natalizumabu (placebo grupėje: 39,6 %).

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 6 786 pacientai, gydyti natalizumabu (intravenine infuzija ir poodine injekcija), dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas poveikis, susijęs su natalizumabo vartojimu, buvo galvos skausmas (32 %), nazofaringitas (27 %), nuovargis (23 %), šlapimo takų infekcija (16 %), pykinimas (15 %), sąnarių skausmas (14 %) ir galvos svaigimas (11 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau 1 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų metu, saugumo tyrimų po registracijos metu ir spontaniniuose pranešimuose. Pagal organų sistemų klases jos išvardytos tokiose dažnių grupėse: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis				
	<i>Labai dažnas</i>	<i>Dažnas</i>	<i>Nedažnas</i>	<i>Retas</i>	<i>Nežinomas</i>
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	Nazofaringitas, šlapimo takų infekcija	<i>Herpes</i> infekcija	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija	Akių <i>herpes</i> infekcija	Herpetinis meningoencefalitas, JC viruso granuliuotų ląstelių neuropatija, nekrozinė herpetinė retinopatija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		Anemija	Trombocitopenija, imuninė trombocitopeninė purpura (ITP), eozinofilija	Hemolizinė anemija, branduolius turintys eritrocitai	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		Padidėjęs jautrumas	Anafilaksinė reakcija, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas		
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Svaigulys, galvos skausmas				
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Paraudimas			

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis				
	<i>Labai dažnas</i>	<i>Dažnas</i>	<i>Nedažnas</i>	<i>Retas</i>	<i>Nežinomas</i>
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		Dispėja			
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Pykinimas	Vėmimas			
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>				Hiperbilirubinemija	Kepenų pažeidimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Niežėjimas, išbėrimas, dilgėlinė		Angioneurozinė edema	
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Artralgija				
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis	Karščiavimas, drebulys, infuzijos vietos reakcija, injekcijos vietos reakcija	Veido edema		
<i>Tyrimai</i>		Padidėjęs kepenų fermento aktyvumas, vaistiniams preparatams specifinių antikūnų susidarymas			
<i>Sužalojimai, apsinaudojimai ir procedūrų komplikacijos</i>	Su infuzija susijusi reakcija				

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos (SISR)

Per dvejų metų trukmės IS sergančių pacientų klinikinius tyrimus su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos apibrėžtos kaip tos reakcijos, kurios atsirado infuzijos metu ar per 1 valandą po infuzijos. Šių reakcijų pasireiškė 23,1 % IS sergančių pacientų, gydytų natalizumabu (placebo grupėje: 18,7 %). Reiškiniai, kurie natalizumabu gydytiems pacientams pasireiškė dažniau, nei placebo grupėje, yra galvos svaigimas, pykinimas, dilgėlinė ir sąstingis.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Per dvejų metų trukmės placebo kontroliuojamus IS sergančių pacientų klinikinius tyrimus padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė iki 4 % pacientų. Anafilaksinės ir anafilaktoidinės reakcijos pasireiškė mažiau nei 1 % šių vaistinių preparatų vartojusių pacientų. Padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai atsiradavo infuzijos metu arba per 1 valandą laikotarpyje po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Po

vaistinių preparatų patekimo į rinką buvo pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios pasireiškė su vienu ar daugiau iš toliau išvardytų susijusių simptomų: sumažėjusiu kraujospūdžiu, padidėjusiu kraujospūdžiu, skausmu krūtinėje, diskomfortu krūtinėje, dispnėja, angioeurozine edema, kartu su tokiais labiau įprastiniais simptomais kaip išbėrimu ir dilgėline.

Imunogeniškumas

Per dvejų metų trukmės kontroliuojamus IS sergančių pacientų klinikinius tyrimus 10 % pacientų išsivystė antikūnų prieš natalizumabą. Maždaug 6 % pacientų nustatytas nuolatinis antikūnų prieš natalizumabą susidarymas (teigiamas testas buvo kartojamas ne mažiau kaip po 6 savaičių). Vieną kartą antikūnų buvo rasta dar 4 % pacientų. Dėl nuolatinio antikūnų susidarymo natalizumabo veiksmingumas žymiai sumažėja bei išauga padidėjusio jautrumo reakcijų pavojus. Kitos su infuzija susijusios reakcijos, sietinos su nuolatinio antikūnų susidarymu, yra sąstingis, pykinimas, vėmimas ir veido raudonis (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu maždaug po 6 mėnesių terapijos įtariamas nuolatinis antikūnų susidarymas (dėl sumažėjusio veiksmingumo arba pasireiškus su infuzija susijusioms reakcijoms), tai galima aptikti ir patvirtinti po 6 savaičių po pirmojo teigiamo testo atliekamu testu. Atsižvelgiant į sumažėjusio veiksmingumo tikimybę ar galimą padidėjusio jautrumo arba su infuzija susijusių reakcijų pavojų pacientams, kurių organizme nuolat susidaro antikūnai, gydymą reikia nutraukti.

Infekcijos, įskaitant PDL ir oportunistines infekcijas

Per 2 metų trukmės kontroliuojamus IS sergančių pacientų klinikinius tyrimus infekcijų dažnis padidėjo apie 1,5 paciento per metus ir natalizumabo, ir placebo grupėse. Ir natalizumabą, ir placebo vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškė panašaus pobūdžio infekcijos. IS klinikinių tyrimų metu buvo vienas pranešimas apie nesunkų *cryptosporidium* sukeltą viduriavimą. Kitų klinikinių tyrimų metu pranešta apie papildomus oportunistinių infekcijų atvejus; kai kurie jų buvo mirtini. Dauguma pacientų infekcijų metu nenutraukė gydymo natalizumabu ir, tinkamai gydant, pasveiko.

Klinikinių tyrimų metu pūslelinės infekcijos (*Varicella-Zoster* virusas, *Herpes-simplex* virusas) atvejai buvo truputį dažnesni natalizumabu gydytiems pacientams, nei placebo gydytiems pacientams. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje buvo gauta pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus ir kartais mirtinus *herpes simplex* arba *varicella zoster* sukeltų encefalito ir meningito atvejus išsėtine skleroze sergantiems pacientams, gydomiems natalizumabu.. Gydymo natalizumabu trukmė iki šių atvejų pradžios svyravo nuo kelių mėnesių iki kelerių metų (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato registracijos šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams retais atvejais buvo nustatyta ŪTN. Kai kurie iš šių atvejų nustatyti pacientams, kuriems buvo centrinės nervų sistemos (CNS) pūslelinės infekcijų (pvz., pūslelinės sukeltas meningitas ir encefalitas). Kai kuriems pacientams sunkūs ŪTN atvejai, pažeidžiantys vieną arba abi akis, sukėlė aklumą. Šiais atvejais praneštas gydymas apėmė antivirusinį gydymą ir kai kuriais atvejais – operacinį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų, vaistiniam preparatui jau esant rinkoje atliktų stebėjimo tyrimų bei pasyviojo poregistraciniu stebėjimo metu pranešta apie PDL atvejus. PDL paprastai sukelia sunkų neįgalumą arba mirtį (žr. 4.4 skyrių). Poregistraciniu metu vartojant Tysabri taip pat buvo pranešta apie JCV GLN atvejus. JCV GLN simptomai yra panašūs į PDL.

Poveikis kepenims

Po vaistinio preparato atsiradimo rinkoje užfiksuoti spontaniniai pranešimai apie sunkius kepenų pažeidimus, padidėjusį kepenų fermentų kiekį, hiperbilirubinemiją (žr. 4.4 skyrių).

Anemija ir hemolizinė anemija

Stebėjimo tyrimuose vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo pranešimų apie retus sunkius anemijos ir hemolizinės anemijos atvejus pacientams, gydytiems šiuo vaistiniu preparatu.

Piktybiniai dariniai

Per 2 gydymo metus nebuvo nustatyta piktybinių darinių atsiradimo dažnio ar jų rūšies skirtumų natalizumabo ir placebo grupėse. Tačiau norint pilnai atmesti natalizumabo poveikį piktybinių darinių susidarymui, būtina atlikti ilgiau trunkančius stebėjimus (žr. 4.3 skyrių).

Poveikis laboratorinių tyrimų rezultatams

2 metų trukmės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo IS sergantys pacientai, gydymas natalizumabu buvo siejamas su padidėjusiu cirkuliuojančių limfocitų, monocitų, eozinofilų, bazofilų ir raudonųjų kraujo kūnelių su branduoliu kiekiu. Neutrofilų kiekio padidėjimo nenustatyta. Limfocitų, monocitų, eozinofilų ir bazofilų (atskiro tipo ląstelių) gali padaugėti nuo 35 % iki 140 % lyginant su pradine būkle, tačiau, vartojant i.v., vidutinis ląstelių kiekis išlieka normos ribose. Gydymo, vartojant šio vaistinio preparato i.v. formą, metu nustatytas nežymus hemoglobino kiekio (vidutiniškai sumažėjo 0,6 g/dl), hematokrito (vidutiniškai sumažėjo 2 %) ir raudonųjų kūnelių skaičiaus (vidutiniškai sumažėjo $0,1 \times 10^6/l$) sumažėjimas. Visi kraujo rodiklių pakitimai iki prieš gydymą buvusio lygio paprastai atsistato per 16 savaičių po paskutinės vaistinio preparato dozės suvartojimo ir šie pakitimai nesietini su klinikiniais simptomais. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje taip pat gauta pranešimų apie eozinofiliją (eozinofilų skaičius $>1\,500/mm^3$) be klinikinių simptomų pasireiškimo. Tokiais atvejais kai gydymas buvo nutrauktas, padidėjęs eozinofilų skaičius tapo normaliu.

Trombocitopenija

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, buvo pranešta apie trombocitopeniją ir imuninę trombocitopeninę purpurą (ITP), kurios pasireiškė nedažnai.

Vaikų populiacija

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo įvertinti 621 IS sergančiam vaikui, kurių duomenys buvo įtraukti į metaanalizę (taip pat žr. 5.1 skyrių). Šių duomenų ribose naujų saugumo signalų šiai pacientų populiacijai nenustatyta. Metaanalizės metu buvo nustatytas 1 pūslelinės (*herpes*) virusų sukulto meningito atvejis. Metaanalizės metu PDL atvejų nebuvo nustatyta, tačiau apie pasireiškusius PDL atvejus natalizumabu gydytiems vaikams buvo pranešta po vaistinio preparato registracijos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didesnių nei 300 mg dozių saugumas nebuvo tinkamai įvertintas. Didžiausias natalizumabo kiekis, kurį galima saugiai suleisti, nebuvo nustatytas.

Nėra žinomo natalizumabo perdozavimo priešnuodžio. Gydymą sudaro vaistinio preparato nutraukimas ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L04AG03.

Farmakodinaminis poveikis

Natalizumabas yra selektyvus adhezinių molekulių inhibitorius ir jungiasi su žmogaus integrinų $\alpha 4$ subvienetais, kurių ekspresija ypač didelė ant visų leukocitų, išskyrus neutrofilus, paviršiaus. Natalizumabas specifiskai jungiasi su $\alpha 4 \beta 1$ integrinu ir blokuoja sąveiką su jo specifiniu receptoriumi – kraujagyslių ląstelių adhezine molekule 1 (VCAM 1), ir ligandais osteopontinu bei alternatyviai mRNR lygyje subrandintu fibronektino surišimo domenu – jungiamuoju segmentu 1 (CS 1). Natalizumabas blokuoja $\alpha 4 \beta 7$ integrino sąveiką su gleivinės adresinu – ląstelių adhezine molekule 1 (MadCAM 1). Nutraukus šią molekulinę sąveiką, blokuojama mononuklearinių leukocitų transmigracija per endotelį į uždegimo apimtą parenchimos audinį. Tolesnis natalizumabo poveikio mechanizmas gali būti vykstančių uždegimo reakcijų ligos pažeistuose audiniuose stabdymas, slopinant $\alpha 4$ ekspresuojančių leukocitų sąveiką su savo ligandais tarpląsteliniam užpilde ir ant parenchimos ląstelių. Tad natalizumabas gali veikti kaip uždegiminio proceso ligos pažeistoje vietoje inhibitorius ir slopinti tolesnį imuninių ląstelių susitelkimą uždegimo apimtuose audiniuose.

Manoma, kad sergant IS, dėl suaktyvintų T-trombocitų skverbimosi per hematoencefalinį barjerą (HEB) gali atsirasti pakitimų. Leukocitams migruojant per HEB, adhezinės molekulės, esančios ant uždegimo pažeistų ląstelių, sąveikauja su kraujagyslių sienelių endotelio ląstelėmis. $\alpha 4 \beta 1$ sąveika su taikiniai yra svarbus patologinio smegenų uždegimo komponentas, tad ją nutraukus, uždegimas sumažėja. Normaliomis sąlygomis VCAM 1 neekspresuoja smegenų parenchimoje, tačiau esant uždegimą sukeliančių citokinų, VCAM 1 ekspresija yra aktyvinama ant endotelio ląstelių, ir galbūt ant glialinių ląstelių, esančių šalia uždegimo vietos. Kai sergant IS išsivysto centrinės nervų sistemos (CNS) uždegimas IS, būtent $\alpha 4 \beta 1$ sąveika su VCAM 1, CS 1 ir osteopontinu yra tarpinė grandis, sąlygojanti tvirtą leukocitų adheziją ir transmigraciją į smegenų parenchimą bei galinti palaikyti CNS audinio uždegimo proceso grandininę reakciją. Šių $\alpha 4 \beta 1$ molekulinį sąveikų su taikiniai blokavimas sumažina smegenų uždegimo proceso aktyvumą sergant IS ir slopina tolesnį imuninių ląstelių perdavimą į uždegimo apimtus audinius bei tuo pačiu sumažina IS pakitimų susidarymą ir plitimą.

Klinikinis veiksmingumas

AFFIRM klinikinis tyrimas

Vaistinio preparato monoterapijos veiksmingumas buvo tiriamas dvejų metų trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (AFFIRM studija), kuriuose dalyvavo RRIS sergantys pacientai, prieš įtraukimą į tyrimus patyrę bent 1 klinikinį paūmėjimą per metus ir kurių rodiklis pagal Kurtzke išplėstinę neįgalumo būsenos skalę (EDSS) buvo nuo 0 iki 5. Pacientų amžiaus mediana buvo 37 metai, ligos trukmės mediana – 5 metai. Pacientams atsitiktinių imčių metodu santykiu 2:1 buvo skirtas Tysabri 300 mg (n = 627) arba placebo (n = 315), vartojami kas 4 savaitės – iki 30 infuzijų per visą gydymo laikotarpį. Neurologinis vertinimas buvo atliekamas kas 12 savaičių ir įtariamų paūmėjimų metu. Kasmet buvo atliekama MR tomografija T1 gadolinio (Gd) išryškintų pakitimų ir T2 hiperintensyviųjų pakitimų įvertinimui.

Tyrimų charakteristikos ir rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. AFFIRM studija: pagrindinės charakteristikos ir rezultatai	
Tyrimo planas	Monoterapija; 120 savaičių atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami paralelinių grupių tyrimai
Objektai	Recidyvuojanti remituojanti IS (McDonald kriterijai)
Gydymas	Placebas / natalizumabas 300 mg i.v. kas 4 savaites
Vienerių metų gydymo kriterijus	Paūmėjimų dažnis
Dvejų metų gydymo kriterijus	Neįgalumo progresavimas pagal EDSS

2 lentelė. AFFIRM studija: pagrindinės charakteristikos ir rezultatai		
Antriniai kriterijai:	Paūmėjimų dažnio kintamieji / MRT kintamieji	
Objektai	Placebas	Natalizumabas
Atsitiktinių imčių	315	627
Baigė 1 metų gydymo kursą	296	609
Baigė 2 metų gydymo kursą	285	589
Amžius metais, mediana (diapazonas)	37 (19–50)	36 (18–50)
Sirgimo IS trukmė metais, mediana (diapazonas)	6,0 (0–33)	5,0 (0–34)
Laikotarpis po diagnozės metais, mediana (diapazonas)	2,0 (0–23)	2,0 (0–24)
Paūmėjimai per paskutinius 12 mėnesių, mediana (diapazonas)	1,0 (0–5)	1,0 (0–12)
EDSS atskaitos taškas, mediana (diapazonas)	2 (0–6,0)	2 (0–6,0)
REZULTATAI		
Paūmėjimų dažnis per metus		
Po vienerių metų (pirminis kriterijus)	0,805	0,261
Po dvejų metų	0,733	0,235
Vieneri metai	Dažnio koeficientas 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
Dveji metai	Dažnio koeficientas 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Be paūmėjimų		
Po vienerių metų	53 %	76 %
Po dvejų metų	41 %	67 %
Neįgalumas		
Progresavimo proporcija ¹ (patvirtinimas po 12 savaitių; pirminė išdava)	29 %	17 %
	Pavojaus koeficientas 0,58 CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Progresavimo proporcija ¹ (patvirtinimas po 24 savaitių)	23 %	11 %
	Pavojaus koeficientas 0,46 CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRT (0–2 metai)		
T2 hiperintensyviųjų pakitimų apimtys pokyčio mediana procentais	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Naujų ir naujai išplitusių T2 hiperintensyviųjų pakitimų kiekio vidurkis	11,0	1,9 (p<0,001)
T1 hipointensyviųjų pakitimų kiekio vidurkis	4,6	1,1 (p<0,001)
Gd išryškintų pakitimų kiekio vidurkis	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Neįgalumo progresavimas buvo pripažįstamas bent 1,0 balu padidėjus EDSS rodikliui, lyginant su išeitiniu EDSS >=1,0, išlikęs 12 arba 24 savaites, arba bent 1,5 balo padidėjus EDSS rodikliui, lyginant su išeitiniu EDSS =0, išlikęs 12 arba 24 savaites.		

Nuo sparčiai besivystančios RRIS gydytų pacientų pogrupyje (pacientai, patyrę 2 ir daugiau paūmėjimų ir turintys 1 ar daugiau Gd+ pakitimą) metinis atkryčių dažnis buvo 0,282 natalizumabo grupėje (n=148) ir 1,455 placebo grupėje (n=61) (p <0,001). Neįgalumo progresavimo pavojaus

koeficientas buvo 0,36 (95 % CI: 0,17, 0,76) $p=0,008$. Šie rezultatai gauti *post hoc* analizės būdu ir traktuotini atsargiai. Nėra duomenų apie paūmėjimų sunkumą prieš įtraukiant pacientus į tyrimus.

Tysabri stebėjimo programa (TSP)

Tebevykstančios Tysabri stebėjimo programos (TSP), 4 fazės, daugiacentrio, vienos grupės tyrimo ($n = 5770$) tarpinė rezultatų (2015 m. gegužės mėn.) analizė parodė, kad pacientams keičiant gydymą iš beta interferono ($n = 3255$) ar glatiramero acetato (GA) ($n = 1384$) į Tysabri, buvo nustatytas ilgalaikis, reikšmingas metinio atkryčių dažnio sumažėjimas ($p < 0,0001$). Vidutiniai EDSS balai išliko stabilūs per 5 metus. Atitinkant veiksmingumo rezultatus, gautus pacientams, keičiantiems gydymą iš beta interferono ar GA į Tysabri, pacientams, keičiantiems gydymą iš fingolimodo ($n = 147$) į šį vaistinį preparatą, buvo nustatytas reikšmingas metinio atkryčių dažnio (MAD) sumažėjimas, kuris išliko stabilus per 2 metus, ir vidutiniai EDSS balai išliko stabilūs, lyginant su pradine būkle, iki 2-ųjų metų. Interpretuojant šiuos duomenis, reikia atsižvelgti į ribotą imties dydį ir trumpesnę natalizumabo ekspoziciją šiame pacientų pogrupyje.

Vaikų populiacija

Po vaistinio preparato registracijos buvo atlikta metaanalizė naudojant natalizumabu gydyto 621 IS sergančio vaiko duomenis (amžiaus mediana 17 metų, intervalas buvo nuo 7 iki 18 metų, 91 % buvo ≥ 14 metų). Šios analizės metu nedideliame pacientų, kurių duomenys iki gydymo buvo prieinami (158 iš 621 paciento), pogrupiui buvo nustatytas MAD sumažėjimas nuo prieš gydymą buvusio 1,466 (95 % PI 1,337, 1,604) iki 0,110 (95 % PI 0,094, 0,128).

