

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

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) infuziniame tirpale yra apie 2,6 mg/ml 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. Praskiedus 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu, vaistiniame preparate yra 17,7 mmol (arba 406 mg) natrio.

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 itin aktyvios formos recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės gydymui šioms pacientų grupėms:

- Suaugusiems itin aktyvia ligos forma sergantiems pacientams nuo 18 metų, kuriems nepadedą gydymas beta-interferonu arba glatiramero acetatu;

Tokiais pacientais galima laikyti asmenis, kurių organizmas nereagavo į išsamų ir tinkamą (paprastai ne trumpesnį nei vienų metų) gydymo beta interferonu arba glatiramero acetatu kursą. Pacientai gydymo laikotarpiu turi būti patyrę bent vieną paūmėjimą per praėjusius metus, jų galvos magnetinio rezonanso tyrime (MRT) turi būti bent 9 T2 padidinto intensyvumo pakitimo židiniai arba bent 1 gadolinio išryškintas pakitimo židinis. Nereaguojančiais į gydymą laikytini pacientai, kurių paūmėjimų dažnis, palyginti su praėjusiais metais, išliko nepakitęs arba padidėjo.

arba

- Suaugusiems sparčiai besivystančia sunkia recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze sergantiems pacientams nuo 18 metų, kurie patyrė 2 arba daugiau negalią sukeliančių paūmėjimų per vienerius metus, bei kurių smegenų MRT yra 1 arba daugiau gadolinio išryškintas pakitimo židinis, arba reikšmingai padaugėjo T2 pakitimo židinių, lyginant su paskutiniu neseniai darytu MRT.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą TYSABRI 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.

TYSABRI 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 su TYSABRI susijusią riziką (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.

Pacientai nuo gydymo beta interferonu arba glatiramero acetatu gali tiesiogiai pereiti prie natalizumabo, jeigu nėra atitinkamų su gydymu susijusių nenormalių, pvz., neutropenijos, požymių. Jeigu yra su gydymu susijusių nukrypimų nuo normos, prieš pradėdant gydymą natalizumabu reikia imtis priemonių normaliai būklei atstatyti.

Kai kurie pacientai gali būti gydyti imunosupresiniais vaistiniaisiais preparatais (pvz., mitoksantronu, ciklofosfamidą, azatioprinu). Šie vaistiniai preparatai gali slopinti imunitetą ilgesnį laiką, net ir nustojus juos vartoti, todėl prieš skiriant tokiems pacientams TYSABRI, gydytojas turi patvirtinti, kad jų imuninė sistema nesutrikusi (taip pat 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 vaisto 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 TYSABRI ir antikūnų prieš Džono Kaningemo virusą (JCV) buvimą (žr. 4.4 skyrių).

Pakartotinis vartojimas

Pakartotinio vartojimo veiksmingumas nenustatytas, dėl saugumo žr. 4.4 skyrių.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

TYSABRI 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

TYSABRI negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimo metodas

TYSABRI skirtas leisti į veną.

Nurodymai, kaip praskiesti vaistinį preparatą prieš jį skiriant, pateikti 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.

TYSABRI švirkšti kaip boliusinę injekciją draudžiama.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas natalizumabui 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 ligoniai, kuriems kartu skiriami imunosupresantai ir ligoniai, kurių imuninė sistema sutrikusi nuo ankstesnio gydymo, pvz., mitoksantronu arba ciklofosamidu; taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Skirimas kartu su beta interferonu arba glatiramero acetatu.

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

Jaunesni nei 18 metų amžiaus vaikai ir paaugliai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

TYSABRI 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, TYSABRI 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 TYSABRI. 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.

- Gydomo trukmė, ypač ilgiau kaip 2 metai. Po 2 metų visus pacientus būtina pakartotinai informuoti apie PDL riziką vartojant TYSABRI.
- Imunosupresantų vartojimas prieš gydymą TYSABRI.

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 TYSABRI ilgiau kaip 2 metus, **ir** kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas imunosupresantais), PDL atsiradimo rizika yra reikšmingai didesnė.