Išplėstinis dozavimo intervalas

Iš anksto apibrėžtoje, retrospektyvinėje JAV Tysabri intravenine injekcija gydomų pacientų, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV (TOUCH vaistinio preparato skyrimo programa), analizėje buvo palyginta pacientų, gydytų patvirtintu dozavimo intervalu, ir pacientų, gydytų pailginto intervalo dozavimu, kaip nustatyta per pastaruosius 18 ekspozicijos mėnesių (PID, vidutinis dozavimo intervalas – maždaug 6 savaitės), PDL rizika. Dauguma (85 %) dozes pagal PID gavusių pacientų, prieš pereinant prie PID, vartojo vaistinį preparatą pagal patvirtintą dozavimą ≥ 1 metus. Analizė parodė PDL rizikos sumažėjimą pacientams, gydytiems pagal PID (rizikos santykis = 0,06, rizikos santykio 95 % PI = nuo 0,01 iki 0,22).

Pacientams, kurie pereina prie ilgesnio dozavimo po ≥ 1 metų trukmės gydymo pagal patvirtintą šio vaistinio preparato intraveninės injekcijos dozavimą ir kurie metus prieš perėjimą nepatyrė atkryčio, buvo sumodeliuoti veiksmingumo duomenys. Dabartinis farmakokinetikos ir farmakodinamikos savybių statistinis modeliavimas ir simuliacijos rodo, kad IS ligos aktyvumo rizika gali būti didesnė prie ilgesnio dozavimo intervalo pereinantiesiems pacientams, kuriems dozavimo intervalai yra ≥ 7 savaitės. Šiems duomenims patvirtinti nebuvo atlikta jokių perspektyviųjų klinikinių tyrimų.

Natalizumabo veiksmingumas gydant pagal PID nebuvo nustatytas, todėl PID naudos ir rizikos santykis yra nežinomas (žr. „*Leidimas į veną kas 6 savaites*“).

Leidimas į veną kas 6 savaites

Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant perspektyvųjį, atsitiktinių imčių, intervencinį, kontroliuojamąjį, atvirąjį, vertintojui koduotą, tarptautinį 3 fazės tyrimą (NOVA, 101MS329), kuriame dalyvavo tiriamieji, sergantys recidyvuojančia remituojančia IS pagal 2017 m. McDonald kriterijus, kuriems kas šešias savaites į veną buvo suleidžiama natalizumabo. Tyrimo tikslas buvo įvertinti veiksmingumo skirtumą tarp dozavimo vieną kartą per 6 savaites ir vieną kartą per 4 savaites režimų.

Tyrimo dalyvauti atsitiktinių imčių metodu buvo atrinkti 18-60 metų amžiaus 499 tiriamieji, kurių rodiklis pagal EDSS skalę atrankos metu buvo $\leq 5,5$, kuriems buvo taikomas bent 1 metų trukmės gydymas natalizumabu leidžiant į veną kas keturias savaites ir kurių būklė buvo kliniškai stabili (nebuvo atkryčio per paskutinius 12 mėnesių, atrankos metu nebuvo gadolinio (Gd) išryškintų T1

pakitimų). Tyrimo metu tiriamieji, kurie perėjo prie natalizumabo vartojimo kartą per 6 savaites po bent vienerių metų trukmės gydymo leidžiant į veną kas 4 savaites, buvo vertinami lyginant su tiriamaisiais, kuriems toliau buvo taikomas gydymas leidžiant į veną vieną kartą per 4 savaites.

Pradiniai demografiniai amžiaus, lyties, natalizumabo ekspozicijos trukmės, šalies, kūno svorio, antikūnų prieš JCV buvimo ir atkryčių skaičiaus per vienerius metus iki pirmosios dozės, atkryčių skaičiaus vartojant natalizumabą, ankstesnių LEMT skaičiaus ir ankstesnių LEMT tipų pogrupiai dozavimo vieną kartą per 6 savaites ir vieną kartą per 4 savaites režimų grupėse buvo panašūs.

3 lentelė. NOVA tyrimas: pagrindinės charakteristikos ir rezultatai		
Tyrimo planas	Monoterapija; 3b fazės perspektyvusis, atsitiktinių imčių, intervencinis, kontroliuojamasis, atvirasis, vertintojui koduotas, tarptautinis tyrimas	
Tiriamieji	RRIS (McDonald kriterijai)	
Gydymo skyrimas (1 dalis)	Natalizumabas vieną kartą per 4 savaites po 300 mg i.v.	Natalizumabas vieną kartą per 6 savaites po 300 mg i.v.
Atsitiktinių imčių grupės	248	251
REZULTATAI		
1 dalies mITT ^a populiacija po 72 savaitių	242	247
Nauji / naujai išplitę (N/NI) T2 pakitimai per 72 savaites nuo pradinio įvertinimo Tiriamieji, kuriems pasireiškusių pakitimų skaičius = 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 %)
nėra	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Koreguotasis N/NI T2 hiperintensyviųjų pakitimų skaičiaus vidurkis (pagrindinė vertinamoji baigtis)* 95 % PI ^{b,c}	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Tiriamųjų, kuriems atsirado N/NI T2 pakitimų, dalis	4,1 %	4,3 %
Tiriamųjų, kuriems atsirado T1 hipointensyviųjų pakitimų, dalis	0,8 %	1,2 %
Tiriamųjų, kuriems atsirado Gd išryškintų pakitimų, dalis	0,4 %	0,4 %
Koreguotasis metinis atkryčių dažnis	0,00010	0,00013
Tiriamųjų, kuriems nebuvo atkryčių, dalis**	97,6 %	96,9 %

3 lentelė. NOVA tyrimas: pagrindinės charakteristikos ir rezultatai		
Dalis, kuriai po 24 savaitių nebuvo patvirtinto EDSS pablogėjimo	92 %	90 %
^a mITT populiacija, į kurią įėjo visi atsitiktinių imčių metodu atrinkti dalyviai, kurie buvo gydomi bent 1 doze tiriamojo vaistinio preparato (natalizumabo SID (standartinio intervalo dozavimas) arba natalizumabo PID (pailginto intervalo dozavimas) ir kuriems po pradinio įvertinimo buvo gautas bent 1 rezultatas, atlikus šiuos klinikinius vertinimus: MRT veiksmingumo vertinimai, atkryčiai, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI skalė. ^b Vertinta naudojant neigiamą binominę regresiją, gydymą naudojant kaip klasifikaciją, o pradinį kūno svorį (≤ 80 kg palyginti su > 80 kg), natalizumabo ekspozicijos trukmę pradinio įvertinimo metu (≤ 3 metai palyginti su > 3 metais) ir regioną (Šiaurės Amerika, JK, Europa, Izraelis ir Australija) kaip kovariantes. ^c Nustatytos pažaidos įtrauktos į analizę, nepriklausomai nuo interkurentinių reiškinių, o trūkstamos vertės dėl veiksmingumo arba saugumo (6 tiriamieji perėjo prie dozavimo kas 4 savaites ir po 1 tiriamąjį nutraukė gydymą vieną kartą per 6 savaites ir vieną kartą per 4 savaites dozavimo grupėse) užpildomos pagal gydymų tiriamųjų blogiausią atvejį to paties apsilankymo metu toje pačioje gydymo grupėje arba kitaip naudojant daugkartinio užpildymo metodą. * Skaitinių N/NI pakitimų skirtumą, pastebėtą tarp abiejų gydymo grupių, sąlygojo didelis skaičius pažaidų, atsirandančių dviems tiriamiesiems dozavimo kas 6 savaites grupėje – vienam tiriamajam, kuriam pažaidų atsirado praėjus trims mėnesiams po gydymo nutraukimo, ir antram tiriamajam, kuriam po 72 savaitių diagnozuota besimptomė PDL. ** Atkryčiai – klinikiniai atkryčiai buvo vertinami kaip apibrėžiama pagal naujus arba pasikartojančius neurologinius simptomus, nesusijusius su karščiavimu arba infekcija, kurių mažiausia trukmė yra 24 valandos.		

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po pakartotino 300 mg natalizumabo dozės suleidimo į veną IS sergantiems ligoniams, vidutinė maksimali stebėta koncentracija serume buvo 110 ± 52 µg/ml. Dozės skyrimo periodu pastoviosios natalizumabo koncentracijos mažiausiosios vertės vidurkis dozuoiant kas 4 savaites buvo nuo 23 µg/ml iki 29 µg/ml. Bet kuriuo metu taikant dozavimo kartą per 6 savaites režimą vidutinė mažiausioji koncentracija buvo maždaug 60-70 % mažesnė nei taikant dozavimo kartą per 4 savaites režimą. Apskaičiuota, kad pastovioji koncentracija pasiekama maždaug po 24 savaitių. Populiacinė farmakokinetikos analizė apima 12 tyrimų ir 1 781 tiriamąjį, vartojantį dozes nuo 1 iki 6 mg/kg ir fiksuotas 150/300 mg dozes.

Pasiskirstymas

Medianinis pastovusis pasiskirstymo tūris buvo 5,96 l (5,59–6,38 l, 95 % pasikliautinasis intervalas).

Eliminacija

Apskaičiuota tiesinio klirenso populiacijos mediana buvo 6,08 ml/val. (5,75–6,33 ml/val., 95 % pasikliautinasis intervalas), o apskaičiuotas medianinis pusinės eliminacijos periodas buvo 28,2 dienos. Galutinio pusinės eliminacijos periodo 95-ojo procentilio intervalas yra nuo 11,6 iki 46,2 dienos.

1 781 paciento populiacijos analizėje buvo tiriamas pasirinktų kovariantų, įskaitant kūno masę, amžių, lytį, antikūnų prieš natalizumabą buvimą ir farmacinę formą, poveikis farmakokinetikai. Pastebėta, kad natalizumabo dispozicijai įtakos turi tik kūno masė, antikūnų prieš natalizumabą buvimas ir 2 fazės tyrimuose naudota farmacinė forma. Didėjant kūno masei natalizumabo klirensas didėjo mažiau nei proporcingai, t. y. ± 43 % kūno masės pokytis sukėlė klirenso pokyčius tik nuo -33 % iki 30 %. Nuolatinis antikūnų prieš natalizumabą buvimas padidino natalizumabo klirensą maždaug 2,45 karto, kas atitiko pastebėtas mažesnes natalizumabo koncentracijas serume pacientams, kurių organizme nuolat yra antikūnų prieš natalizumabą.

Ypatingosios populiacijos

Vaikų populiacija

Natalizumabo farmakokinetika IS sergantiems vaikams neištirta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Natalizumabo farmakokinetika pacientams, kuriems pasireiškė inkstų veiklos nepakankamumas, tiriama nebuvo.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Natalizumabo farmakokinetika pacientams, kuriems pasireiškė kepenų veiklos nepakankamumas, tiriama nebuvo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Daugumos *in vivo* studijų metu buvo nustatyta, kad su natalizumabo farmakologiniu aktyvumu visada nuosekliai kinta limfocitų migracija, kai padidėja baltųjų kraujo kūnelių kiekis bei padidėja blužnies masė. Šie pokyčiai buvo grįžtamieji ir nebuvo pastebėti jų nepageidaujamų toksikologinių pasekmių.

Tyrimuose su pelėmis, kurioms buvo skiriama natalizumabo, melanomos ir limfoblastinės leukemijos navikų ląstelių augimas ir metastazės nepadidėjo.

„Ames“ testu arba žmogaus chromosomų aberacijos tyrimais nebuvo nustatyta klastogeninio ar mutageninio natalizumabo poveikio. *In vitro* tyrimais nenustatyta natalizumabo poveikio navikų linijai, turinčiai α 4-integrino, proliferacijai arba fitotoksiškumui.

Vienų tyrimų su jūrų kiaulytėmis metu, skiriant didesnes už klinikines žmogaus dozes pastebėtas patelių vaisingumo sumažėjimas; natalizumabas neturi poveikio patinų vaisingumui.

Natalizumabo poveikis reprodukcijai buvo vertinamas 5 tyrimuose: 3 su jūrų kiaulytėmis ir 2 su *cynomolgus* rūšies beždžionėmis. Šiuose tyrimuose nenustatyta teratogeninio poveikio ar neigiamos įtakos jauniklių augimui. Vienuose tyrimuose su jūrų kiaulytėmis pastebėtas nedidelis jauniklių išgyvenamumo sumažėjimas. Tyrimuose su beždžionėmis persileidimų skaičius 30 mg/kg natalizumabo grupėje buvo dvigubai didesnis, palyginus su atitinkamomis kontrolinėmis grupėmis. Tai buvo didelio persileidimų dažnio vaistiniu preparatu gydytų grupių pirmajame pulke rezultatas, tuo tarpu antrajame pulke tokio padidėjimo nepastebėta. Kituose tyrimuose poveikio persileidimų skaičiui nebuvo nustatyta. Tyrimų su nėščiomis *cynomolgus* rūšies beždžionėmis metu nustatyti su natalizumabu sietini vaisiaus pokyčiai, tame tarpe anemija, sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjusi blužnies masė ir sumažėjusi kepenų bei užkrūčio liaukos masė. Šie pokyčiai sietini su padidėjusia blužnies ekstrameduline kraujodara, užkrūčio liaukos atrofija ir kraujodaros kepenyse sumažėjimu. Sumažėjęs trombocitų kiekis nustatytas ir jaunikliams, kuriuos atsivedusioms patelėms iki vaikavimosi buvo skiriama natalizumabo, tačiau anemijos šiems jaunikliams nenustatyta. Visi pakitimai pasireiškė tik skiriant didesnes už klinikines žmogaus dozes. Šie pakitimai atsistatė iš organizmo pasišalinus natalizumabui.

Cynomolgus rūšies beždžionės iki jauniklių atsivedimo gydant natalizumabu, kai kurių patelių piene buvo rasta natalizumabo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80 (E 433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Tysabri 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai

Praskiestas tirpalas

Nustatyta, kad praskiesto tirpalo, laikomo nuo 2 °C iki 8 °C (ir iki 30 °C) temperatūroje, cheminės ir fizikinės savybės išlieka stabilios 72 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu, rekomenduojama suvartoti tuoj pat po praskiedimo natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Jei nesuvartojamas iškart, praskiestas tirpalas laikomas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje ir tinka vartoti ne ilgiau kaip 24 val. po praskiedimo. Už praskiesto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas prieš suvartojimą atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

15 ml koncentratas flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (chlorbutilo guma) ir gaubteliu (aliuminis) su nuimamu dangteliu.

Pakuotės dydis: po vieną flakoną dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo instrukcija:

- Prieš skiedimą ir švirkštimą patikrinkite flakoną, ar tirpale nėra matomų dalelių. Jeigu tirpale yra matomų dalelių ir (arba) tirpalas flakone nėra bespalvis, skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis, šio flakono vartoti negalima.
- Intraveninį infuzinį tirpalą ruoškite steriliomis sąlygomis. Atidenkite flakono nuimamąjį dangtelį. Įdurkite švirkšto adatą per guminio kamščio vidurį į flakono vidų ir įtraukite 15 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

- 15 ml koncentrato infuziniam tirpalui praskieskite 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Lengvai pavartykite tirpalą, kad visiškai susimaišytų. Nekratykite.
- Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais.
- Prieš infuziją apžiūrėkite praskiestą vaistinį preparatą, ar nėra matomų dalelių, ar nepakitusi tirpalo spalva. Nenaudokite vaistinio preparato, jei pakitusi jo spalva ar tirpale matote dalelių.
- Praskiestas vaistinis preparatas suvartotinas kaip galima greičiau ir ne vėliau kaip per 24 valandas po praskiedimo. Jeigu praskiestas vaistinis preparatas buvo laikomas nuo 2 °C iki 8 °C (negalima užšaldyti), prieš infuziją palikite vaistinį preparatą sušilti kambario temperatūroje.
- Praskiesto tirpalo infuzija į veną atliekama per vieną valandą, infuzijos greitis – apie 2 ml per minutę.
- Baigus infuziją, intraveninį vamzdelį praskalaukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
- Viename flakone yra vienkartinė vaistinio preparato dozė.
- Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/346/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. birželio 27 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. balandžio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tysabri 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre yra 150 mg natalizumabo (*natalizumabum*).

Natalizumabas yra rekombinantinis humanizuotas anti- α 4-integrino antikūnas, kurį rekombinantinės DNR technologijos būdu gamina pelių ląstelių linija.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Bespalvis arba gelsvas, šiek tiek opalescuojantis arba opalescuojantis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ligos eigą modifikuojanti Tysabri monoterapija skirta suaugusiesiems, sergantiems itin aktyvios formos recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS), gydyti, ji taikoma šioms pacientų grupėms:

- itin aktyvia ligos forma sergantiems pacientams, kuriems nepadeda pilnas ir tinkamas gydymo kursas mažiausiai viena ligos eigą modifikuojančia terapija (LEMT) (dėl išimčių ir informacijos apie laikotarpius, per kuriuos vaistinis preparatas pašalinama iš organizmo, žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) arba
- sparčiai besivystančia sunkia RRIS sergantiems pacientams, kurie patyrė 2 arba daugiau negalia sukeliančių paūmėjimų per vienerius metus, bei kurių smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) yra 1 arba daugiau gadolinio išryškintas pakitimo židiny, arba reikšmingai padaugėjo T2 pakitimo židinių, lyginant su paskutiniu neseniai darytu MRT.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jo eigą nuolat stebėti turi tik šioje srityje specializavęsi gydytojai, turintys neurologinių būsenų diagnozavimo ir gydymo patirties, gydymo centruose, kur yra galimybė greitai atlikti MRT. Injekciją turi atlikti sveikatos priežiūros specialistas, ir reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia ankstyvieji progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) požymiai ir simptomai. Šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams būtina duoti paciento išpėjamąją kortelę ir informuoti juos apie su vaistinio preparato vartojimu susijusią riziką (taip pat žr. pakuotės lapelį). Po 2 gydymo metų pacientus reikia pakartotinai informuoti apie rizikas (ypač apie padidėjusią riziką susirgti PDL) ir juos bei jų slaugytojus apmokyti atpažinti ankstyvuosius PDL požymius ir simptomus.

Būtina pasiruošti reikiamas priemones galimoms padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti ir MRT įrangą. Apie poodinės formos skyrimą Tysabri niekada nevartojusių pacientų populiacijoje duomenų yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

Kai kurie pacientai gali būti gydyti imunosupresiniais vaistiniais preparatais (pvz., mitoksantronu, ciklofosfamidą, azatioprinu). Šie vaistiniai preparatai gali slopinti imunitetą ilgesnį laiką, net ir

nustojus juos vartoti, todėl prieš skiriant tokiems pacientams gydytojas turi patvirtinti, kad jų imuninė sistema nesutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama poodinės injekcijos dozė yra 300 mg kas 4 savaites. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 150 mg natalizumabo, todėl pacientui reikia suleisti du užpildytus švirkštus.

Pacientams, kuriems nenustatyta akivaizdžios gydymo naudos po 6 mėnesių, reikia rūpestingai apsvarstyti, ar tęsti gydymo kursą.

Duomenys apie natalizumabo (intraveninės infuzijos) saugumą ir veiksmingumą vartojant 2 metus gauti kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų metu. Po 2 metų tęsti gydymo kursą galima tik pakartotinai įvertinus potencialią gydymo naudą ir pavojų. Pacientus reikia pakartotinai informuoti apie PDL rizikos veiksnius, pvz., gydymo trukmę, imunosupresantų vartojimą prieš gydymą vaistiniu preparatu ir antikūnų prieš Džono Kaningemo virusą (JCV) buvimą (žr. 4.4 skyrių).

Pakartotinis vartojimas

Pakartotinio vartojimo veiksmingumas nenustatytas (dėl saugumo žr. 4.4 skyrių).

Bet kokią vaistinio preparato vartojimo metodo keitimą galima atlikti po 4 savaitių po ankstesnės dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti vyresniems nei 65 metų pacientams, nes nepakanka skyrimo šiai populiacijai duomenų.

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Nebuvo atlikta klinikinių tyrimų inkstų ir kepenų veiklos sutrikimų poveikiui įvertinti.

Eliminacijos mechanizmas ir populiacinės farmakokinetikos analizės rezultatai leidžia manyti, kad pacientams, sergantiems inkstų ir kepenų nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Vartojimo metodas

Tysabri 150 mg injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte injekciją po oda (s.c.) turi suleisti tik sveikatos priežiūros specialistas. Jis nėra skirtas leisti į veną (i.v.) infuzijos būdu.

Du užpildytus švirkštus (bendra dozė 300 mg) reikia suleisti vieną po kito be ilgos delsos. Antrąją injekciją reikia atlikti ne vėliau nei 30 minučių po pirmosios injekcijos.