TYSABRI 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, kurie laikomi turintys didelę riziką, gydymą TYSABRI 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 TYSABRI gydymo metu papildomos informacijos pateikia antikūnų prieš JCV tyrimai. Rekomenduojama atlikti antikūnų prieš JCV serume tyrimą prieš pradėdant gydymą TYSABRI 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. Antikūnų prieš JCV tyrimai neturėtų būti atliekami plazmos perpylimo metu arba ne mažiau kaip dvi savaites po to dėl antikūnų iš serumo pašalinimo.

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

MRT tyrimas PDL nustatyti

Prieš pradėdant gydymą TYSABRI, 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 TYSABRI buvo taikomas ilgiau kaip 2 metus, **ir** kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas imunosupresantais),

arba

- pacientus, kuriems nustatytas didelis antikūnų prieš JCV indeksas, kuriems gydymas TYSABRI 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 TYSABRI yra gydomi ilgiau nei 2 metus (daugiau informacijos žr. informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse).

Diferencinė diagnostika siekiant nustatyti PDL turi būti apsvarstyta 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 TYSABRI gydomiems pacientams gydytojai turi ieškoti informacijoje gydytojams ir gydymo gairėse.

Jei įtariama PDL arba JCV GLN, būtina nutraukti vaisto vartojimą, kol bus atmeta PDL diagnozė.

Gydantis gydytojas 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). Gydančiajam gydytojui atmetus PDL ir (arba) JCV GLN galimybę (jei būtina, kartojant klinikinius, vaizdinius ir (arba) laboratorinius tyrimus, jei įtarimas išlieka), gydymą TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI reikia visai nutraukti.

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

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

Beveik visiems PDL susirgusiems TYSABRI vartojusiems pacientams, nutraukus vaistinio preparato vartojimą arba pašalinus jį iš organizmo (pvz., perpylus plazmą), išsivysto IRIS (žr. 5.2 skyrių). Manoma, kad imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, siejamas su sunkiomis neurologinėmis komplikacijomis ir galintis baigtis mirtimi, PDL sergantiems pacientams išsivysto dėl imuninės funkcijos atsistatymo. TYSABRI vartojusius pacientus, kuriems dėl PDL atliktas plazmos perpylimas, būtina stebėti dėl IRIS, kuris gali išsivystyti per kelias dienas arba kelias savaites po plazmos perpylimo, ir imtis atitinkamų priemonių susijusiam uždegimui gydyti sveikimo nuo PDL metu (daugiau informacijos žr. „Informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse“).

Infekcijos, įskaitant kitas oportunistines infekcijas

Yra pranešimų apie kitų oportunistinių infekcijų pasireiškimą TYSABRI 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.

TYSABRI monoterapija gydytiems pacientams, sergantiems IS, taip pat pasireiškė oportunistinių infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Vartojant TYSABRI, 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, gydomiems TYSABRI (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.

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

Jeigu TYSABRI vartojančiam pacientui išsivysto oportunistinė infekcija, gydymą vaistiniu preparatu reikia visai nutraukti.

Mokomoji priemonė

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

Gydantieji gydytojai turi su pacientais aptarti gydymo TYSABRI naudą ir pavojus ir pateikti jiems „Paciento įspėjimą kortelę“. Būtina informuoti pacientus, kad pasireiškus bet kokiai infekcijai, jie turi informuoti savo gydytoją, kad vartoja TYSABRI.

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

Padidėjęs jautrumas

Su TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI skyrimą ir pradėti tinkamą gydymą.

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

Kartu taikomas arba ankstesnis gydymas imunosupresantais

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

Pacientams, anksčiau vartojusiems imunosupresinius vaistinius preparatus, padidėja PDL pavojus. Anksčiau imunosupresantų vartojusiems pacientams vaisto reikia skirti atsargiai, paliekant

pakankamai laiko jų imuninei sistemai atsistatyti. Prieš pradėdant gydyti TYSABRI, gydytojai turi įvertinti kiekvieną konkretų atvejį ir nustatyti, ar yra imuniteto sutrikimo požymių (žr. 4.3 skyrių).