Poodinės injekcijos vietos yra šlaunis, pilvas ar užpakalinė viršutinė rankos dalis. Injekcijos negalima suleisti į kūno vietą, kurioje oda sudirginta, paraudusi, sumušta, užkrėsta ar dėl bet kokios priežasties randuota. Ištraukiant švirkštą iš injekavimo vietos, stūmoklį reikia paleisti, o adatą ištraukti tiesiai. Paleidus stūmoklį, adatos apsauga galės uždengti adatą. Antroji injekcija turėtų būti didesniu nei 3 cm atstumu nuo pirmosios injekcijos vietos (žr. vartojimo instrukcijas pakuotės lapelio pabaigoje).

Natalizumabu anksčiau negydyti pacientai turi būti stebimi injekcijos metu ir 1 valandą po to dėl reakcijos į injekciją požymių ir simptomų, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, leidžiant pirmąsias 6 dozes. Natalizumabu jau gydomiems pacientams, kuriems jau skirtos bent 6 dozės, neatsižvelgiant į pirmųjų 6 natalizumabo dozių vartojimo metodą, 1 valandos po injekcijos stebėjimo laiką atlikus tolesnes poodines injekcijas klinikinio sprendimu galima sutrumpinti arba atsisakyti stebėjimo, jeigu pacientams nepasireiškė reakcijos į injekciją ir (arba) infuziją.

Pacientams, kurie anksčiau gerai toleravo ne mažiau kaip 6 natalizumabo dozes, t. y. kuriems nepasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijų, galima svarstyti galimybę skirti natalizumabo injekcijas, kurias sveikatos priežiūros specialistas suleistų ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose (pvz., namuose). Sprendimas pacientui skirti injekcijas ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose turi būti priimtas įvertinus ir rekomendavus gydytojui specialistui. Sveikatos priežiūros specialistai turi budriai stebėti, ar neatsiranda ankstyvųjų PDL požymių ir simptomų (žr. 4.4 skyrių, kuriame pateikiama daugiau informacijos apie PDL ir mokomąsias priemones).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

Pacientai, kuriems padidėjęs oportunistinių infekcijų pavojus, įskaitant pacientus, kurių nusilpusi imuninė sistema (tame tarpe pacientai, kuriems kartu skiriami imunosupresantai ir pacientai, kurių imuninė sistema sutrikusi nuo ankstesnio gydymo) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Skyrimas kartu su kitomis LEMT.

Žinomi aktyvūs piktybiniai dariniai, išskyrus pacientus, sergančius odos bazinių ląstelių karcinoma.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

Šio vaistinio preparato vartojimas siejamas su padidėjusia rizika susirgti PDL, JC viruso sukeliama oportunistine infekcija, kuri gali baigtis mirtimi arba sukelti sunkią negalią. Dėl šios padidėjusios PDL išsivystymo rizikos, gydymo naudą ir riziką gydytojas specialistas su pacientu turi įvertinti individualiai. Pacientai gydymo laikotarpiu turi būti reguliariai stebimi ir juos bei jų slaugytojus reikia apmokyti atpažinti ankstyvuosius PDL požymius ir simptomus. JC virusas taip pat sukelia JCV grūdėtųjų ląstelių neuronopatiją (GLN), apie kurią buvo pranešta pacientams, gydytiems šiuo vaistiniu preparatu. JCV GLN simptomai yra panašūs į PDL simptomus (t. y. smegenėlių sindromas).

Toliau nurodyti rizikos veiksniai yra susiję su padidėjusia PDL rizika:

- Antikūnų prieš JCV buvimas.
- Gydymo trukmė, ypač ilgiau kaip 2 metai. Po 2 metų visus pacientus būtina pakartotinai informuoti apie PDL riziką vartojant šį vaistinį preparatą.
- Imunosupresantų vartojimas prieš gydymą šiuo vaistiniu preparatu.

Pacientams, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV, yra didesnė PDL atsiradimo rizika nei pacientams, kurių organizme antikūnų prieš JCV nėra. Pacientams, kuriems yra visi trys PDL rizikos veiksniai (t. y. kurių organizme yra antikūnų prieš JCV **ir** kuriems buvo taikomas gydymas šiuo vaistiniu preparatu ilgiau kaip 2 metus, **ir** kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas imunosupresantais), PDL atsiradimo rizika yra reikšmingai didesnė.

Natalizumabu gydytų pacientų, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV, ir kurie prieš gydymą nevartojo imunosupresantų, antikūnų prieš JCV atsako lygis (indeksas) yra susijęs su PDL rizikos lygiu.

Pacientams, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV, pailginto intervalo natalizumabo dozavimas (vidutinis dozavimo intervalas – maždaug 6 savaitės) yra galimai susijęs su mažesne PDL rizika, palyginti su patvirtintu dozavimu. Skiriant pailginto intervalo dozavimą reikia laikytis atsargumo priemonių, nes pailginto intervalo dozavimo veiksmingumas nebuvo nustatytas, o atitinkamas naudos ir rizikos santykis šiuo metu nėra žinomas (žr. 5.1 skyrių). PDL rizikos sumažėjimas pagrįstas duomenimis, gautais iš intraveninio vartojimo metodo. Klinikinių duomenų apie šio pailginto intervalo dozavimo leidžiant po oda vartojimo saugumą ar veiksmingumą nėra. Daugiau informacijos ieškokite informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

Pacientams, kurie laikomi turintys didelę riziką, šį gydymą reikia tęsti tik tuomet, jei nauda yra didesnė už riziką. Informacija apie PDL rizikos vertinimą įvairiems pacientų pogrupiams pateikiama informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

Antikūnų prieš JCV tyrimas

Rizikos grupių išskyrimui gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu papildomos informacijos pateikia antikūnų prieš JCV tyrimai. Rekomenduojama atlikti antikūnų prieš JCV serume tyrimą prieš pradedant gydymą arba šį vaistinį preparatą vartojantiems pacientams, kuriems informacija apie antikūnų buvimą nežinoma. Pacientams, kurių organizme antikūnų prieš JCV nėra, PDL rizika gali išlikti dėl tokių priežasčių, kaip nauja JCV infekcija, svyruojantis antikūnų kiekis arba klaidingai neigiamas antikūnų tyrimo rezultatas. Pacientams, kurių organizme antikūnų prieš JCV nėra, rekomenduojama pakartoti tyrimus kas 6 mėnesius. Praėjus 2 gydymo metams, pacientus, kuriems nustatytas mažas indeksas ir kurie anksčiau nevartojo imunosupresantų, rekomenduojama pakartotinai tirti kas 6 mėnesius.

Antikūnų prieš JCV tyrimas (ELISA) neturėtų būti naudojamas PDL diagnozavimui. Plazmaferezė / pakaitinė plazmos terapija (PLEX) arba intraveninio imunoglobulino (IVIg) vartojimas gali turėti įtakos reikšmingam antikūnų prieš JCV serume tyrimų interpretavimui. Antikūnai prieš JCV pacientams neturi būti tiriami 2 savaites po PLEX dėl antikūnų iš serumo pašalinimo arba 6 mėnesius po IVIg vartojimo (t. y. 6 mėnesiai = 5 x imunoglobulinų pusinės eliminacijos trukmė).

Daugiau informacijos apie antikūnų prieš JCV tyrimą ieškokite informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

MRT tyrimas PDL nustatyti

Prieš pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, būtina turėti naują (ne senesnę kaip 3 mėnesių) MRT, kad galima būtų palyginti informaciją, ir MRT turi būti pakartotinai atliekamas bent vieną kartą per metus. Pacientams, kuriems yra didesnė PDL rizika, reikėtų apsvarstyti galimybę dažniau atlikti MRT tyrimus (pvz., kas 3–6 mėnesius) naudojant sutrumpintą protokolą. Tai apima:

- pacientus, kuriems nustatyti visi trys PDL rizikos veiksniai (t. y. kurių organizme yra antikūnų prieš JCV **ir** kuriems gydymas šiuo vaistiniu preparatu buvo taikomas ilgiau kaip 2 metus, **ir** kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas imunosupresantais),

arba

- pacientus, kuriems nustatytas didelis antikūnų prieš JCV indeksas, kuriems gydymas šiuo vaistiniu preparatu buvo taikomas ilgiau nei 2 metus ir kurie anksčiau nevartojo imunosupresantų.

Turimi duomenys rodo, kad PDL rizika yra maža, kai indeksas yra lygus 0,9 arba mažesnis, ir reikšmingai didėja virš 1,5 pacientams, kurie šiuo vaistiniu preparatu yra gydomi ilgiau nei 2 metus (daugiau informacijos žr. informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse).

Tyrimų, skirtų šio vaistinio preparato veiksmingumui ir saugumui įvertinti, kai pacientams gydymas keičiamas iš LEMT su imunosupresiniu poveikiu, neatlikta. Nežinoma, ar pacientams, keičiantiems gydymą iš šių terapijų į šį gydymą, yra padidėjusi PDL rizika, todėl šiuos pacientus reikia dažniau stebėti (t. y. panašiai kaip pacientus, keičiančius gydymą iš imunosupresantų į šį vaistinį preparatą).

Diferencinė diagnostika siekiant nustatyti PDL turi būti apsvarstyta visiems IS sergantiems pacientams, kurie vartoja natalizumabo, ir kuriems pasireiškia neurologinių simptomų ir (arba) atlikus MRT, yra nustatoma naujų pakitimų smegenyse. Buvo gauta pranešimų apie besimptomės PDL atvejus, nustatytus remiantis MRT ir JCV DNR buvimu cerebrospinaliniame skystyje.

Daugiau informacijos apie PDL rizikos valdymą natalizumabu gydomiems pacientams gydytojai turi ieškoti informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

Jei įtariama PDL arba JCV GLN, būtina nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol bus atvesta PDL diagnozė.

Gydytojas specialistas turi įvertinti paciento būklę ir nustatyti, ar simptomai rodo neurologinį sutrikimą; ir jei taip, ar šie simptomai tipiški IS, ar gali reikšti PDL arba JCV GLN. Jeigu kyla abejonių, reikia atlikti kitus tyrimus, įskaitant MRT, geriau kontrastinį (palyginimui su prieš gydymą atlikta pradine MRT); tai gali būti CSS tyrimas dėl JC viruso DNR ir pakartotiniai neurologiniai vertinimai, kaip nurodyta informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse (žr. mokomąją priemonę). Gydytojui atmetus PDL ir (arba) JCV GLN galimybę (jei būtina, kartojant klinikinius, vaizdinius ir (arba) laboratorinius tyrimus, jei įtarimas išlieka), gydymą galima tęsti.

Gydytojas turi atkreipti dėmesį ypač į tuos simptomus, kurie gali reikšti PDL arba JCV GLN ir kurių gali nepastebėti pacientas (pvz., į kognityvinius, psichikos simptomus arba smegenėlių sindromą). Taip pat reikia patarti pacientams, kad jie informuotų savo partnerius arba slaugytojus apie gydymą, nes pastarieji gali pastebėti simptomus, kurių nejaučia patys pacientai.

Buvo pranešta apie PDL išsivystymą pacientams, kurie nutraukė šio vaistinio preparato vartojimą ir kuriems nutraukimo metu tyrimų duomenys nerodė galimo PDL. Maždaug 6 mėnesius po natalizumabo vartojimo nutraukimo pacientai ir gydytojai turėtų ir toliau laikytis to paties stebėjimo protokolo ir atidžiai stebėti naujus požymius ir simptomus, kurie galėtų reikšti PDL.

Jeigu pacientui išsivysto PDL, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia visai nutraukti.

Atsistačius PDL sergančių pacientų, kurių sutrikusi imuninė sistema, imunitetui, jų būklė pagerėja.

Remiantis retrospektyvine natalizumabu gydytų pacientų analize, tarp pacientų, kuriems buvo taikyta PLEX, ir tų, kuriems tai nebuvo taikyta, 2 metų trukmės išgyvenamumo po PDL nustatymo skirtumo nepastebėta. Kitas aplinkybės dėl PDL gydymo žr. „Informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse“.

PDL ir IRIS (imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, angl. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*)

Beveik visiems PDL susirgusiems ši vaistinių preparatų vartojusiems pacientams, nutraukus vaistinio preparato vartojimą arba pašalinus jį iš organizmo išsivysto IRIS. Manoma, kad imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, siejamas su sunkiomis neurologinėmis komplikacijomis ir galintis baigtis mirtimi, PDL sergantiems pacientams išsivysto dėl imuninės funkcijos atsistatymo. Sveikimo nuo PDL metu pacientus būtina stebėti dėl IRIS išsivystymo ir imtis atitinkamų priemonių susijusiam uždegimui gydyti (daugiau informacijos žr. „Informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse“).

Infekcijos, įskaitant kitas oportunistines infekcijas

Yra pranešimų apie kitų oportunistinių infekcijų pasireiškimą šio vaistinio preparato vartojimo metu, daugiausia Krono liga sergantiems pacientams, kurių sutrikusi imuninė sistema arba kuriems ryškiai išreikšti gretutinės ligos požymiai, tačiau ir kitiems vaistinio preparato vartojantiems pacientams, kuriems nepasireiškia šie gretutiniai požymiai, negalima atmesti padidėjusio oportunistinių infekcijų pavojaus. Šio vaistinio preparato monoterapija gydytiems pacientams, sergantiems IS, taip pat pasireiškė oportunistinių infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Šio gydymo metu didėja encefalito ir meningito, sukeltų *herpes simplex* ir *varicella zoster* virusų, išsivystymo rizika. Vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus ir kartais mirtinus atvejus išsėtine skleroze sergantiems pacientams, gavusiems gydymą (žr. 4.8 skyrių). Jei pasireiškia *herpes* virusų sukeltas encefalitas ar meningitas, reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir skirti tinkamą gydymą nuo *herpes* virusų sukulto encefalito ar meningito.

Ūminė tinklainės nekrozė (ŪTN) yra reta staiga atsirandanti ir greitai besivystanti virusinė tinklainės infekcija, kurią sukelia pūslelinės šeimos virusai (pvz., *varicella zoster*). ŪTN buvo nustatyta šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams, ir ji gali sukelti apakimą. Pacientus, kuriems pasireiškia akių simptomų, pvz., sumažėjęs regėjimo aštrumas, paraudimas ir skausminga akis, reikia nukreipti atlikti tinklainės ištyrimą dėl ŪTN. Po ŪTN klinikinės diagnozės nustatymo reikia apsvarstyti galimybę nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą šiems pacientams.

Gydytojas, skiriantis vaistinių preparatų, turi atsižvelgti į oportunistinių infekcijų galimybę terapijos metu ir įtraukti jas į diferencinę infekcijų, pasireiškiančių Tysabri gydomiems pacientams, diagnozavimą. Įtarus oportunistinę infekciją, vartojimą reikia nutraukti, kol bus galima atmesti tokių infekcijų galimybę remiantis kitais tyrimais.

Jeigu ši vaistinių preparatų vartojančiam pacientui išsivysto oportunistinė infekcija, gydymą vaistiniu preparatu reikia visai nutraukti.

Mokomoji priemonė

Visi gydytojai, kurie ketina skirti šį vaistinių preparatų, privalo užtikrinti, kad jie yra susipažinę su informacija gydytojui ir gydymo gairėmis.

Gydantieji gydytojai turi su pacientais aptarti gydymo natalizumabu naudą ir pavojus ir pateikti jiems paciento išpėjimą kortelę. Būtina informuoti pacientus, kad pasireiškus bet kokiai infekcijai, jie turi informuoti savo gydytoją, kad vartoja šį vaistinių preparatų.

Gydytojai turėtų informuoti pacientus apie nepertraukiamo dozavimo svarbą, ypač pirmaisiais gydymo mėnesiais (žr. Padidėjęs jautrumas).

Sveikatos priežiūros specialistai, atliekantys natalizumabo injekciją po oda ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose (pvz., namuose), prieš kiekvieną injekciją kiekvienam pacientui turi užpildyti Kontrolinių klausimų prieš injekciją ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose sąrašą.

Padidėjęs jautrumas

Su šio vaistinio preparato vartojimu susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos, tame tarpe ir sunkios sisteminės reakcijos naudojant intraveninės infuzijos metodą (žr. 4.8 skyrių).

Šios reakcijos paprastai pasireiškėdavo per 1 valandą po vartojimo. Didžiausias padidėjusio jautrumo pavojus kyla pirmųjų infuzijų metu ir pacientams, atnaujinusiems vartojimą po pradinio trumpalaikio pavartojimo (vienos ar dviejų infuzijų) ir ilgalaikio periodo (trijų mėnesių ar ilgiau) be gydymo. Tačiau padidėjusio jautrumo reakcijų gali kilti ir bet kurio kito vartojimo metu.

Poodinės injekcijos metu ir 1 valandą po jos būtina stebėti, ar nepasireiškia reakcijos į injekciją požymiai ir simptomai, įskaitant padidėjusį jautrumą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Būtina pasiruošti reikiamas priemones galimoms padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti.

Pasireiškus pirmiesiems padidėjusio jautrumo požymiams, būtina nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą.

Jeigu pacientui pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija, gydymą nantalizumabu reikia visai nutraukti.

Apie poodinės formos skyrimą Tysabri niekada nevartojusių pacientų populiacijoje duomenų yra nedaug (žr. 5.1 skyrių).

Kartu taikomas gydymas imunosupresantais

Šio vaistinio preparato, vartojamo kartu su kitu imunosupresiniu ir antineoplastiniu gydymu, saugumas ir veiksmingumas nėra pilnai nustatytas. Šias medžiagas vartojant kartu su šiuo vaistiniu preparatu gali padidėti infekcijų (tame tarpe oportunistinių) pavojus, todėl bendras skyrimas kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

3 fazės IS klinikinių tyrimų metu, taikant nantalizumabo intraveninę infuziją, gretutinis atkryčių gydymas skiriant trumpą kortikosteroidų kursą nebuvo susijęs su padidėjusiu infekcijos dažniu. Trumpi kortikosteroidų kursai gali būti skiriami derinyje su šiuo vaistiniu preparatu.

Ankstesnis gydymas imunosupresantais arba imunomodulatoriais

Pacientams, anksčiau vartojusiems imunosupresinių vaistinių preparatų, yra padidėjusi PDL rizika. Tyrimų, skirtų šio vaistinio preparato veiksmingumui ir saugumui įvertinti, kai pacientams gydymas keičiamas iš LEMT su imunosupresiniu poveikiu, neatlikta. Nežinoma, ar pacientams, keičiantiems gydymą iš šių terapijų į šį vaistinį preparatą, yra padidėjusi PDL rizika, todėl šiuos pacientus reikia dažniau stebėti (t. y. panašiai kaip pacientus, keičiančius gydymą iš imunosupresantų į šį vaistinį preparatą, žr. „MRT tyrimas PDL nustatyti“).

Anksčiau imunosupresantų vartojusiems pacientams vaistinio preparato reikia skirti atsargiai, paliekant pakankamai laiko jų imuninei sistemai atsistatyti. Prieš pradedant gydymą, gydytojai turi įvertinti kiekvieną konkretų atvejį ir nustatyti, ar yra imuniteto sutrikimo požymių (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams keičiant gydymą iš kitų LEMT į šį vaistinį preparatą, reikia atsižvelgti į kitos terapijos pusperiodį ir veikimo būdą, kad išvengtų papildomo imunitetą slopinančio poveikio, tuo pat metu sumažinant ligos reaktyvacijos riziką. Prieš pradedant gydymą, rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT, įskaitant limfocitų skaičiaus), siekiant užtikrinti, kad būtų praėjęs ankstesnio gydymo poveikis imunitetui (t. y. citopenija).

Pacientams gydymas gali būti keičiamas tiesiogiai iš gydymo beta interferonu arba glatiramero acetatu į gydymą nantalizumabu, jeigu nėra atitinkamų su gydymu susijusių nukrypimų, pvz., neutropenijos ir limfopenijos.

Keičiant gydymą iš dimetilfumarato, laikotarpis, per kurį vaistinis preparatas pasišalina iš organizmo, turi būti pakankamas, kad, prieš pradedant gydymą, normalizuotųsi limfocitų skaičius.

Nutraukus fingolimodo vartojimą, limfocitų skaičius palaipsniui grįžta į normos ribas per 1-2 mėnesius nuo gydymo pabaigos. Laikotarpis, per kurį vaistinis preparatas pasišalina iš organizmo, turi būti pakankamas, kad, prieš pradedant gydymą, normalizuotųsi limfocitų skaičius.