3 fazės IS klinikinių tyrimų metu paūmėjimų gydymas kartu skiriant trumpą kortikosteroidų kursą nebuvo susietas su padidėjusiu infekcijų pavojumi. TYSABRI terapijos metu galima skirti trumpus kortikosteroidų kursus.

Imunogeniškas

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 TYSABRI veiksmingumo sumažėjimu ir padidėjusio jautrumo reakcijų galimybės išaugimu (žr. 4.8 skyrių).

Kadangi pacientai, patyrę pradinį trumpalaikį TYSABRI 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 TYSABRI.

Poveikis kepenims

Po vaistinio preparato atsiradimo rinkoje užfiksuoti spontaniai pranešimai apie sunkų nepageidaujamą poveikį kepenims. Tokie kepenų pažeidimai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu, netgi po pirmosios dozės. Kai kuriais atvejais tokios reakcijos pasikartojo atnaujinus TYSABRI vartojimą. Kai kuriems pacientams, jau anksčiau sirgusiems kepenų ligomis ir vartojantiems TYSABRI, 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 TYSABRI reikia nutraukti.

Gydymo TYSABRI 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 vaistais 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 pašalinama iš organizmo. Trumpi steroidų, naudojamų paūmėjimų gydymui, kursai klinikinių tyrimų metu nebuvo susieti su padidėjusiu infekcijų pavojumi.

TYSABRI sudėtyje esančio natrio kiekis

Viename vaistinio preparato TYSABRI flakone yra 2,3 mmol (arba 52 mg) natrio. Praskiedus 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu, vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra 17,7 mmol (arba 406 mg) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

TYSABRI negalima vartoti kartu su beta-interferonais arba glatiramero acetatu (žr. 4.3 skyrių).

Imunizavimas

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

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 TYSABRI 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 TYSABRI nėra.

Literatūroje aprašyti atvejai pranešė apie pastebėta nesunkią ar vidutinio sunkumo praeinančią trombocitopeniją ir anemiją kūdikiams, kurių motinos trečiojo nėštumo trimestro metu vartojo TYSABRI. Todėl yra rekomenduojama stebėti, ar moterų, kurios trečiojo nėštumo trimestro metu vartojo vaistinį preparatą, naujagimiams neatsiranda galimų hematologinių sutrikimų.

Jei moteris pastoja TYSABRI vartojimo metu, reikia apsvarstyti gydymo vaistiniu preparatu nutraukimo galimybę. Vertinant TYSABRI vartojimo nėštumo metu naudos ir rizikos santykį turi būti atsižvelgta į pacientės klinikinę būklę ir galimą ligos aktyvumo atsinaujinimą nutraukus gydymą vaistiniu preparatu.

Žindymas

Natalizumabas išsiskiria į motinos pieną. Natalizumabo poveikis naujagimiams/kūdikiams nežinomas. Gydymo TYSABRI 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

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų su TYSABRI neatlikta. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad dažnai pranešta apie galvos svaigimą, pacientams, kuriems pasireiškia ši nepageidaujama reakcija, patariama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol ši reakcija nepraeina.

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 %).

Placebu kontroliuojamais tyrimais, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, vartojantys rekomenduojamą natalizumabo dozę, dažniausiai nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos: svaigulys, pykinimas, dilgėlinė ir sustingimas, susiję su infuzijomis.

Nepageidaujimų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateiktos nepageidaujamos natalizumabo reakcijos, apie kurias pranešta 0,5 % dažniau, lyginant su placebo.

Reakcijos pateiktos naudojantis MedDRA terminais pagal MedDRA pirmines organų sistemų klases. Dažnis nustatomas šiuo būdu:

Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcija	Dažnas
	Nazofaringitas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Dilgėlinė	Dažnas
	Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnas
	Galvos svaigimas	Dažnas
	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas	Dažnas
	Pykinimas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Sąstingis	Dažnas
	Karščiavimas	Dažnas
	Nuovargis	Dažnas

Pasirinktų nepageidaujimų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos

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 % TYSABRI vartojusių pacientų. Padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai atsirasdavo infuzijos metu arba per 1 valanda laikotarpyje po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Po vaistų 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 savaitių). Vieną kartą antikūnų buvo rasta dar 4 % pacientų. Dėl nuolatinio antikūnų susidarymo TYSABRI 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 savaitių 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. Vaistui jau esant rinkoje buvo gauta pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus ir kartais mirtinus *herpes simplex* arba *varicella zoster* sukeltą encefalito ir meningito atvejus išsėtine skleroze sergantiems pacientams, gydomiems TYSABRI. TYSABRI gydymo trukmė iki šių atvejų pradžios svyravo nuo kelių mėnesių iki kelerių metų (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų, vaistui jau esant rinkoje atliktų stebėjimo tyrimų bei pasyviojo rinkodaros 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 vaistui patekus į rinką buvo pranešimų apie retus sunkius anemijos ir hemolizinės anemijos atvejus pacientams, gydytiems TYSABRI.

Piktybiniai dariniai

Per 2 gydymo metus nebuvo nustatyta piktybinių darinių atsiradimo dažnio ar jų rūšies skirtumų natalizumabo ir placebo grupėse. Tačiau norint pilnai at mesti 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 TYSABRI 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 vidutinis ląstelių kiekis išlieka normos ribose. Gydymo TYSABRI 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 TYSABRI buvo nutrauktas, padidėjęs eozinofilų skaičius tapo normaliu.

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

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA23.

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 lezijų. 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 pataloginio 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 gliolinių 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 lezijų susidarymą ir plitimą.

Klinikinis veiksmingumas

Vaisto monoterapijos veiksmingumas buvo tiriamas dvejų metų trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (AFFIRM studija), kuriuose dalyvavo recidyvuojančia remituojančia IS 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 lezijų ir T2 hiperintensyviųjų lezijų įvertinimui.

Tyrimų charakteristikos ir rezultatai pateikti lentelėje toliau.

AFFIRM studija: pagrindinės charakteristikos ir rezultatai		
Projektas	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)
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 lezijų apimtys pokyčio mediana procentais	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Naujų ir naujai išplitusių T2 hiperintensyviųjų lezijų kiekio vidurkis	11,0	1,9 (p<0,001)
T1 hipointensyviųjų lezijų kiekio vidurkis	4,6	1,1 (p<0,001)
Gd išryškintų lezijų 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 recidyvuojančios remituojančios DS gydytų pacientų pogrupyje (pacientai, patyrę 2 ir daugiau paūmėjimų ir turintys 1 ar daugiau Gd+ leziją) metinis paūmėjimų dažnis buvo 0,282 TYSABRI 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 ištraukiant pacientus į tyrimus.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti TYSABRI tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, sergančių išsėtine skleroze, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

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 minimumas buvo nuo 23 µg/ml iki 29 µg/ml. Apskaičiuota, kad pastovioji koncentracija pasiekama maždaug po 36 savaičių.

Populiacinė farmakokinetikos analizė buvo atlikta remiantis 1 100 IS sergančių pacientų, kuriems buvo skiriamos nuo 3 iki 6 mg/kg kūno masės dozės, duomenimis. Iš jų 581 pacientas gaudavo fiksuotos 300 mg dozės monoterapiją. Vidutinis ± SP pastovusis klirensas buvo 13,1 ± 5,0 ml/h, vidutinis ± SP pusperiodis 16 ± 4 dienos). Buvo analizuojama pasirinktų kovariantų, įskaitant kūno masę, amžių, lytį, kepenų ir inkstų veiklą, antikūnų prieš natalizumabą buvimą, farmakokinetika.