Teriflunomidas yra lėtai šalinamas iš plazmos. Netaikant pagreitinios eliminacijos procedūros, teriflunomido klirensas iš plazmos gali trukti nuo kelių mėnesių iki 2 metų. Rekomenduojama pagreitinios eliminacijos procedūra, kaip nurodyta teriflunomido preparato charakteristikų santraukoje, arba laikotarpis, per kurį vaistinis preparatas pasišalina iš organizmo, turi būti ne trumpesnis nei 3,5 mėnesio. Pacientams keičiant gydymą iš teriflunomido į šį vaistinį preparatą, reikalingas atsargumas dėl galimo gretutinio poveikio imunitetui.

Alemtuzumabas turi visišką ilgalaikį imunosupresinį poveikį. Kadangi tikroji šio poveikio trukmė nežinoma, pradėti gydymo šiuo vaistiniu preparatu po gydymo alemtuzumabu nerekomenduojama, nebent nauda yra neabejotinai didesnė už riziką atskiram pacientui.

Imunogeniškumas

Ligos pablogėjimai ar su injekcija susiję reiškiniai gali reikšti antikūnų prieš natalizumabą vystymąsi. Tokiais atvejais reikia įvertinti antikūnų buvimą ir, jei pakartotinis testas po bent 6 savaičių vėl būna teigiamas, gydymą reikia nutraukti, kadangi nuolatinis antikūnų susidarymas sietinas su žymiu šio vaistinio preparato veiksmingumo sumažėjimu ir padidėjusio jautrumo reakcijų galimybės išaugimu (žr. 4.8 skyrių).

Kadangi pacientai, patyrę pradinį trumpalaikį šio vaistinio preparato poveikį ir po to ilgesnį laiką negavę gydymo, turi didesnę riziką antikūnų prieš natalizumabą atsiradimui ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijos po pakartotinio dozavimo išsivystymui, reikia įvertinti antikūnų buvimą ir, jei pakartotinis testas po bent 6 savaičių vėl būna teigiamas, pacientas toliau neturi būti gydomas natalizumabu (žr. 5.1 skyrių).

Poveikis kepenims

Po vaistinio preparato atsiradimo rinkoje užfiksuoti spontaniniai pranešimai apie sunkų nepageidaujamą poveikį kepenims (žr. 4.8 skyrių). Tokie kepenų pažeidimai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu, netgi po pirmosios dozės. Kai kuriais atvejais tokios reakcijos pasikartojo atnaujinus gydymą. Kai kuriems pacientams, jau anksčiau sirgusiems kepenų ligomis ir gavusiems gydymą, kepenų funkcijos tyrimų rodmenys pablogėjo. Pacientai turi būti tinkamai stebimi dėl kepenų pažeidimus rodančių požymių ir simptomų. Būtina juos įspėti, kad atsiradus tokiems simptomams kaip gelta ir vėmimas, reikia kreiptis į gydytoją. Esant sunkiam kepenų pažeidimui, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Trombocitopenija

Vartojant natalizumabą, buvo pranešta apie trombocitopeniją, įskaitant imuninę trombocitopeninę purpurą (ITP). Vėlyvas trombocitopenijos diagnozės nustatymas ir gydymas gali lemti sunkias ir gyvybei pavojingas pasekmes. Pacientams reikia pasakyti, kad, pastebėję bet kokius neįprasto arba ilgai trunkančio kraujavimo požymius, petechijas arba savaiminį kraujosruvų atsiradimą, jie nedelsdami apie tai praneštų gydytojui. Jei nustatoma trombocitopenija, reikia apsvarstyti, ar neverta nutraukti natalizumabo vartojimo.

Gydymo nutraukimas

Nusprendus nutraukti gydymą natalizumabu, gydytojas turi atsižvelgti, kad natalizumabo lieka kraujyje ir kad išlieka jo farmakodinaminis poveikis (pvz., padidėjęs limfocitų kiekis) maždaug 12 savaičių po paskutinės dozės suvartojimo. Tuo laikotarpiu pradėjus kitą gydymą pasireikš

vartojimo kartu su natalizumabu požymiai. Šiuo periodu bendra ekspozicija su tokiais vaistiniais preparatais, kaip interferonas ir glatiramero acetatas klinikinių tyrimų metu nebuvo susieta su saugumo pavojumi. Nėra duomenų apie bendrą ekspoziciją su imunosupresiniais vaistiniais preparatais pacientams, sergantiems IS. Vartojant šiuos vaistinius preparatus greitai po to kai buvo nutrauktas gydymas natalizumabu, gali padidėti imunitetą slopinamasis poveikis. Tai reikia kruopščiai įvertinti kiekvienu konkrečiu atveju ir numatyti laikotarpį, per kurį natalizumabas pasišalina iš organizmo. Trumpi steroidų, naudojamų paūmėjimų gydymui, kursai klinikinių tyrimų metu nebuvo susieti su padidėjusiu infekcijų pavojumi.

Natrio kiekis

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje (300 mg natalizumabo) yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Natalizumabo negalima vartoti kartu su kitomis LEMT (žr. 4.3 skyrių).

Imunizavimas

Atsitiktinių imčių atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo 60 remituojančia išsėtine skleroze (IS) sergančių pacientų, parodė, kad 6 mėnesius šį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams žymaus humoralinio imuninio atsako į atkūrimo (angl. *recall*) antigeną (stabiligės toksoidą) nėra ir kad humoralinis imuninis atsakas į neoantigeną (*megathura crenulata* hemocianiną) yra tik nežymiai mažesnis arba sumažėjęs, palyginti su kontroline grupe, kurios nariai vaistinio preparato nevartojo. Gyvų vakcinų tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Jeigu moteris pastoja šio vaistinio preparato vartojimo metu, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę. Vertinant šio vaistinio preparato vartojimo nėštumo metu naudos ir rizikos santykį, reikia atsižvelgti į pacientės klinikinę būklę ir galimą ligos aktyvumo atsinaujinimą nutraukus gydymą vaistiniu preparatu.

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Klinikinių tyrimų, perspektyviojo nėštumų registro, po vaistinio preparato registracijos stebėtų atvejų ir turimi literatūros duomenys nerodo šio vaistinio preparato ekspozicijos poveikio nėštumo baigtims.

Užbaigtame perspektyviajame Tysabri vartojimo nėštumo metu registre yra duomenys apie 355 nėštumų baigtis. Gimė 316 gyvų naujagimių ir buvo pranešta, kad 29 iš jų buvo su apsigimimais. Šešiolika iš 29 apsigimimų buvo įvertinti kaip sunkūs apsigimimai. Apsigimimų dažnis atitinka apsigimimų dažnį kituose nėštumų registruose, kuriuose yra duomenys apie pacientės, kurioms diagnozuota išsėtinė sklerozė. Įrodymų apie specifinius apsigimimus vartojant šį vaistinį preparatą nėra.

Nėra tinkamų ir gerai kontroliuojamų natalizumabo tyrimų su nėščiomis moterimis.

Poregistraciniu laikotarpiu natalizumabą nėštumo metu vartojusių moterų kūdikiams nustatyta trombocitopenija ir anemija. Naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo natalizumabą, rekomenduojama stebėti trombocitų skaičių, hemoglobino kiekį ir hematokritą.

Šis vaistinis preparatas nėštumo metu turėtų būti skiriamas tik esant būtinybei. Jei moteris pastoja vartodama natalizumabą, derėtų apsvarstyti natalizumabo skyrimo nutraukimą.

Žindymas

Natalizumabas išsiskiria į motinos pieną. Natalizumabo poveikis naujagimiams/kūdikiams nežinomas. Gydomo natalizumabu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Vieno tyrimo su jūros kiaulytėmis metu, skiriant dozes, kurios yra didesnės negu skiriamos žmogui, pastebėtas patelių vaisingumo sumažėjimas; natalizumabas neturi poveikio patinų vaisingumui. Manoma, kad natalizumabo poveikis žmogaus vaisingumui yra mažai tikėtinas, jeigu vartojama maksimali rekomenduojama dozė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tysabri gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus natalizumabo, gali pasireikšti galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Po oda leidžiamo natalizumabo saugumo duomenys atitiko žinomą į veną leidžiamo natalizumabo saugumo profilį, išskyrus injekcijos vietos skausmą. Bendras injekcijos vietos skausmas buvo dažnas 4 % (3 iš 71) pacientų, vartojusių 300 mg natalizumabo dozę kas 4 savaites suleidžiant po oda.

Placebu kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 1 617 IS sergančių pacientų, gydytų natalizumabu (intraveninė infuzija) iki 2 metų (placebo grupė: 1 135), metu nepageidaujamas poveikis, dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą, pasireiškė 5,8 % pacientų, gydytų natalizumabu (placebo grupėje: 4,8 %). Per dvejus klinikinių tyrimų metus nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 43,5 % pacientų, gydytų natalizumabu (placebo grupėje: 39,6 %).

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 6 786 pacientai, gydyti natalizumabu (intravenine infuzija ir poodine injekcija), dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas poveikis, susijęs su natalizumabo vartojimu, buvo galvos skausmas (32 %), nazofaringitas (27 %), nuovargis (23 %), šlapimo takų infekcija (16 %), pykinimas (15 %), sąnarių skausmas (14 %) ir galvos svaigimas (11 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau 1 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų metu, saugumo tyrimų po registracijos metu ir spontaniniuose pranešimuose. Pagal organų sistemų klases jos išvardytos tokiose dažnių grupėse: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos dažnis				
	<i>Labai dažnas</i>	<i>Dažnas</i>	<i>Nedažnas</i>	<i>Retas</i>	<i>Nežinomas</i>
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	Nazofaringitas, šlapimo takų infekcija	<i>Herpes</i> infekcija	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija	Akių <i>herpes</i> infekcija	Herpetinis meningoencefalitas, JC viruso granuliuotų ląstelių neuropatija, nekrozinė herpetinė retinopatija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		Anemija	Trombocitopenija, imunitetą slopinanti trombocitopeninė purpura (ITP), eozinofilija	Hemolizinė anemija, branduolius turintys eritrocitai	
<i>Imunitetinės sistemos sutrikimai</i>		Padidėjęs jautrumas	Anafilaksinė reakcija, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas		
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Svaigulys, galvos skausmas				
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Paraudimas			
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		Dispėja			
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Pykinimas	Vėmimas			
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>				Hiperbilirubinemija	Kepenų pažeidimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Niežėjimas, išbėrimas, dilgėlinė		Angioneurozinė edema	
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Artralgija				
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis	Karščiavimas, drebulys, infuzijos vietos reakcija, injekcijos vietos reakcija	Veido edema		

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos dažnis				
	<i>Labai dažnas</i>	<i>Dažnas</i>	<i>Nedažnas</i>	<i>Retas</i>	<i>Nežinomas</i>
<i>Tyrimai</i>		Padidėjęs kepenų fermento aktyvumas, vaistiniams preparatams specifinių antikūnų susidarymas			
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>	Su infuzija susijusi reakcija				

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai pasireiškė per vieną valandą po injekcijų po oda. DELIVER ir REFINE tyrimuose analizuotų pacientų skaičius buvo mažas (žr. 5.1 skyrių).

Per dvejų metų trukmės kontroliuojamus IS sergančių pacientų, vartojančių natalizumabą intraveniniu būdu, klinikinius tyrimus padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė iki 4 % pacientų. Anafilaksinės ir anafilaktoidinės reakcijos pasireiškė mažiau nei 1 % ši vaistinių preparatų vartojusių pacientų.

Padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai atsiradavo infuzijos metu arba per 1 valandą laikotarpyje po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Po vaistinių preparatų patekimo į rinką buvo pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios pasireiškė su vienu ar daugiau iš toliau išvardytų susijusių simptomų: sumažėjusiu kraujospūdžiu, padidėjusiu kraujospūdžiu, skausmu krūtinėje, diskomfortu krūtinėje, dispnėja, angioeurozine edema, kartu su tokiais labiau įprastiniais simptomais kaip išbėrimu ir dilgėline.

Imunogeniškumas

Per dvejų metų trukmės kontroliuojamus IS sergančių pacientų, vartojančių natalizumabą intraveniniu būdu, klinikinius tyrimus 10 % pacientų išsivystė antikūnų prieš natalizumabą. Maždaug 6 % pacientų nustatytas nuolatinis antikūnų prieš natalizumabą susidarymas (teigiamas testas buvo kartojamas ne mažiau kaip po 6 savaičių). Vieną kartą antikūnų buvo rasta dar 4 % pacientų. Dėl nuolatinio antikūnų susidarymo natalizumabo veiksmingumas žymiai sumažėja bei išauga padidėjusio jautrumo reakcijų pavojus. Kitos su infuzija susijusios reakcijos, sietinos su nuolatinio antikūnų susidarymu, yra sąstingis, pykinimas, vėmimas ir veido raudonis (žr. 4.4 skyrių). Per 32 savaičių trukmės DELIVER tyrimą, kuriame dalyvavo IS sergantys pacientai anksčiau negavę natalizumabo ekspozicijos, nuolatiniai antikūnai prieš natalizumabą susidarė 1 (4 %) iš 26 tiriamųjų, kuriems natalizumabas buvo leidžiamas po odą. Pas kitus 5 tiriamuosius (19 %) antikūnai buvo aptikti tik vieną kartą. Per 60 savaičių REFINE tyrimą, kuriame dalyvavo IS sergantys pacientai, tiriamiesiems (136 tiriamieji), kurie perėjo iš intraveninio natalizumabo vartojimo į vartojimą po oda, tyrimo metu neaptikta ADA (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu maždaug po 6 mėnesių terapijos įtariamas nuolatinis antikūnų susidarymas (dėl sumažėjusio veiksmingumo arba pasireiškusių su infuzija susijusioms reakcijoms), tai galima aptikti ir patvirtinti po 6 savaičių po pirmojo teigiamo testo atliekamu testu. Atsižvelgiant į sumažėjusio veiksmingumo tikimybę ar galimą padidėjusio jautrumo arba su infuzija susijusių reakcijų pavojų pacientams, kurių organizme nuolat susidaro antikūnai, gydymą reikia nutraukti.

Infekcijos, įskaitant PDL ir oportunistines infekcijas

Per 2 metų trukmės kontroliuojamus IS sergančių pacientų klinikinius tyrimus infekcijų dažnis padidėjo apie 1,5 paciento per metus ir natalizumabo (intraveninio), ir placebo grupėse. Ir natalizumabą, ir placebo vartojusiems pacientams dažniausiai pasireikšdavo panašaus pobūdžio infekcijos. IS klinikinių tyrimų metu buvo vienas pranešimas apie nesunkų *cryptosporidium* sukeltą viduriavimą. Kitų klinikinių tyrimų metu pranešta apie papildomus oportunistinių infekcijų atvejus; kai kurie jų buvo mirtini. Dauguma pacientų infekcijų metu nenutraukė gydymo natalizumabu ir, tinkamai gydant, pasveiko.

Klinikinių tyrimų (intraveninės formos) metu pūslelinės infekcijos (*Varicella-Zoster* virusas, *Herpes-simplex* virusas) atvejai buvo truputį dažnesni natalizumabu gydytiems pacientams, nei placebo gydytiems pacientams. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje buvo gauta pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus ir kartais mirtinus *herpes simplex* arba *varicella zoster* sukeltų encefalito ir meningito atvejus išsėtine skleroze sergantiems pacientams, gydomiems natalizumabu. Gydymo natalizumabu trukmė iki šių atvejų pradžios svyravo nuo kelių mėnesių iki kelerių metų (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato registracijos šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams retais atvejais buvo nustatyta ŪTN. Kai kurie iš šių atvejų nustatyti pacientams, kuriems buvo centrinės nervų sistemos (CNS) pūslelinės infekcijų (pvz., pūslelinės sukeltas meningitas ir encefalitas). Kai kuriems pacientams sunkūs ŪTN atvejai, pažeidžiantys vieną arba abi akis, sukėlė aklumą. Šiais atvejais praneštas gydymas apėmė antivirusinį gydymą ir kai kuriais atvejais – operacinį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų, vaistiniam preparatui jau esant rinkoje atliktų stebėjimo tyrimų bei pasyviojo poregistraciniu stebėjimo metu pranešta apie PDL atvejus. PDL paprastai sukelia sunkų neįgalumą arba mirtį (žr. 4.4 skyrių). Poregistraciniu metu vartojant šį vaistinį preparatą taip pat buvo pranešta apie JCV GLN atvejus. JCV GLN simptomai yra panašūs į PDL.

Poveikis kepenims

Po vaistinio preparato atsiradimo rinkoje užfiksuoti spontaniniai pranešimai apie sunkius kepenų pažeidimus, padidėjusį kepenų fermentų kiekį, hiperbilirubinemiją (žr. 4.4 skyrių).

Anemija ir hemolizinė anemija

Stebėjimo tyrimuose vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo pranešimų apie retus sunkius anemijos ir hemolizinės anemijos atvejus pacientams, gydytiems natalizumabu.

Piktybiniai dariniai

Per 2 gydymo metus nebuvo nustatyta piktybinių darinių atsiradimo dažnio ar jų rūšies skirtumų natalizumabo ir placebo grupėse. Tačiau norint pilnai atmesti natalizumabo poveikį piktybinių darinių susidarymui, būtina atlikti ilgiau trunkančius stebėjimus (žr. 4.3 skyrių).

Poveikis laboratorinių tyrimų rezultatams

2 metų trukmės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo IS sergantys pacientai, gydymas natalizumabu buvo siejamas su padidėjusiu cirkuliuojančių limfocitų, monocitų, eozinofilų, bazofilų ir raudonųjų kraujo kūnelių su branduoliu kiekiu. Neutrofilų kiekio padidėjimo nenustatyta. Limfocitų, monocitų, eozinofilų ir bazofilų (atskiro tipo ląstelių) gali padaugėti nuo 35 % iki 140 % lyginant su pradine būkle, tačiau, vartojant infuziją į veną, vidutinis ląstelių kiekis išlieka normos ribose. Gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu nustatytas nežymus hemoglobino kiekio (vidutiniškai sumažėjo 0,6 g/dl), hematokrito (vidutiniškai sumažėjo 2 %) ir raudonųjų kūnelių skaičiaus (vidutiniškai sumažėjo $0,1 \times 10^6/l$) sumažėjimas. Visi kraujo rodiklių pakitimai iki prieš gydymą buvusio lygio paprastai atsistato per 16 savaičių po paskutinės vaistinio preparato dozės suvartojimo ir šie pakitimai nesietini

su klinikiniais simptomais. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje taip pat gauta pranešimų apie eozinofiliją (eozinofilų skaičius $>1\ 500/\text{mm}^3$) be klinikinių simptomų pasireiškimo. Tokiais atvejais kai gydymas buvo nutrauktas, padidėjęs eozinofilų skaičius tapo normaliu.

Trombocitopenija

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, buvo pranešta apie trombocitopeniją ir imuninę trombocitopeninę purpurą (ITP), kurios pasireiškė nedažnai.

Vaikų populiacija

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo įvertinti 621 IS sergančiam vaikui, kurių duomenys buvo įtraukti į metaanalizę (taip pat žr. 5.1 skyrių). Šių duomenų ribose naujų saugumo signalų šiai pacientų populiacijai nenustatyta. Metaanalizės metu buvo nustatytas 1 pūslelinės (*herpes*) virusų sukkelto meningito atvejis. Metaanalizės metu PDL atvejų nebuvo nustatyta, tačiau apie pasireiškusių PDL atvejus natalizumabu gydytiems vaikams buvo pranešta po vaistinio preparato registracijos.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Didesnių nei 300 mg dozių saugumas nebuvo tinkamai įvertintas. Didžiausias natalizumabo kiekis, kurį galima saugiai suleisti, nebuvo nustatytas.

Nėra žinomo natalizumabo perdozavimo priešnuodžio. Gydymą sudaro vaistinio preparato nutraukimas ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L04AG03.

Farmakodinaminis poveikis

Natalizumabas yra selektyvus adhezinių molekulių inhibitorius ir jungiasi su žmogaus integrinų $\alpha 4$ subvienetais, kurių ekspresija ypač didelė ant visų leukocitų, išskyrus neutrofilus, paviršiaus. Natalizumabas specifiskai jungiasi su $\alpha 4\beta 1$ integrinu ir blokuoja sąveiką su jo specifiniu receptoriumi – kraujagyslių ląstelių adhezine molekule 1 (VCAM 1), ir ligandais osteopontinu bei alternatyviai mRNR lygyje subrandintu fibronektino surišimo domenu – jungiamuoju segmentu 1 (CS 1). Natalizumabas blokuoja $\alpha 4\beta 7$ integrino sąveiką su gleivinės adresinu – ląstelių adhezine molekule 1 (MadCAM 1). Nutraukus šią molekulinę sąveiką, blokuojama mononuklearinių leukocitų transigracija per endotelį į uždegimo apimtą parenchimos audinį. Tolesnis natalizumabo poveikio mechanizmas gali būti vykstančių uždegimo reakcijų ligos pažeistuose audiniuose stabdymas, slopinant $\alpha 4$ ekspresuojančių leukocitų sąveiką su savo ligandais tarpląsteliniam užpilde ir ant parenchimos ląstelių. Tad natalizumabas gali veikti kaip uždegiminio proceso ligos pažeistoje vietoje inhibitorius ir slopinti tolesnį imuninių ląstelių susitelkimą uždegimo apimtuose audiniuose.

Manoma, kad sergant IS, dėl suaktyvintų T-trombocitų skverbimosi per hematoencefalinį barjerą (HEB) gali atsirasti pakitimų. Leukocitams migruojant per HEB, adhezinės molekulės, esančios ant uždegimo pažeistų ląstelių, sąveikauja su kraujagyslių sienelių endotelio ląstelėmis. $\alpha 4\beta 1$ sąveika su

taikiniai yra svarbus patologinio smegenų uždegimo komponentas, tad ją nutraukus, uždegimas sumažėja. Normaliomis sąlygomis VCAM 1 neekspresuoja smegenų parenchimoje, tačiau esant uždegimą sukeliančių citokinų, VCAM 1 ekspresija yra aktyvinama ant endotelio ląstelių, ir galbūt ant glialinio ląstelių, esančių šalia uždegimo vietos. Kai sergant IS išsivysto centrinės nervų sistemos (CNS) uždegimas IS, būtent $\alpha 4\beta 1$ sąveika su VCAM 1, CS 1 ir osteopontinu yra tarpinė grandis, sąlygojanti tvirtą leukocitų adheziją ir transmigraciją į smegenų parenchimą bei galinti palaikyti CNS audinio uždegimo proceso grandinę reakciją. Šių $\alpha 4\beta 1$ molekulinę sąveiką su taikiniai blokas sumažina smegenų uždegimo proceso aktyvumą sergant IS ir slopina tolesnį imuninių ląstelių perdavimą į uždegimo apimtus audinius bei tuo pačiu sumažina IS pakitimų susidarymą ir plitimą.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliu nustatyta, kad natalizumabo EC50 prisijungimas prie $\alpha 4\beta 1$ integrino yra 2,04 mg/l. Vartojant po 300 mg natalizumabo kas 4 savaites po oda ar į veną, nebuvo jokio $\alpha 4\beta 1$ integrino prisijungimo skirtumo. Vidutinė FD (alfa-4 prisotinimas mononuklearinių limfocitų ląstelėse) leidžiant į veną kas 6 savaites ir kas 4 savaites režimų grupėse buvo panaši, kai vidutinės procentinės alfa-4 prisotinimo dalies skirtumas buvo nuo 9 % iki 16 %.

Klinikinis veiksmingumas

Atsižvelgiant į farmakokinetikos ir farmakodinamikos panašumus tarp intraveninio ir poodinio vaisto vartojimo, intraveninės infuzijos veiksmingumo duomenys yra tokie patys, kaip ir pacientų, kuriems buvo leidžiama po oda.

AFFIRM klinikinis tyrimas

Intraveninės infuzijos monoterapijos veiksmingumas buvo tiriamas dvejų metų trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (AFFIRM studija), kuriuose dalyvavo RRIS sergantys pacientai, prieš įtraukimą į tyrimus patyrę bent 1 klinikinį paūmėjimą per metus ir kurių rodiklis pagal Kurtzke išplėstinę neįgalumo būsenos skalę (EDSS) buvo nuo 0 iki 5. Pacientų amžiaus mediana buvo 37 metai, ligos trukmės mediana – 5 metai. Pacientams atsitiktinių imčių metodu santykiu 2:1 buvo skirtas natalizumabas 300 mg (n = 627) arba placebo (n = 315), vartojami kas 4 savaitės – iki 30 infuzijų per visą gydymo laikotarpį. Neurologinis vertinimas buvo atliekamas kas 12 savaičių ir įtariamų paūmėjimų metu. Kasmet buvo atliekama MR tomografija T1 gadolinio (Gd) išryškintų pakitimų ir T2 hiperintensyviųjų pakitimų įvertinimui.

Tyrimų charakteristikos ir rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. AFFIRM studija: pagrindinės charakteristikos ir rezultatai		
Tyrimo planas	Monoterapija; 120 savaičių atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami paralelinių grupių tyrimai	
Objektai	Recidyvuojanti remituojanti IS (McDonald kriterijai)	
Gydymas	Placebas / natalizumabas 300 mg i.v. kas 4 savaites	
Vienerių metų gydymo kriterijus	Paūmėjimų dažnis	
Dvejų metų gydymo kriterijus	Neįgalumo progresavimas pagal EDSS	
Antriniai kriterijai:	Paūmėjimų dažnio kintamieji / MRT kintamieji	
Objektai	Placebas	Natalizumabas
Atsitiktinių imčių	315	627
Baigė 1 metų gydymo kursą	296	609
Baigė 2 metų gydymo kursą	285	589
Amžius metais, mediana (diapazonas)	37 (19–50)	36 (18–50)
Sirgimo IS trukmė metais, mediana (diapazonas)	6,0 (0–33)	5,0 (0–34)
Laikotarpis po diagnozės metais, mediana (diapazonas)	2,0 (0–23)	2,0 (0–24)

2 lentelė. AFFIRM studija: pagrindinės charakteristikos ir rezultatai		
Paūmėjimai per paskutinius 12 mėnesių, mediana (diapazonas)	1,0 (0–5)	1,0 (0–12)
EDSS atskaitos taškas, mediana (diapazonas)	2 (0–6,0)	2 (0–6,0)
REZULTATAI		
Paūmėjimų dažnis per metus		
Po vienerių metų (pirminis kriterijus)	0,805	0,261
Po dvejų metų	0,733	0,235
Vieneri metai	Dažnio koeficientas 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
Dveji metai	Dažnio koeficientas 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Be paūmėjimų		
Po vienerių metų	53 %	76 %
Po dvejų metų	41 %	67 %
Neįgalumas		
Progresavimo proporcija ¹ (patvirtinimas po 12 savaičių; pirminė išdava)	29 %	17 %
	Pavojaus koeficientas 0,58 CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Progresavimo proporcija ¹ (patvirtinimas po 24 savaičių)	23 %	11 %
	Pavojaus koeficientas 0,46 CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRT (0–2 metai)		
T2 hiperintensyviųjų pakitimų apimtys pokyčio mediana procentais	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Naujų ir naujai išplitusių T2 hiperintensyviųjų pakitimų kiekio vidurkis	11,0	1,9 (p<0,001)
T1 hipointensyviųjų pakitimų kiekio vidurkis	4,6	1,1 (p<0,001)
Gd išryškintų pakitimų kiekio vidurkis	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Neįgalumo progresavimas buvo pripažįstamas bent 1,0 balu padidėjus EDSS rodikliui, lyginant su išeitiniu EDSS ≥1,0, išlikęs 12 arba 24 savaites, arba bent 1,5 balo padidėjus EDSS rodikliui, lyginant su išeitiniu EDSS =0, išlikęs 12 arba 24 savaites.		

Nuo sparčiai besivystančios RRIS gydytų pacientų pogrupyje (pacientai, patyrę 2 ir daugiau paūmėjimų ir turintys 1 ar daugiau Gd+ pakitimą) metinis atkryčių dažnis buvo 0,282 natalizumabo grupėje (n=148) ir 1,455 placebo grupėje (n=61) (p<0,001). Neįgalumo progresavimo pavojaus koeficientas buvo 0,36 (95 % CI: 0,17, 0,76) p=0,008. Šie rezultatai gauti *post hoc* analizės būdu ir traktuotini atsargiai. Nėra duomenų apie paūmėjimų sunkumą prieš įtraukiant pacientus į tyrimus.

Tysabri stebėjimo programa (TSP)

Tebevykstančios Tysabri stebėjimo programos (TSP), 4 fazės, daugiacentrio, vienos grupės tyrimo (n = 5770) tarpinė rezultatų (2015 m. gegužės mėn.) analizė parodė, kad pacientams keičiant gydymą iš beta interferono (n = 3255) ar glatiramero acetato (GA) (n = 1384) į Tysabri, buvo nustatytas ilgalaikis, reikšmingas metinio atkryčių dažnio sumažėjimas (p < 0,0001). Vidutiniai EDSS balai išliko stabilūs per 5 metus. Atitinkant veiksmingumo rezultatus, gautus pacientams, keičiantiems gydymą iš beta interferono ar GA į Tysabri, pacientams, keičiantiems gydymą iš fingolimodo (n = 147) į šį vaistinį preparatą, buvo nustatytas reikšmingas metinio atkryčių dažnio (MAD)

sumažėjimas, kuris išliko stabilus per 2 metus, ir vidutiniai EDSS balai išliko stabilūs, lyginant su pradine būkle, iki 2-ųjų metų. Interpretuojant šiuos duomenis, reikia atsižvelgti į ribotą imties dydį ir trumpesnę natalizumabo ekspoziciją šiame pacientų pogrupyje.

Vaikų populiacija

Po vaistinio preparato registracijos buvo atlikta metaanalizė naudojant natalizumabu gydyto 621 IS sergančio vaiko duomenis (amžiaus mediana 17 metų, intervalas buvo nuo 7 iki 18 metų, 91 % buvo ≥ 14 metų). Šios analizės metu nedideliame pacientų, kurių duomenys iki gydymo buvo prieinami (158 iš 621 paciento), pogrupiui buvo nustatytas MAD sumažėjimas nuo prieš gydymą buvusio 1,466 (95 % PI 1,337, 1,604) iki 0,110 (95 % PI 0,094, 0,128).

Išplėstinis dozavimo intervalas

Iš anksto apibrėžtoje, retrospektyvinėje JAV Tysabri intravenine injekcija gydomų pacientų, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV (TOUCH vaistinio preparato skyrimo programa), analizėje buvo palyginta pacientų, gydytų patvirtintu dozavimo intervalu, ir pacientų, gydytų pailginto intervalo dozavimu, kaip nustatyta per pastaruosius 18 ekspozicijos mėnesių (PID, vidutinis dozavimo intervalas – maždaug 6 savaitės), PDL rizika. Dauguma (85 %) dozes pagal PID gavusių pacientų, prieš pereinant prie PID, vartojo vaistinį preparatą pagal patvirtintą dozavimą ≥ 1 metus. Analizė parodė PDL rizikos sumažėjimą pacientams, gydytiems pagal PID (rizikos santykis = 0,06, rizikos santykio 95 % PI = nuo 0,01 iki 0,22). Šio vaistinio preparato veiksmingumas gydant pagal PID nebuvo nustatytas, todėl PID naudos ir rizikos santykis yra nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurie pereina prie ilgesnio dozavimo po ≥ 1 metų trukmės gydymo pagal patvirtintą šio vaistinio preparato intraveninės injekcijos dozavimą, ir kurie metus prieš perėjimą nepatyrė atkryčio, buvo sumodeliuoti veiksmingumo duomenys. Dabartinis farmakokinetikos ir farmakodinamikos savybių statistinis modeliavimas ir simuliacijos rodo, kad IS ligos aktyvumo rizika gali būti didesnė prie ilgesnio dozavimo intervalo pereinantiesiems pacientams, kuriems dozavimo intervalai yra ≥ 7 savaitės. Šiems duomenims patvirtinti nebuvo atlikta jokių perspektyviųjų klinikinių tyrimų.

Klinikinių duomenų apie šio pailginto intervalo leidžiant po oda dozavimo režimo saugumą ar veiksmingumą, nėra.

REFINE klinikinis tyrimas (poodinė forma, su populiacija, kuri buvo iš pradžių gydyta natalizumabu [intravenine infuzija] mažiausiai 12 mėnesių)

Vartojimas leidžiant po oda buvo įvertintas atsitiktinių imčių, koduotame, lygiagrečių grupių, 2 fazės tyrime (REFINE), tiriant kelių natalizumabo vartojimo režimų (300 mg į veną kas 4 savaites, 300 mg po oda kas 4 savaites, 300 mg į veną kas 12 savaičių, 300 mg po oda kas 12 savaičių, 150 mg į veną kas 12 savaičių ir 150 mg po oda kas 12 savaičių) saugumą, toleravimą ir veiksmingumą suaugusiems tiriamiesiems ($n = 290$), sergantiems recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze, atliktame per 60 savaičių laikotarpį. Tiriamieji vartojo natalizumabo ne trumpiau kaip 12 mėnesių ir jiems nepasireiškė atkryčiai mažiausiai 12 mėnesių iki randomizacijos. Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo ištirti kelių natalizumabo vartojimo režimų poveikį RRIS sergančių tiriamųjų ligos aktyvumui ir saugumui. Šio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras kombinuotų unikalių aktyviųjų (KUA) MRT pažeidimų skaičius (naujų Gd⁺ smegenų pažeidimų MRT ir naujų ar naujai išsiplėtusių T2 hiperintensyvių pažeidimų, nesusijusių su Gd⁺ T1 svertiniais nuskaitymais, suma). Vidutinis KUA 300 mg po oda kas 4 savaites buvo mažas (0,02) ir panašus į 300 mg į veną kas 4 savaites (0,23). KUA gydymo kas 12 savaičių grupėse buvo daug didesnis už gydymo kas 4 savaites grupėje, todėl gydymo kas 12 savaičių grupės buvo anksti nutrauktos. Kadangi šis tyrimas buvo žvalgomojo pobūdžio, formalų veiksmingumo palyginimų neatlikta.

DELIVER klinikinis tyrimas (poodinė forma, su natalizumabo nevartojusia populiacija)

Natalizumabo veiksmingumas ir saugumas leidžiant po oda natalizumabu negydytų IS sergančių tiriamųjų populiacijoje buvo įvertintas 1 fazės atsitiktinių imčių, atvirajame, dozių poveikio tyrime

(DELIVER). Į gydymo leidžiant po oda grupę buvo įtraukta 12 tiriamųjų, sergančių RRIS ir 14 tiriamųjų, sergančių antrinės progresuojančios išsėtinės sklerozės forma. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo palyginti vienos 300 mg natalizumabo dozės po oda arba į raumenis ir natalizumabo 300 mg intraveninės infuzijos farmakokinetiką (FK) bei farmakodinamiką (FD) išsėtine skleroze (IS) sergantiems pacientams. Antriniai tikslai buvo nustatyti kartotinių natalizumabo dozių po oda ir į raumenis saugumą, toleravimą ir imunogeniškumą. Šio tyrimo tiriamoji baigtis apėmė naujų Gd⁺ pažeidimų smegenų MRT skaičių nuo pradžios iki 32-os savaitės. Nė vienas iš tiriamųjų, gydytų natalizumabu, neturėjo Gd⁺ pažeidimų po pradinio tyrimo, nepriklausomai nuo jų ligos stadijos (RRIS ar antrinė progresuojanti IS), paskirto vartojimo būdo arba Gd⁺ pažeidimų tyrimo pradžioje. RRIS ir antrine progresuojančia IS sergančių pacientų populiacijose tarp 300 mg natalizumabo po oda vartojusių pacientų atkrytį patyrė 2 pacientai, palyginti su 3 pacientais natalizumabo 300 mg intraveninės infuzijos grupėje. Dėl mažo imčių dydžio ir charakteristikų nevienodumo tiek tarp atskirų pacientų, tiek vertinant pavienius pacientus buvo neįmanoma prasmingai palyginti grupių veiksmingumo duomenų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suleidus po oda natalizumabo farmakokinetika buvo įvertinta 2 tyrimais. DELIVER 1 fazės, atsitiktinių imčių, atvirų dozių tyrimas, skirtas įvertinti po oda ir į raumenis leidžiamo natalizumabo farmakokinetiką tiriamiesiems, sergantiems IS (RRIS arba antrine progresuojančia IS) (n = 76) (REFINE tyrimo aprašymą žr. 5.1 skyriuje).

Atnaujinta populiacinė farmakokinetikos analizė buvo atlikta remiantis 11 tyrimų (atliktų leidžiant natalizumabo po odą ir į veną) ir serijinio FK mėginių ėmimo duomenimis, vertinant pagal pramoninio standarto tyrimą. Iš viso dalyvavo daugiau kaip 1 286 tiriamieji, vartojantys dozes nuo 1 iki 6 mg/kg ir fiksuotas 150/300 mg dozes.

Absorbcija

Absorbcija iš injekcijos vietos į sisteminę kraujotaką po suleidimo po oda pasižymėjo pirmojo laipsnio absorbcija, modeliuojant apskaičiavus maždaug 3 valandų vėlavimą. Kovariantų nenustatyta.

Remiantis atnaujinta populiacijos farmakokinetikos analize, natalizumabo biologinis prieinamumas suleidus po oda buvo 84 %. Po 300 mg natalizumabo dozės po oda didžiausios vertės (C_{max}) buvo pasiektos po maždaug 1 savaitės (t_{max}: 5,8 dienos, ribos nuo 2 iki 7,9 dienų).

Vidutinė C_{max} RRIS dalyviams buvo 35,44 µg/ml (ribos nuo 22,0 iki 47,8 µg/ml), o tai sudarė 33 % didžiausių verčių, kurios buvo pasiektos po skyrimo į veną.

Kelios 300 mg dozės po oda, vartojamos kas 4 savaites, buvo panašios į 300 mg C_{trough}, vartojamą į veną kas 4 savaites. Prognozuojama laiko iki pusiausvirosios būsenos trukmė buvo maždaug 24 savaitės. Leidžiant natalizumabą į veną ir po oda (kas 4 savaites) α4β1 integrino prisijungimo C_{trough} reikšmės buvo panašios.

Pasiskirstymas

Tiek intraveninio, tiek poodinio vartojimo būdo FK parametrai (CL, V_{ss} ir t_{1/2}) ir kovariantų rinkiniai yra bendri, kaip aprašyta atnaujintoje populiacijos farmakokinetikos analizėje.

Medianinis pastovusis pasiskirstymo tūris buvo 5,58 l (5,27–5,92 l, 95 % pasikliautinis intervalas).

Eliminacija

Apskaičiuota tiesinio klirenso populiacijos mediana buvo 6,21 ml/val. (5,60–6,70 ml/val., 95 % pasikliautinis intervalas), o apskaičiuotas medianinis pusinės eliminacijos periodas buvo

26,8 dienos. Galutinio pusinės eliminacijos periodo 95-ojo procentilio intervalas yra nuo 11,6 iki 46,2 dienos.

1 286 pacientų populiacijos analizėje buvo tiriamas pasirinktų kovariantų, įskaitant kūno masę, amžių, lytį, antikūnų prieš natalizumabą buvimą ir farmacinę formą, poveikis farmakokinetikai. Pastebėta, kad natalizumabo dispozicijai įtakos turi tik kūno masė, antikūnų prieš natalizumabą buvimas ir 2 fazės tyrimuose naudota farmacinė forma. Didėjant kūno masei natalizumabo klirensas didėjo mažiau nei proporcingai, t. y. $\pm 43\%$ kūno masės pokytis sukėlė klirenso pokyčius tik nuo -38% iki 36% . Nuolatinis antikūnų prieš natalizumabą buvimas padidino natalizumabo klirensą maždaug 2,54 karto, kas atitiko pastebėtas mažesnes natalizumabo koncentracijas serume pacientams, kurių organizme nuolat yra antikūnų prieš natalizumabą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Daugumos *in vivo* studijų metu buvo nustatyta, kad su natalizumabo farmakologiniu aktyvumu visada nuosekliai kinta limfocitų migracija, kai padidėja baltųjų kraujo kūnelių kiekis bei padidėja blužnies masė. Šie pokyčiai buvo grįžtamieji ir nebuvo pastebėta jų nepageidaujamų toksikologinių pasekmių.

Tyrimuose su pelėmis, kurioms buvo skiriama natalizumabo, melanomos ir limfoblastinės leukemijos navikų ląstelių augimas ir metastazės nepadidėjo.

„Ames“ testu arba žmogaus chromosomų aberacijos tyrimais nebuvo nustatyta klastogeninio ar mutageninio natalizumabo poveikio. *In vitro* tyrimais nenustatyta natalizumabo poveikio navikų linijai, turinčiai $\alpha 4$ -integrino, proliferacijai arba fitotoksiškumui.

Vienų tyrimų su jūrų kiaulytėmis metu, skiriant didesnes už klinikines žmogaus dozes pastebėtas patelių vaisingumo sumažėjimas; natalizumabas neturi poveikio patinų vaisingumui.

Natalizumabo poveikis reprodukcijai buvo vertinamas 5 tyrimuose: 3 su jūrų kiaulytėmis ir 2 su *cynomolgus* rūšies beždžionėmis. Šiuose tyrimuose nenustatyta teratogeninio poveikio ar neigiamos įtakos jauniklių augimui. Vienuose tyrimuose su jūrų kiaulytėmis pastebėtas nedidelis jauniklių išgyvenamumo sumažėjimas. Tyrimuose su beždžionėmis persileidimų skaičius 30 mg/kg natalizumabo grupėje buvo dvigubai didesnis, palyginus su atitinkamomis kontrolinėmis grupėmis. Tai buvo didelio persileidimų dažnio vaistiniu preparatu gydytų grupių pirmajame pulke rezultatas, tuo tarpu antrajame pulke tokio padidėjimo nepastebėta. Kituose tyrimuose poveikio persileidimų skaičiui nebuvo nustatyta. Tyrimų su nėsčiomis *cynomolgus* rūšies beždžionėmis metu nustatyti su natalizumabu sietini vaisiaus pokyčiai, tame tarpe anemija, sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjusi blužnies masė ir sumažėjusi kepenų bei užkrūčio liaukos masė. Šie pokyčiai sietini su padidėjusia blužnies ekstrameduline kraujodara, užkrūčio liaukos atrofija ir kraujodaros kepenyse sumažėjimu. Sumažėjęs trombocitų kiekis nustatytas ir jaunikliams, kuriuos atsivedusioms patelėms iki vaikavimosi buvo skiriama natalizumabo, tačiau anemijos šiems jaunikliams nenustatyta. Visi pakitimai pasireiškė tik skiriant didesnes už klinikines žmogaus dozes. Šie pakitimai atsistatė iš organizmo pašalinus natalizumabui.

Cynomolgus rūšies beždžionės iki jauniklių atsivedimo gydant natalizumabu, kai kurių patelių piene buvo rasta natalizumabo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas

Natrio chloridas
Polisorbatas 80 (E 433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildytus švirkštus galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) iš viso ne ilgiau kaip 24 valandas, įskaitant laiką, per kurį švirkštai sušyla iki kambario temperatūros, kad juos būtų galima naudoti. Švirkštus galima grąžinti į šaldytuvą ir naudoti iki tinkamumo laiko pabaigos, nurodytos ant etiketės ir dėžutės. Ant dėžutės reikia užrašyti pakuotės išėmimo iš šaldytuvo datą ir laiką. Išmeskite švirkštus, kurie buvo laikomi ne šaldytuve ilgiau kaip 24 valandas. Nenaudokite išorinių šilumos šaltinių, pavyzdžiui, šilto vandens, užpildytiems švirkštams atšildyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvieną užpildytą švirkštą sudaro užpildytas švirkštas, pagamintas iš stiklo (1A tipo) su guminiu kamščiu ir standaus termoplastiko adatos apsauga, kuriame yra 1 ml tirpalo. 27 dydžio adata yra pritvirtinta prie švirkšto. Visi užpildyti švirkštai yra su adatos apsaugos sistema, kuri automatiškai uždengia atvirą adatą, kai stūmoklis nuspaudžiamas iki galo.

Pakuotės dydis: du užpildyti švirkštai dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/346/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. birželio 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. balandžio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjŲ) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Biogen MA Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC 27709-4627
JAV

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Priklausomai nuo to, kaip Tysabri gydyti pacientai šiuo metu stebimi nacionaliniu lygiu, registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi aptarti ir nustatyti tinkamas priemones, skirtas sustiprinti tolesnę vaisto stebėseną (pvz., įvesti registrus, atlikti stebėjimo tyrimus vaistui patekus į rinką). Registruotojas turi įgyvendinti nustatytas stebėsenos priemones per laikotarpį, sutartą su nacionaline kompetentinga institucija.

Mokomoji programa siekiama šviesti sveikatos priežiūros specialistus ir pacientus / slaugytojus apie PDL išsivystymo galimybes ir rizikos veiksnius, jos diagnostiką ir gydymą, taip pat galimų pasekmių nustatymą ir valdymą.

Registruotojas užtikrins, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas Tysabri, sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai / slaugytojai, kuriems gali būti skirtas vartoti Tysabri, turėtų prieigą prie toliau išvardytos mokomosios medžiagos arba ši medžiaga jiems būtų pateikta. Prieš pradėdamas įgyvendinti programą, registruotojas turi susitarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios medžiagos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

- Mokomoji medžiaga, skirta sveikatos priežiūros specialistams (SPS):
 - Preparato charakteristikų santrauka
 - Informacija gydytojui ir gydymo rekomendacijos
 - SPS, atliekantiems Tysabri s.c. injekciją ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose:
 - Kontrolinių klausimų prieš injekciją ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose sąrašas
 - Informacinis priedas sveikatos priežiūros specialistams
- Informacijos pacientui paketas:
 - Pakuotės lapelis
 - Paciento įspėjamoji kortelė
 - Gydymo pradžios ir gydymo tęsimo formos
 - Gydymo nutraukimo forma.

Šioje mokomojoje medžiagoje turi būti pateikti šie pagrindiniai elementai:

Informacija gydytojui ir gydymo rekomendacijos:

- Bendroji informacija apie padidėjusią netipinių / oportunistinių infekcijų riziką, ypač PDL, kuri gali pasireikšti vartojant Tysabri, įskaitant išsamų duomenų (įskaitant **epidemiologiją, etiologiją ir patologiją**), susijusių su PDL vystymusi Tysabri gydytiems pacientams, aptarimą.
- Informacija, susijusi su Tysabri siejamos PDL **rizikos veiksnių nustatymu**, įskaitant išsamią informaciją apie PDL rizikos įvertinimo algoritmą, apibendrinantį PDL riziką pagal rizikos koeficientą (antikūnų prieš Džono Kaningemo (angl. *John Cunningham*) viruso (JCV) būseną, ankstesnis imunosupresantų vartojimas ir gydymo trukmė (pagal gydymo metus) ir šios rizikos skirstymą pagal indekso vertę, kai taikoma.
- **Informacija apie PDL rizikos mažinimo dozavimo intervalo išplėtimą**, įskaitant patvirtinto dozavimo grafiko priminimą. PDL rizikos sumažėjimas pagrįstas intraveninio vartojimo duomenimis. Klinikinių duomenų apie vaisto saugumą ar veiksmingumą kas 6 savaites vartojant po oda nėra.
- MRT ir antikūnų prieš JCV **stebėsenos rekomendacijų** įtraukimas, įskaitant rekomenduojamą laiką, protokolus ir rezultatų aiškinimą.

- Informacija apie **PDL diagnozę**, įskaitant principus, klinikinį įvertinimą (įskaitant MRT ir laboratorinius tyrimus), PDL ir IS diferencijavimą.
- **Gydymo** rekomendacijos PDL įtarimo atveju, įskaitant informaciją apie PLEX gydymo veiksmingumą ir susijusių IRIS valdymą.
- Informacija apie PDL **prognozę**, įskaitant informaciją apie pagerėjusius rezultatus, stebėtus asimptominiais PDL atvejais.
- Priminimas, kad, nepriklausomai nuo PDL rizikos veiksnių buvimo ar nebuvimo, visiems Tysabri gydomiems pacientams ir 6 mėnesius po **gydymo nutraukimo** turi būti taikomas padidintas klinikinis budrumas dėl PDL.
- Teiginys, kad visi duomenys, kuriais galima apibūdinti PDL riziką, gauti vartojant į veną. Atsižvelgiant į panašius PD profilius, nustatomi tokie patys skirtingo vartojimo būdo PDL rizikos veiksniai ir susiję rizikos veiksniai.
- Priminimas apie būtinybę aptarti gydymo Tysabri naudos ir rizikos santykį pacientui ir reikalavimą pateikti paciento informacijos paketą.
- Priminimas, kad gydytojas specialistas privalo reguliariai nustatyti, ar pacientui tinka skirti Tysabri s.c. ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose, ir užtikrinti tinkamą PDL stebėseną (įskaitant rizikos veiksnių vertinimą ir MRT tyrimo poreikį).
- Pareiškimas, kad Tysabri s.c. skyrimas ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose neatleidžia nuo būtinybės pacientą gydančiam gydytojui specialistui reguliariai bendrauti su pacientu ir jį kliniškai stebėti.

Kontrolinių klausimų prieš injekciją ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose sąrašas:

- Prieš kiekvieną Tysabri s.c. skyrimą ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose SPS kiekvienam pacientui turi užpildyti Kontrolinių klausimų prieš injekciją ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose sąrašą ir vadovautis prie jo pridėto Sprendimų priėmimo medžio nurodymais. Jis skirtas padėti injekciją atliekančiam SPS nustatyti PDL rizikos veiksnius ir ankstyvuosius PDL požymius bei simptomus.
- Gairės, pagrįstos paciento ir (arba) prižiūrinčiojo asmens atsakymais į kontrolinius klausimus, kaip perduoti informaciją gydančiam gydytojui specialistui, kurio pareiga yra nustatyti tolesnius veiksmus, susijusius su Tysabri skyrimo tinkamumu ir laiku, jei įtariami PDL požymiai, simptomai ar nauji rizikos veiksniai.
- Pareiškimas, kad Kontrolinių klausimų sąrašas negali pakeisti konsultacijos su pacientą gydančiu gydytoju specialistu.

Informacinis priedas sveikatos priežiūros specialistams:

- Pagrindinė informacija apie PDL, skirta, kad SPS geriau suprastų ir galėtų naudotis Kontrolinių klausimų prieš injekciją ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose sąrašu.
- Informacija, susijusi su PDL, siejamos su Tysabri, **rizikos veiksnių nustatymu**, įskaitant išsamią informaciją apie PDL rizikos įvertinimo algoritmą, apibendrinantį PDL riziką pagal rizikos koeficientą (antikūnų prieš Džono Kaningemo [angl. *John Cunningham*] virusą [JCV]

būseną, ankstesnis imunosupresantų vartojimas ir gydymo trukmė [pagal gydymo metus]) ir šios rizikos skirstymą pagal indekso vertę, kai taikoma.

- Priminimas, kad, nepriklausomai nuo PDL rizikos veiksnių buvimo ar nebuvimo, visiems Tysabri gydomiems pacientams ir 6 mėnesius po **gydymo nutraukimo** turi būti taikomas padidintas klinikinis budrumas dėl PDL.
- Išsami informacija apie PDL klinikinį vertinimą, įskaitant klinikinius požymius, kurie gali padėti atskirti IS pažeidimus nuo PDL.
- Teiginys, kad visi duomenys, kuriais galima apibūdinti PDL riziką, yra gauti vaistinį preparatą leidžiant į veną. Atsižvelgiant į panašias FD savybes, tikėtini tokie patys skirtingo vartojimo metodo sukelti PDL rizikos veiksniai ir susiję rizikos veiksniai.
- Priminimas, kad pacientas turi gauti paciento išpėjamąją kortelę ir kad prašymą gauti kortelę galima pateikti kreipiantis į vietinį „Biogen“ bendrovės filialą.
- Priminimas, kad gydytojas specialistas privalo reguliariai įvertinti, ar pacientui toliau tinka skirti Tysabri s.c. ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose, ir užtikrinti tinkamą PDL stebėseną (įskaitant rizikos veiksnių vertinimą ir MRT tyrimo poreikį).
- Pareiškimas, kad Tysabri s.c. skyrimas ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose neatleidžia nuo būtinybės pacientą gydančiam gydytojui specialistui reguliariai bendrauti su pacientu ir jį kliniškai stebėti.

Paciento išpėjamoji kortelė:

- Priminimas pacientams parodyti kortelę bet kuriam gydytojui ir (arba) slaugytojui, susijusiam su jų gydymu, ir turėti kortelę su savimi 6 mėnesius po paskutinės Tysabri dozės suvartojimo.
- Priminimas pacientams atidžiai perskaityti pakuotės lapelį prieš pradedant vartoti Tysabri ir nepradėti vartoti Tysabri, jeigu yra rimta imuninės sistemos problema.
- Priminimas nevartoti kitų IS ilgalaikių vaistų Tysabri vartojantiems pacientams.
- PDL, galimų simptomų ir PDL valdymo aprašymas.
- Priminimas apie tai, kur pranešti apie šalutinį poveikį.
- Paciento, gydančiojo gydytojo ir Tysabri vartojimo pradžios datos duomenys.

Gydymo pradžios ir gydymo tęsimo formos:

- Informacija apie PDL ir IRIS, įskaitant PDL atsiradimo riziką gydymo Tysabri metu, suskirstyta pagal ankstesnio gydymo imunosupresantais ir JCV infekcijos duomenis.
- Patvirtinimas, kad gydytojas aptarė PDL riziką ir IRIS riziką, jeigu gydymas nutraukiamas įtarus PDL ir įsitikinus, kad pacientas supranta PDL keliamą riziką, ir kad jis gavo gydymo pradžios formos kopiją ir paciento išpėjamąją kortelę.
- Paciento informacija ir vaistą skiriančio gydytojo vardas ir pavardė.

- Gydomo tęsimo formoje turėtų būti gydymo pradžios formos elementai ir papildomai teiginys, kad PDL rizika padidėja gydymo laikotarpiu ir kad gydymas ilgiau nei 24 mėnesius kelia papildomą riziką.

Gydymo nutraukimo forma

- Informacija pacientui, kad apie PDL buvo pranešta praėjus ne daugiau kaip 6 mėnesiams po Tysabri vartojimo nutraukimo, ir todėl po gydymo nutraukimo paciento įspėjamąją kortelę reikia turėti su savimi.
- Priminimas apie PDL simptomus ir kada gali būti pagrindas atlikti MRT.
- Pranešimas apie šalutinį poveikį.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TYSABRI 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
natalizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 15 ml koncentrato flakone yra 300 mg natalizumabo (kiekviename mililitre yra 20 mg).
Praskiedus infuziniame tirpale yra maždaug 2,6 mg/ml natalizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas; dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas; natrio chloridas;
polisorbatas 80 (E 433) ir injekcinis vanduo.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui
1 x 15 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Praskiesti prieš infuziją.
Praskiedus nekratyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/346/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

TYSABRI 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
natalizumabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiesti prieš infuziją. Praskiedus nekratyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

15 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tysabri 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
natalizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 150 mg natalizumabo 1 ml tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas; dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas; natrio chloridas; polisorbatas 80 (E 433) ir injekcinis vanduo.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
2 užpildyti švirkštai

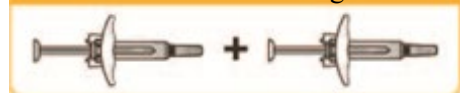
5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Naudokite du 150 mg švirkštus.
Pilna dozė = 300 mg.



8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Švirkštus galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) iš viso ne ilgiau kaip 24 valandas.

Pažymėkite, kiek iš viso laiko švirkštai buvo ne šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/346/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
--

ŠVIRKŠTO DĖKLAS

1. KITA

Naudokite du 150 mg švirkštus

Visa dozė = 300 mg

Tekstas, kuris turi būti ant nulupamos dalies:

2 x Tysabri 150 mg s.c.

Lot

EXP

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tysabri 150 mg injekcija
natalizumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tysabri 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui natalizumabas (*natalizumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Kartu su šiuo lapeliu Jums bus duota paciento išpėjamoji kortelė, kurioje yra svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš pradėdamas vartoti ir gydymo Tysabri metu.

- Neišmeskite šio lapelio ir paciento išpėjamosios kortelės, nes vėl gali prireikti juos perskaityti. Lapelį ir paciento išpėjamąją kortelę turėkite su savimi gydymo metu ir dar bent 6 mėnesius po paskutinės šio vaisto dozės gavimo, nes šalutinis poveikis gali pasireikšti ir baigus gydymą.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tysabri ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tysabri
3. Kaip vartoti Tysabri
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tysabri
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tysabri ir kam jis vartojamas

Tysabri vartojamas išsėtinei sklerozei (IS) gydyti. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos natalizumabo. Ji vadinama monokloniniu antikūnu.

IS sukelia smegenų uždegimą, pažeidžiantį nervines ląsteles. Šis uždegimas išsivysto tuomet, kai baltieji kraujo kūneliai patenka į galvos ir stuburo smegenis. Šis vaistas stabdo baltųjų kraujo kūnelių patekimą į galvos smegenis. Taip sumažinamas IS sukeltas nervinių ląstelių pažeidimas.

Išsėtinės sklerozės simptomai

Kiekvieno paciento IS simptomai gali skirtis, tad gali būti, kad Jums pasireikš tik keli iš išvardytų simptomų arba nė vieno.

Gali pasireikšti šie simptomai: vaikščiojimo sutrikimai; veido, rankų ar kojų nutirpimas; regos sutrikimai; nuovargis; pusiausvyros praradimas arba galvos svaigimas; pūslės ir tuštinimosi sutrikimai; mąstymo ir koncentracijos sunkumai; depresija; ūmus ar lėtinis skausmas; seksualinės problemos; sąstingis ir raumenų spazmai.

Jeigu simptomai sustiprėja, tai vadinama *paūmėjimu* (arba pablogėjimu ar priepuoliu). Paūmėjimo atveju simptomus galite pajusti iškart, per kelias valandas arba jie gali lėtai progresuoti kelias dienas. Po to paprastai sveikatos būklė palaipsniui pagerėja (tai vadinama remisija).

Kaip Tysabri gali padėti

Tyrimų metu šis vaistas beveik perpus sulėtino IS sukulto neįgalumo vystymąsi ir maždaug dviem trečdaliais sumažino IS priepuolių kiekį. Vartodami šį vaistą galite ir nejausti pagerėjimo, tačiau jis gali veiksmingai stabdyti IS eigos pablogėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tysabri

Prieš pradėdant gydymą šiuo vaistu svarbu, kad Jūs su gydytoju aptartumėte naudą, kurios galite tikėtis vartodami šį vaistą ir su gydymu susijusius pavojus.

Tysabri vartoti draudžiama

- Jeigu yra **alergija** natalizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums **diagnozuota PDL** (*progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija*). PDL yra nedažna smegenų infekcijos rūšis;
- jeigu turite sunkių **imuninės sistemos** sutrikimų. Tai gali būti dėl ligų (pvz., ŽIV) arba dėl vartojamų ar anksčiau vartotų vaistų (žr. toliau);
- jeigu vartojate **vaistus, kurie veikia imuninę sistemą**, įskaitant tam tikrus kitus vaistus, vartojamus IS gydyti. Šių vaistų negalima vartoti kartu su Tysabri;
- jeigu sergate **vėžiu** (išskyrus atvejus, jei sergate odos vėžiu, vadinamu *bazinių ląstelių karcinoma*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, ar Tysabri yra tinkamiausias gydymas Jums. Padarykite tai prieš pradėdami vartoti Tysabri ir kai vartojate Tysabri ilgiau nei dvejus metus.

Galimos smegenų infekcijos (PDL)

Kai kuriems šį vaistą vartojusiems pacientams (mažiau nei 1 iš 100) išsivystė nedažna smegenų infekcija, vadinama PDL (*progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija*). PDL gali sukelti sunkią negalią arba mirtį.

- Prieš pradėdant gydymą, **visiems pacientams reikia atlikti kraujo tyrimus**, kuriuos paskiria gydytojas dėl JC viruso infekcijos. JC virusas yra dažnas virusas, dėl kurio paprastai nesusergate. Tačiau PDL yra susijęs su JC viruso padaugėjimu smegenyse. Šio padaugėjimo priežastis kai kuriems Tysabri gydytiems pacientams nėra aiški. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojas tirs Jūsų kraują, kad patikrintų, ar turite antikūnų prieš JC virusą, kurie rodo, kad buvote užsikrėtę JC virusu.
- Jūsų gydytojas skirs **magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą**, kuris bus kartojamas gydymo metu, siekiant atmesti PDL galimybę.
- **PDL simptomai** gali būti panašūs į IS paūmėjimą (žr. 4 skyrių, *Galimas šalutinis poveikis*). PDL taip pat gali pasireikšti iki 6 mėnesių baigus gydymą Tysabri.

Kuo skubiau praneškite gydytojui, jei pastebėjote, kad IS eiga pasunkėjo, jei atsirado naujų simptomų, kol esate gydomi Tysabri, arba per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo.

- **Pakalbėkite su savo partneriu arba slaugytojais** apie tai, į ką reikėtų atkreipti dėmesį (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Kai kurios simptomus gali būti sudėtinga pastebėti patiems, pavyzdžiui, nuotaikos arba elgesio pasikeitimus, sumišimą, kalbos ir bendravimo sutrikimus. Pasireiškus kuriems nors iš šių simptomų, **gali tekti atlikti daugiau tyrimų**. Nuolat stebėkite simptomus per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo Tysabri nutraukimo.
- Turėkite paciento įspėjamąją kortelę, kurią Jums davė gydytojas. Joje yra ši informacija. Parodykite ją savo partneriui ar slaugytojams.

Trys dalykai gali padidinti PDL riziką vartojant Tysabri. Jeigu turite du ar daugiau iš šių rizikos veiksnių, rizika dar labiau padidėja:

- **jei turite antikūnų prieš JC virusą** kraujyje. Tai yra ženklas, kad virusas yra jūsų organizme. Prieš pradėdant gydymą Tysabri ir gydymo metu būsite tiriami;
- **jeigu esate ilgai gydomi** Tysabri, ypač jei ilgiau nei dvejus metus;
- **jeigu vartojote vaistus, vadinamus *imunosupresantais***, mažinančius imuninės sistemos aktyvumą.

JC virusas **taip pat sukelia būklę**, kuri vadinama JCV GLN (*JC viruso grūdėtuųjų ląstelių neuronopatija*) ir kuri pasireiškė kai kuriems pacientams, kuriems buvo skiriama Tysabri. JCV GLN simptomai yra panašūs į PDL simptomus.

Tiems, kuriems rizika susirgti PDL yra mažesnė, Jūsų gydytojas gali reguliariai kartoti tyrimą, kad patikrintų, ar:

- Jūsų kraujyje vis dar nėra antikūnų prieš JC virusą;
- Jūsų kraujyje vis dar nustatomas mažesnis antikūnų prieš JC virusą lygis, jei Jūs buvote gydomi ilgiau nei 2 metus.

Jei išsivysto PDL

PDL galima gydyti, o gydymas Tysabri bus nutrauktas. Tačiau kai kurie žmonės reaguoja Tysabri pašalinant iš organizmo. Ši reakcija (vadinama IRIS arba *imuniteto atstatymo uždegiminiu sindromu*) gali pabloginti Jūsų būklę, įskaitant smegenų funkcijos pablogėjimą.

Kitų infekcijų stebėjimas

Kai kurios ne PDL infekcijos taip pat gali būti sunkios ir jas gali sukelti virusai, bakterijos ar kitos priežastys.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai, jeigu manote, kad sergate infekcine liga (taip pat žr. 4 skyrių, *Galimas šalutinis poveikis*).

Trombocitų pokyčiai

Vartojant natalizumabo gali sumažėti trombocitų, kurie atsakingi už krešėjimą, skaičius kraujyje. Tai gali sukelti būklę, vadinamą trombocitopenija (žr. 4 skyrių), kuriai pasireiškus kraujas negali pakankamai greitai sukrešėti, kad sustotų kraujavimas. Tai gali lemti kraujosruvų atsiradimą ir sunkesnes problemas, tokias kaip per didelis kraujavimas. Jeigu atsirado nepaaiškinamų kraujosruvų, raudonų arba violetinių odos dėmių (vadinamų petechijomis), įsipjovus odą kraujavimas nesustoja arba kraujas lėtai sunkiasi iš žaizdos, ilgai kraujuoja iš dantenų arba nosies, atsirado kraujo šlapime ar išmatose arba kraujuoja į akių baltymus, Jums reikia nedelsiant pasitarti su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams ar paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Tysabri

Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

- Jei šiuo metu esate gydomi vaistais, kurie turi įtakos jūsų **imuninei sistemai**, įskaitant tam tikrus vaistus nuo IS, šio vaisto vartoti **negalima**.
- Gali būti, kad negalėsite vartoti šio vaisto, jei **anksčiau** vartojote vaistus, turėjusius įtakos imuninei sistemai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- **Jeigu esate nėščia, Jums negalima vartoti šio vaisto** prieš tai nepasitarus su gydytoju. Būtinai nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu pastojote, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.
- **Tysabri vartojimo metu negalima žindyti.** Jūsų gydytojas padės nuspręsti, ar nustoti žindyti kūdikį, ar nutraukti vaisto vartojimą.

Jei esate nėščia arba maitinate krūtimi, manote, kad galite būti nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas įvertins riziką kūdikiui ir naudą motinai.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Galvos svaigimas yra labai dažnas šalutinis poveikis. Jei jaučiate poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Tysabri sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 2,3 mmol (arba 52 mg) natrio. Praskiedus vartoti, vienoje šio vaisto dozėje yra 17,7 mmol (406 mg) natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei Jums yra kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Tysabri

Tysabri intraveninę infuziją Jums suleis gydytojas, turintis IS gydymo patirties. Gydytojas gali Jums tiesiogiai keisti gydymą iš kito vaisto, kuriuo gydoma IS, į gydymą Tysabri, jeigu nėra ankstesnio gydymo sukeltų problemų.

- Gydytojas skirs **kraujo tyrimus**, kad ištirtų, ar yra antikūnų prieš JC virusą, ir nustatytų kitas galimas problemas.
- Jūsų gydytojas skirs **MRT tyrimą**, kuris bus kartojamas gydymo metu.
- **Norint pereiti nuo kai kurių IS vaistų**, gydytojas gali patarti palaukti tam tikrą laiką, kad būtų tikras, jog iš jūsų organizmo pasišalino didžioji dalis ankstesnio vaisto.
- Rekomenduojama dozė suaugusiems yra kas 4 savaites skirti 300 mg.
- Tysabri atskiedžiamas prieš suleidimą. Vaistas sulašinamas į veną (intraveninės infuzijos būdu), paprastai į ranką. Tai trunka maždaug 1 valandą.
- Informacija medicinos darbuotojams arba sveikatos priežiūros specialistams dėl šio vaisto paruošimo ir suleidimo pateikiama šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Jei nustojate vartoti Tysabri

Svarbu Tysabri dozavimo reguliarumas, ypač per pirmuosius kelis gydymo mėnesius. Būtina tęsti vaisto vartojimą tol, kol Jūs ir Jūsų gydytojas sutinkate, jog vaistas Jums padeda. Pacientai, gavę vieną ar dvi Tysabri dozes ir paskui turėję trijų mėnesių ar ilgesnį gydymo pertrauką, turėjo didesnę alerginės reakcijos tikimybę, atnaujinus gydymą.

Alerginių reakcijų tikrinimas

Nedaugeliui pacientų pasireiškė alerginė reakcija į šį vaistą. Infuzijos metu ir 1 val. po to gydytojas gali patikrinti, ar nepasireiškia alerginės reakcijos. Taip pat žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*.

Pamiršus pavartoti Tysabri dozę

Jeigu pamiršote pavartoti eilinę Tysabri dozę, susitarkite su gydytoju ją susileisti kaip galima greičiau. Po to galite tęsti Tysabri vartojimą pagal įprastą grafiką kas 4 savaites.

Ar Tysabri visuomet veikia?

Nedaugelio pacientų, vartojančių Tysabri, organizmo natūrali apsauga laikui bėgant gali sustabdyti tinkamą vaisto veikimą, nes organizme išsivysto antikūnai prieš vaistą. Gydytojas gali nuspręsti, ar šis vaistas tinkamai neveikia pagal kraujo tyrimus, ir prireikus nutraukti gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Tysabri, kreipkitės į gydytoją. Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jei pastebėjote bet kurią iš toliau nurodytų reiškinių.

Galvos smegenų infekcijos požymiai

- Asmenybės ir elgesio pokyčiai, pvz., sumišimas, klaidėjimas ar sąmonės netekimas;
- traukuliai (priepuoliai);
- galvos skausmas;
- pykinimas / vėmimas;
- sprando sąstingis;
- ypač didelis jautrumas ryškiai šviesai;
- karščiavimas;
- bėrimas (bet kurioje kūno vietoje).

Šiuos požymius gali sukelti galvos smegenų infekcija (*encefalitas arba PDL*) arba jų dangalo infekcija (*meningitas*).

Kitų rimtų infekcijų požymiai

- Nepaaiškinamas karščiavimas;
- stiprus viduriavimas;
- dusulys;
- ilgalaikis galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- svorio netekimas;
- apatiškumas;
- sutrikusi rega;
- akies (-ių) skausmas arba paraudimas.

Alerginės reakcijos požymiai

- Niežintis bėrimas (dilgėlinė);
- veido, lūpų ar liežuvio tinimas;
- dusulys;
- skausmas arba diskomforto jausmas krūtinėje;
- kraujospūdžio padidėjimas arba sumažėjimas (gydytojas arba slaugytojas tai pastebės, jei jie matuoja Jūsų kraujospūdį).

Šie požymiai labiausiai tikėtini infuzijos metu arba netrukus po jos.

Galimo kepenų pakenkimo požymiai

- Odos arba akių odenos pageltimas;
- neįprastas šlapimo patamsėjimas;
- nenormalus kepenų funkcijos tyrimas.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau išvardytų šalutinių poveikių arba jeigu manote, kad sergate infekcine liga. **Parodykite savo paciento išpėjamąją kortelę** ir šį pakuotės lapelį visiems gydytojams ar slaugytojams, kurie jus gydo, ne tik savo neurologui.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Šlapimo takų infekcija.
- Gerklės skausmas, išskyros iš nosies arba nosies užsikimšimas.
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Pykinimas.
- Sąnarių skausmas.
- Nuovargis.
- Galvos svaigimas, pykinimas, niežėjimas ir šaltkrėtis infuzijos metu arba netrukus po jos.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Anemija (raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, dėl ko Jūsų oda gali pablykšti, Jums gali būti sunku kvėpuoti ar trūkti energijos).
- Alergija (*padidėjęs jautrumas*).
- Drebulys.
- Niežintis bėrimas (*dilgėlinė*).
- Pykinimas (*vėmimas*).
- Karščiavimas.
- Dusulys.
- Veido arba kūno paraudimas (*raudonis*).
- *Herpes* infekcijos.
- Diskomfortas apie infuzijos vietą. Galimos kraujosruvos, paraudimas, skausmas, niežėjimas ar patinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Stipri alergija (*anafilaksinė reakcija*).
- Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).
- Uždegiminis sutrikimas po vaisto vartojimo nutraukimo.
- Veido patinimas.
- Baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas (eozinofilija).
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Lengvai atsirandančios kraujosruvos (purpura).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Akių *herpes* infekcija.
- Stipri anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis, dėl kurio oda gali išblykšti ir gali užimti kvapą ar trūkti energijos).
- Stiprus poodinis patinimas.
- Didelis bilirubino kiekis kraujyje (*hiperbilirubinemija*), galintis sukelti tokius simptomus, kaip akių ar odos pageltimas, karščiavimas ir nuovargis.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Neįprastos infekcijos (vadinamosios *oportunistinės infekcijos*).
- Kepenų pažeidimas.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei manote, kad Jums kilo infekcija.

Ši informacija pateikiama ir paciento išpėjamoje kortelėje, kurią Jums davė gydytojas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tysabri

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidarytas flakonas:

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas tirpalas:

Rekomenduojama suvartoti tuoj pat po praskiedimo. Jei nesuvartojamas iškart, praskiestas tirpalas laikomas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje ir tinka vartoti ne ilgiau kaip 24 val. po praskiedimo.

Pastebėjus tirpale matomų dalelių ir (arba) jei pakitusi tirpalo spalva flakone, šio vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tysabri sudėtis

Veiklioji medžiaga yra natalizumabas. Kiekviename 15 ml koncentrato flakone yra 300 mg natalizumabo (kiekviename mililitre yra 20 mg). Praskiedus, kiekviename mililitre infuzinio tirpalo yra apie 2,6 mg natalizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra:

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas

Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas

Natrio chloridas (žr. 2 skyrių „Tysabri sudėtyje yra natrio“)

Polisorbatas 80 (E 433)

Injekcinis vanduo

Tysabri išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tysabri yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek opalescuojantis skystis.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas stiklinis flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

1. Prieš skiedimą ir švirkštimą patikrinkite Tysabri flakoną, ar tirpale nėra matomų dalelių. Jeigu tirpale yra matomų dalelių ir (arba) tirpalas flakone nėra bespalvis, skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis, šio flakono vartoti negalima.
2. Vaistinį preparatą intraveninei (i.v.) infuzijai ruoškite steriliomis sąlygomis. Atidenkite flakono nuimamąjį dangtelį. Įdurkite švirkšto adatą per guminio kamščio vidurį į flakono vidų ir įtraukite 15 ml koncentrato infuziniam tirpalui.
3. 15 ml koncentrato infuziniam tirpalui praskieskite 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Lengvai pavartykite tirpalą, kad pilnai susimaišytų. Nekratyti.
4. Tysabri negalima maišyti su kitais vaistais ar tirpikliais.
5. Prieš infuziją apžiūrėkite praskiestą vaistą, ar nėra matomų dalelių, ar nepakitusi tirpalo spalva. Nenaudokite preparato, jei pakitusi jo spalva ar tirpale matote dalelių.
6. Praskiestas vaistas suvartotinas kaip galima greičiau ir ne vėliau kaip per 24 valandas po praskiedimo. Jeigu praskiestas vaistas buvo laikomas nuo 2 °C iki 8 °C (negalima užšaldyti), prieš infuziją palikite vaistą sušilti kambario temperatūroje.
7. Praskiesto tirpalo infuzija į veną atliekama per vieną valandą, infuzijos greitis – apie 2 ml per minutę.
8. Baigus infuziją, intraveninį vamzdelį praskalaukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
9. Viename flakone yra vienkartinė vaisto dozė.
10. Siekiant pagerinti biologinių vaistų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaisto pavadinimą (Tysabri) ir serijos numerį.

11. Nesuvertotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tysabri 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte natalizumabas (*natalizumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Kartu su šiuo lapeliu Jums bus duota paciento išpėjamoji kortelė, kurioje yra svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš pradėdamas vartoti ir gydymo Tysabri metu.

- Neišmeskite šio lapelio ir paciento išpėjamosios kortelės, nes vėl gali prireikti juos perskaityti. Lapelį ir paciento išpėjamąją kortelę turėkite su savimi gydymo metu ir dar bent 6 mėnesius po paskutinės šio vaisto dozės gavimo, nes šalutinis poveikis gali pasireikšti ir baigus gydymą.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tysabri ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tysabri
3. Kaip vartoti Tysabri
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tysabri
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tysabri ir kam jis vartojamas

Tysabri vartojamas išsėtinei sklerozei (IS) gydyti. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos natalizumabo. Ji vadinama *monokloniniu antikūnu*.

IS sukelia smegenų uždegimą, pažeidžiantį nervines ląsteles. Šis uždegimas išsivysto tuomet, kai baltieji kraujo kūneliai patenka į galvos ir stuburo smegenis. Šis vaistas stabdo baltųjų kraujo kūnelių patekimą į galvos smegenis. Taip sumažinamas IS sukeltas nervinių ląstelių pažeidimas.

Išsėtinės sklerozės simptomai

Kiekvieno paciento IS simptomai gali skirtis, tad gali būti, kad Jums pasireikš tik keli iš išvardytų simptomų arba nė vieno.

Gali pasireikšti šie simptomai: vaikščiojimo sutrikimai; veido, rankų ar kojų nutirpimas; regos sutrikimai; nuovargis; pusiausvyros praradimas arba galvos svaigimas; pūslės ir tuštinimosi sutrikimai; mąstymo ir koncentracijos sunkumai; depresija; ūmus ar lėtinis skausmas; seksualinės problemos; sąstingis ir raumenų spazmai.

Jeigu simptomai sustiprėja, tai vadinama paūmėjimu (arba pablogėjimu ar priepuoliu). Paūmėjimo atveju simptomus galite pajusti iškart, per kelias valandas arba jie gali lėtai progresuoti kelias dienas. Po to paprastai sveikatos būklė palaipsniui pagerėja (tai vadinama *remisija*).

Kaip Tysabri gali padėti

Tyrimų metu šis vaistas beveik perpus sulėtino IS sukeltą neįgalumo vystymąsi ir maždaug dviem trečdaliais sumažino IS priepuolių kiekį. Vartodami šį vaistą galite ir nejausti pagerėjimo, tačiau jis gali veiksmingai stabdyti IS eigos pablogėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tysabri

Prieš pradėdant gydymą šiuo vaistu svarbu, kad Jūs su gydytoju aptartumėte naudą, kurios galite tikėtis vartodami šį vaistą ir su gydymu susijusius pavojus.

Tysabri vartoti draudžiama

- Jeigu yra **alergija** natalizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums **diagnozuota PDL** (*progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija*). PDL yra nedažna smegenų infekcijos rūšis;
- jeigu turite sunkių **imuninės sistemos** sutrikimų, tai gali būti dėl ligos (pvz., ŽIV) arba dėl vartojamų ar anksčiau vartotų vaistų (žr. toliau);
- jeigu vartojate **vaistus, kurie veikia imuninę sistemą**, įskaitant tam tikrus kitus vaistus, vartojamus IS gydyti. Šių vaistų negalima vartoti kartu su Tysabri;
- jeigu **sergate vėžiu** (išskyrus atvejus, jei sergate odos vėžiu, vadinamu *bazinių ląstelių karcinoma*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, ar Tysabri yra tinkamiausias gydymas jums. Padarykite tai prieš pradėdami vartoti šį vaistą ir kai vartojate jį ilgiau nei dvejus metus.

Galimos smegenų infekcijos (PDL)

Kai kuriems šį vaistą vartojusiems pacientams (mažiau nei 1 iš 100) išsivystė nedažna smegenų infekcija, vadinama PDL (*progresuojančia daugiažidininė leukoencefalopatija*). PDL gali sukelti sunkią negalią arba mirtį.

- Prieš pradėdant gydymą, **visiems pacientams reikia atlikti kraujo tyrimus**, kuriuos paskiria gydytojas dėl JC viruso infekcijos. JC virusas yra dažnas virusas, dėl kurio paprastai nesusergate. Tačiau PDL yra susijęs su JC viruso padaugėjimu smegenyse. Šio padaugėjimo priežastis kai kuriems Tysabri gydytiems pacientams nėra aiški. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojas tirs Jūsų kraują, kad patikrintų, ar turite antikūnų prieš JC virusą, kurie rodo, kad buvote užsikrėtę JC virusu.
- Jūsų gydytojas skirs **magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą**, kuris bus kartojamas gydymo metu, siekiant atmesti PDL galimybę.
- **PDL simptomai** gali būti panašūs į IS paūmėjimą (žr. 4 skyrių, *Galimas šalutinis poveikis*). PDL taip pat gali pasireikšti iki 6 mėnesių baigus gydymą Tysabri.
- **Kuo skubiau praneškite gydytojui**, jei pastebėjote, kad IS eiga pasunkėjo arba jei atsirado naujų simptomų, kol esate gydomi Tysabri arba per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo.
- **Pakalbėkite su savo partneriu arba slaugytojais** apie tai, į ką reikėtų atkreipti dėmesį (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Kai kuriuos simptomus gali būti sudėtinga pastebėti patiems, pavyzdžiui, nuotaikos arba elgesio pasikeitimus, sumišimą, kalbos ir bendravimo sutrikimus. Pasireiškus kuriems nors iš šių simptomų, **gali tekti atlikti daugiau tyrimų**. Nuolat stebėkite simptomus per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo Tysabri nutraukimo.
- Turėkite paciento išpėjamąją kortelę, kurią Jums davė gydytojas. Joje yra ši informacija. Parodykite ją savo partneriui ar slaugytojams.

Trys dalykai gali padidinti PDL riziką vartojant Tysabri. Jeigu turite du ar daugiau iš šių rizikos veiksnių, rizika dar labiau padidėja:

- **jei turite antikūnų prieš JC virusą** kraujyje. Tai yra ženklas, kad virusas yra jūsų organizme. Prieš pradėdant gydymą Tysabri ir gydymo metu būsite tiriami;
- **jeigu esate ilgai gydomi** Tysabri, ypač jei ilgiau nei dvejus metus;
- **jeigu vartojote vaistus, vadinamus *imunosupresantais***, kurie sumažina imuninės sistemos aktyvumą.

JC virusas **taip pat sukelia būklę**, kuri vadinama JCV GLN (*JC viruso grūdėtuųjų ląstelių neuronopatija*) ir kuri pasireiškė kai kuriems pacientams, kuriems buvo skiriamas šis vaistas. JCV GLN simptomai yra panašūs į PDL simptomus.

Tiems, kuriems rizika susirgti PDL yra mažesnė, Jūsų gydytojas gali reguliariai kartoti tyrimą, kad patikrintų, ar:

- Jūsų kraujyje vis dar nėra antikūnų prieš JC virusą .
- Jūsų kraujyje vis dar nustatomas mažesnis antikūnų prieš JC virusą lygis, jei Jūs buvote gydomi ilgiau nei 2 metus.

Jei išsivysto PDL

PDL galima gydyti, o gydymas Tysabri bus nutrauktas. Tačiau kai kurie žmonės **reaguoja** Tysabri pašalinant iš organizmo. Ši reakcija (vadinama **IRIS** arba *imuniteto atstatymo uždegiminiu sindromu*) gali pabloginti Jūsų būklę, įskaitant smegenų funkcijos pablogėjimą.

Kitų infekcijų stebėjimas

Kai kurios ne PDL infekcijos taip pat gali būti sunkios ir jas gali sukelti virusai, bakterijos ar kitos priežastys.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai, jeigu manote, kad sergate infekcine liga (taip pat žr. 4 skyrių, *Galimas šalutinis poveikis*).

Vaikai ir suaugusieji

Neduokite šio vaisto vaikams ar paaugliams iki 18 metų.

Trombocitų pokyčiai

Vartojant natalizumabo gali sumažėti trombocitų, kurie atsakingi už krešėjimą, skaičius kraujyje. Tai gali sukelti būklę, vadinamą trombocitopenija (žr. 4 skyrių), kuriai pasireiškus kraujas negali pakankamai greitai sukrešėti, kad sustotų kraujavimas. Tai gali lemti kraujosruvų atsiradimą ir sunkesnes problemas, tokias kaip per didelis kraujavimas. Jeigu atsirado nepaaiškinamų kraujosruvų, raudonų arba violetinių odos dėmių (vadinamų petechijomis), įsipjovus odą kraujavimas nesustoja arba kraujas lėtai sunkiasi iš žaizdos, ilgai kraujuoja iš dantenų arba nosies, atsirado kraujo šlapime ar išmatose arba kraujuoja į akių baltymus, Jums reikia nedelsiant pasitarti su gydytoju.

Kiti vaistai ir Tysabri

Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

- Jei šiuo metu esate gydomi vaistais, kurie turi įtakos jūsų **imuninei sistemai**, įskaitant tam tikrus vaistus nuo IS, šio vaisto vartoti **negalima**.
- Gali būti, kad negalėsite vartoti šio vaisto, jei **anksčiau** vartojote vaistus, turėjusius įtakos imuninei sistemai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

- **Jeigu esate nėščia, Jums negalima vartoti šio vaisto** prieš tai nepasitarus su gydytoju. Būtinai nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu pastojote, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.
- **Tysabri vartojimo metu negalima žindyti.** Jūsų gydytojas padės nuspręsti, ar nustoti žindyti kūdikį, ar nutraukti vaisto vartojimą.

Jei esate nėščia arba maitinate krūtimi, manote, kad galite būti nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas įvertins riziką kūdikiui ir naudą motinai.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Galvos svaigimas yra labai dažnas šalutinis poveikis. Jei jaučiate poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Tysabri sudėtyje yra natrio

Šio vaisto sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio 300 mg dozėje, taigi jis iš esmės yra „be natrio“.

3. Kaip vartoti Tysabri

Tysabri injekcijas Jums paskirs gydytojas, turintis IS gydymo patirties. Gydytojas gali Jums tiesiogiai keisti gydymą iš kito vaisto, kuriuo gydoma IS, į gydymą Tysabri, jeigu nėra ankstesnio gydymo sukeltų problemų požymių. Tysabri injekcijas Jums suleis sveikatos priežiūros specialistas.

- Gydytojas skirs **kraujo tyrimus**, kad ištirtų, ar yra antikūnų prieš JC virusą ir nustatytų kitas galimas problemas.
- Jūsų gydytojas skirs **MRT tyrimą**, kuris bus kartojamas gydymo metu.
- **Norint pereiti nuo kai kurių IS vaistų**, gydytojas gali patarti palaukti tam tikrą laiką, kad būtų tikras, jog iš jūsų organizmo pasišalino didžioji dalis ankstesnio vaisto.
- Jei Jūsų būklė leidžia, gydytojas gali pasikalbėti su Jumis apie injekcijų suleidimo ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose (pvz., namuose) galimybę.
- Rekomenduojama dozė suaugusiems yra kas 4 savaites skirti 300 mg.
- Viena dozė suleidžiama kaip **dvi injekcijos** po oda į šlaunį, pilvą arba galinę rankos dalį. Tai trunka iki 30 minučių.
- Informacija medicinos darbuotojams arba sveikatos priežiūros specialistams dėl šio vaisto paruošimo ir suleidimo pateikiama šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Jei nustoja vartoti Tysabri

Svarbu šio vaisto dozavimo reguliarumas, ypač per pirmuosius kelis gydymo mėnesius. Būtina tęsti vaisto vartojimą tol, kol Jūs ir Jūsų gydytojas sutinkate, jog vaistas Jums padeda. Pacientai, gavę vieną ar dvi Tysabri dozes ir paskui turėję trijų mėnesių ar ilgesnį gydymo pertrauką, turėjo didesnę alerginės reakcijos tikimybę, atnaujinus gydymą.

Alerginių reakcijų tikrinimas

Nedaugeliui pacientų pasireiškė alerginė reakcija į šį vaistą. Injekcijų metu ir 1 val. po to gydytojas gali patikrinti, ar nepasireiškia alerginės reakcijos. Taip pat žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*.

Pamiršus pavartoti Tysabri dozę

Jeigu pamiršote pavartoti eilinę Tysabri dozę, susitarkite su gydytoju ją susileisti kaip galima greičiau. Po to galite tęsti Tysabri vartojimą pagal įprastą grafiką kas 4 savaites.

Ar Tysabri visuomet veikia?

Nedaugelio pacientų, vartojančių Tysabri, organizmo natūrali apsauga laikui bėgant gali sustabdyti tinkamą vaisto veikimą, nes organizme išsivysto antikūnai prieš vaistą. Gydytojas gali nuspręsti, ar šis vaistas tinkamai neveikia pagal kraujo tyrimus, ir prireikus nutraukti gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Tysabri, kreipkitės į gydytoją. Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Terminas „po oda“ švirkšto etiketėje sutrumpintas kaip s.c.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jei pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų reiškinių.

Galvos smegenų infekcijos požymiai

- Asmenybės ir elgesio pokyčiai, pvz., sumišimas, klaidėjimas ar sąmonės netekimas;
- traukuliai (priepuoliai);
- galvos skausmas;
- pykinimas / vėmimas;
- sprando sąstingis;
- ypač didelis jautrumas ryškiai šviesai;
- karščiavimas;
- bėrimas (bet kurioje kūno vietoje).

Šiuos požymius gali sukelti galvos smegenų infekcija (*encefalitas arba PDL*) arba jų dangalo infekcija (*meningitas*).

Kitų rimtų infekcijų požymiai

- Nepaaiškinamas karščiavimas;
- stiprus viduriavimas;
- dusulys;
- ilgalaikis galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- svorio netekimas;
- apatiškumas;
- sutrikusi rega;
- akies (-ių) skausmas arba paraudimas.

Alerginės reakcijos požymiai

- Niežintis bėrimas (dilgėlinė);
- veido, lūpų ar liežuvio tinimas;
- dusulys;
- skausmas arba diskomforto jausmas krūtinėje;
- kraujospūdžio padidėjimas arba sumažėjimas (gydytojas arba slaugytojas tai pastebės, jei jie matuoja Jūsų kraujospūdį).

Šie požymiai labiausiai tikėtini injekcijos metu arba netrukus po jos.

Galimo kepenų pakenkimo požymiai

- Odos arba akių odenos pageltimas;
- neįprastas šlapimo patamsėjimas;
- nenormalus kepenų funkcijos tyrimas.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau išvardytų šalutinių poveikių arba jeigu manote, kad sergate infekcine liga. **Parodykite savo paciento įspėjamąją kortelę** ir šį pakuotės lapelį visiems gydytojams ar slaugytojams, kurie jus gydo, ne tik savo neurologui.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Šlapimo takų infekcija.
- Gerklės skausmas, išskyros iš nosies arba nosies užsikimšimas.
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Pykinimas.
- Sąnarių skausmas.
- Nuovargis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Anemija (raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, dėl ko Jūsų oda gali pablykšti, Jums gali būti sunku kvėpuoti ar trūkti energijos).
- Alergija (*padidėjęs jautrumas*).
- Drebulys.
- Niežintis bėrimas (*dilgėlinė*).
- Pykinimas (*vėmimas*).
- Karščiavimas.
- Dusulys.
- Veido arba kūno paraudimas (*raudonis*).
- *Herpes* infekcijos.
- Diskomfortas apie injekcijos vietą. Galimas skausmas, kraujosruvos, paraudimas, niežėjimas ar patinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Stipri alergija (*anafilaksinė reakcija*).
- Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).
- Uždegiminis sutrikimas po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo.
- Veido patinimas.
- Baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas (*eozinofilija*).
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Lengvai atsirandančios kraujosruvos (*purpura*).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Akių *herpes* infekcija.
- Stipri anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis, dėl kurio oda gali išblykšti ir gali užimti kvapą ar trūkti energijos).
- Stiprus poodinis patinimas.
- Didelis bilirubino kiekis kraujyje (*hiperbilirubinemija*), galintis sukelti tokius simptomus, kaip akių ar odos pageltimas, karščiavimas ir nuovargis.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Neįprastos galvos smegenų ar akių infekcijos.
- Kepenų pažeidimas.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei manote, kad Jums kilo infekcija.

Ši informacija pateikiama ir paciento išpėjamoje kortelėje, kurią Jums davė gydytojas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tysabri

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildytus švirkštus galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30° C) iš viso ne ilgiau kaip 24 valandas, įskaitant laiką, per kurį švirkštai sušyla iki kambario temperatūros, kad juos būtų galima naudoti. Švirkštus galima grąžinti į šaldytuvą ir naudoti iki tinkamumo laiko pabaigos, nurodytos ant etiketės ir dėžutės. Ant dėžutės reikia užrašyti pakuotės išėmimo iš šaldytuvo datą ir laiką. Išmeskite švirkštus, kurie buvo laikomi ne šaldytuve ilgiau kaip 24 valandas. Nenaudokite išorinių šilumos šaltinių, pavyzdžiui, šilto vandens, užpildytiems švirkštams atšildyti.

Pastebėjus tirpale matomų dalelių ir (arba) jei pakitusi tirpalo spalva švirkšte, šio vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tysabri sudėtis

Veiklioji medžiaga yra natalizumabas.

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 150 mg natalizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra:

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas

Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas

Natrio chloridas (žr. 2 skyrių „Tysabri sudėtyje yra natrio“)

Polisorbatas 80 (E 433)

Injekcinis vanduo

Tysabri išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tysabri yra bespalvis arba šiek tiek gelsvas, šiek tiek opalescuojantis arba opalescuojantis skystis. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra du švirkštai. Tysabri tiekiamas pakuotėje, kurioje yra 2 užpildyti švirkštai.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

ТП ЕВОФАРМА
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 9883

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

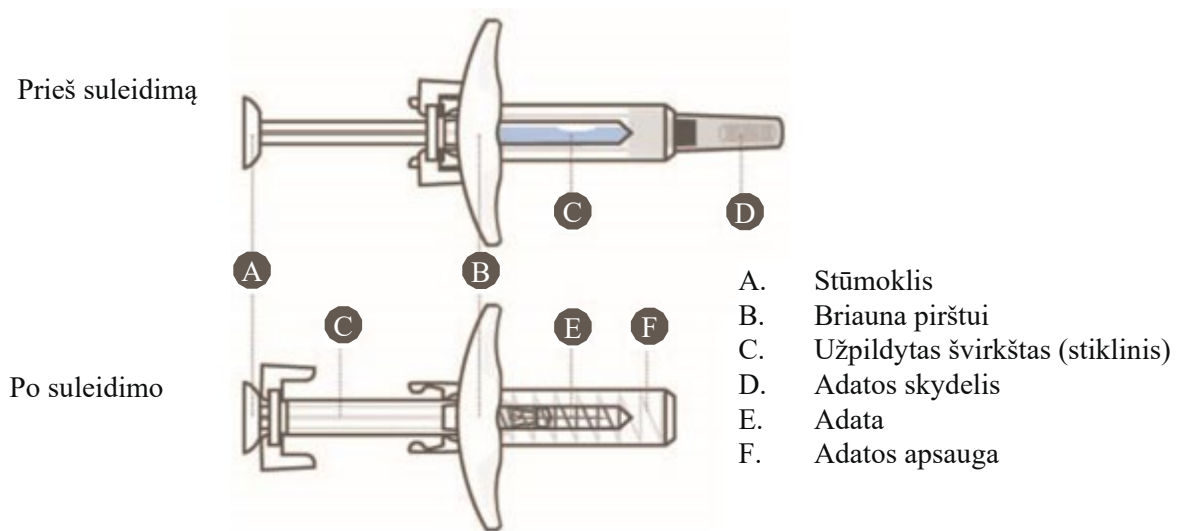
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Prieš suleidamas Tysabri injekciją po oda ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose (pvz., namuose) sveikatos priežiūros specialistas kiekvienam pacientui prieš kiekvieną injekciją turi užpildyti Kontrolinių klausimų prieš injekciją ne tik specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose sąrašą, kad įsitikintų, jog injekciją galima atlikti.

300 mg rekomenduojama dozė turi būti suleidžiama naudojant du 150 mg užpildytus švirkštus, žr. 3 skyrių toliau.

Vartojimo instrukcijos

Užpildytas švirkštas yra su adatos apsaugos sistema, kuri automatiškai aktyvinama, kai stūmoklis nuspaudžiamas iki galo. Stūmoklį atleidus, adatos apsauga uždengs atvirą adatą.



1. Išimkite dozės pakuotę iš šaldytuvo ir leiskite sušilti iki kambario temperatūros (iki 30 °C) prieš atlikdami injekcijas. Rekomenduojamas atšildymo laikas – 30 minučių.

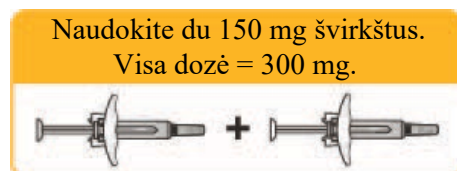
Ant kartoninės dėžutės reikia pažymėti dozės pakuotės išėmimo iš šaldytuvo datą ir laiką.

- **Nenaudokite išorinių šilumos šaltinių**, pavyzdžiui, karšto vandens, užpildytiems švirkštams šildyti.
- **Nelieskite** ir nebeuždenkite adatos jokiame etape. Taip išvengsite atsitiktinio susižeidimo adata.

2. **Išimkite abu švirkštus** iš dėklo. Patikrinkite, ar vaistinis preparatas abiejuose užpildytuose švirkštuose yra bespalvis arba šiek tiek gelsvas, šiek tiek opalescuojantis tirpalas, kuriame iš esmės nėra matomų dalelių. Langeluose galite matyti oro burbuliukų. Tai normalu ir neturės įtakos dozei.

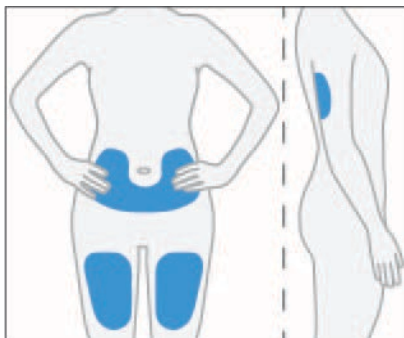
- **Patikrinkite abu** užpildytus švirkštus. **Nenaudokite** jų, jeigu:
 - praėjusi švirkšto etiketėje nurodyta galiojimo data (EXP);
 - arba**
 - buvo kambario temperatūroje (iki 30 °C) ilgiau kaip 24 valandas;
 - skysčio spalva ir skaidrumas neatitinka anksčiau nurodytų arba skystyje plaukioja dalelės;
 - yra pažeidimo požymių (įskilimų, nuolaužų ir pan.).
- Jeigu pastebėjote kurį nors iš anksčiau išvardytų dalykų, **nedelsdami** kreipkitės į vaistinę.

3. Visa dozė, kurią sudaro du švirkštai, suleidžiama iš eilės per 30 minučių viena po kitos.



4. Injekcijos procedūros metu naudokite aseptinę techniką (švarią ir sterilią) ir lygų darbo paviršių.

5. Pirmosios poodinės injekcijos vietą pasirinkite šlaunyje, pilve arba viršutinėje rankos dalyje.

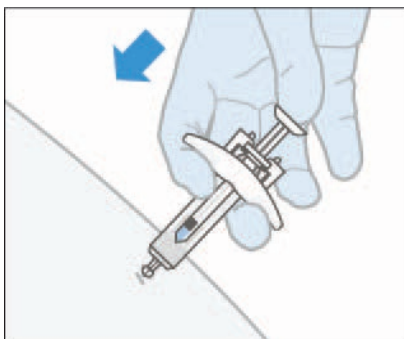


- **Neleiskite** į kūno vietą, kurioje oda sudirginta, paraudusi, sumušta, užkrėsta ar dėl bet kokios priežasties randuota.

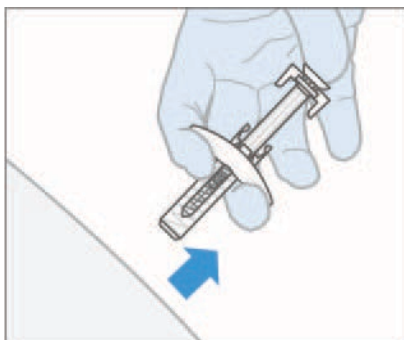
6. Atlikite pirmąją injekciją.

- Pasirinkite injekcijos vietą ir nuvalykite odą alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Prieš leisdami leiskite injekcijos vietai savaime nudžiūti.
- Prieš injekciją **nelieskite** šios srities ir nepūskite į ją.
- Nuimkite adatos skydelį.
- Švelniai suimkite odą apie nuvalytą injekcijos vietą nykščiu ir smiliumi, kad šiek tiek pūpsotų.
- Laikykite užpildytą švirkštą 45–90° kampu injekcijos vietos atžvilgiu. Greitai tiesiai įbeskite adatą į odos klostę, kad visa adata būtų po oda.

7. Lėtai stumkite stūmoklį vienu tolygiu judesiu, kol švirkštas bus visiškai tuščias. Netraukite stūmoklio atgal.



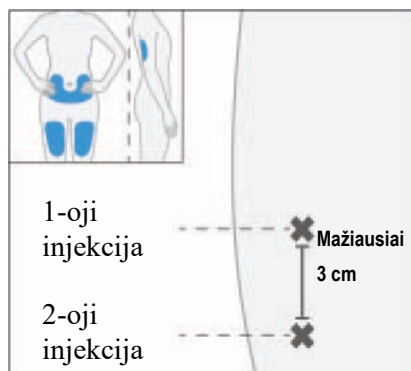
8. Prieš ištraukdami švirkštą, patikrinkite, ar švirkštas yra tuščias. Jei matosi kraujo, prispauskite prie tos vietos vatos rutuliuką arba gabalėlį marlės. Netrinkite odos po injekcijos. Ištraukdami švirkštą iš injekcijos vietos, atleiskite stūmoklį TUO PAT METU tiesiai ištraukdami adatą. Atleidus stūmoklį, adatos apsauga uždengs atvirą adatą.



9. Atlikite injekcijas vieną po kitos be ilgos delsos. Jei antrosios injekcijos nėra galimybės suleisti iš karto po pirmosios injekcijos, antrąją injekciją reikia suleisti ne vėliau nei praėjus 30 minučių po pirmosios injekcijos. Antrosios injekcijos vieta turi būti ne arčiau nei 3 cm atstumu nuo pirmosios injekcijos vietos.

Reikia stebėti pacientus suleidžiant injekciją po oda ir 1 valandą po to, ar nėra reakcijos į injekciją požymių ir simptomų, įskaitant padidėjusį jautrumą. **Po pirmųjų 6 Tysabri dozių,** neatsižvelgiant į vartojimo būdą, pacientus, suleidus injekciją po oda, reikia stebėti pagal klinikinį sprendimą.

Nedelsdami nutraukite injekciją pastebėję bet kokius alerginę reakciją atitinkančius požymius ar simptomus [žr. PCS 4.4 skyrių].



10. Panaudotą švirkštą išmeskite pagal vietinius reikalavimus.