Pastebėta, kad natalizumabo dispozicijai įtakos turi tik kūno masė ir antikūnų prieš natalizumabą buvimas. Nustatyta, kad kūno masė mažiau nei proporcingai veikia klirensą, t.y., 43 % kūno masės pokytis sukėlė 31–34 % klirenso pokyčius. Klirenso pokytis nebuvo klinikiniai reikšmingas. Nuolatinis antikūnų prieš natalizumabą išsiskyrimas padidino natalizumabo klirensą maždaug trigubai, tuo pačiu pacientų, kurių organizme nuolat išsiskiria antikūnų prieš natalizumabą, natalizumabo koncentracijos serume buvo mažesnės (žr. 4.8 skyrių).

Natalizumabo farmakokinetika IS sergantiems vaikams ar pacientams, kurių sutrikusi inkstų ar kepenų veikla, tiriama nebuvo.

Tyrimė, kuriame dalyvavo 12 IS sergančių pacientų, įvertintas pakeičiamojo plazmos perpylimo poveikis natalizumabo klirensui ir farmakodinamikai. Po 3 pakeičiamųjų plazmos perpylimų (per 5–8 dienas) pasišalino maždaug 70–80 % viso natalizumabo. Tuo tarpu ankstesniais tyrimais, kuriuose šis rodmuo ištirtas nutraukus natalizumabo vartojimą, per panašų stebėjimo laikotarpį pasišalino maždaug 40 % medikamento. Pakeičiamojo plazmos perpylimo poveikis limfocitų migravimo atsistatymui ir klinikinė šio metodo nauda nežinoma.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo iiklinikinių 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 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 *cynomolpus* rūšies beždžionėmis. Šiuose tyrimuose nenustatyta teratogeninio poveikio ar neigiamos įtakos jauniklių augimui. Vienuos 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 vaistu gydytų grupių pirmajame pulke rezultatas, tuo tarpu antrajame pulke tokio padidėjimo nepastebėta. Kituose tyrimuose poveikio persileidimų skaičiui nebuvo nustatyta. Tyrimų su nėščiomis *cynomolpus* 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.

Cynomolpus 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 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

TYSABRI negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai

Praskiestas tirpalas

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad 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 (brombutilo guma) ir gaubteliu (aliuminis) su nuimamu dangteliu.

Pakuotės dydis: po vieną flakoną kartoninėje dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Naudojimosi nuorodos:

- 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.
- TYSABRI intraveninį infuzinį tirpalą ruoškite steriliomis sąlygomis. Atidengkite 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 TYSABRI tirpalą, kad visiškai susimaišytų. Nekratykite.

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

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/06/346/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2006 m. birželio 27 d.
Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://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 SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

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

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

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

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo 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.

Registruotojas, po aptarimo su kiekvienos valstybės narės, kur bus platinamas TYSABRI, kompetentingomis institucijomis ir gavęs jų sutikimą privalo užtikrinti, kad kiekvienas gydytojas, ketinantis skirti TYSABRI, turėtų gydytojo rinkinį, kuriame yra:

- Preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis
- Informacija gydytojui apie TYSABRI
- Paciento įspėjamoji kortelė
- Gydomo pradžios ir gydymo tęsimo formos
- Gydymo nutraukimo forma.

Informacijoje gydytojui apie TYSABRI turi būti pateikti šie pagrindiniai elementai:

- Gydymą TYSABRI pradėti ir jo eigą nuolat prižiūrėti turi gydytojai specialistai, turintys neurologinių būklių diagnozavimo ir gydymo patirties, gydymo centruose, kuriuose yra galimybė greitai atlikti MRT.
- Informacija, kad, vartojant TYSABRI, gali atsirasti netipinių arba oportunistinių infekcijų (ypač PDL), ir kuri apima:
 - o kad PDL rizika didėja ilgėjant gydymo trukmei, ir kad ilgesnis nei 24 mėnesiai gydymas yra susijęs su papildoma rizika ir kitais veiksniais, susijusiais su padidėjusia PDL atsiradimo rizika:
 - Antikūnų prieš JCV buvimas;
 - Pacientų, kurie anksčiau nevartojo imunosupresantų, antikūnų atsako lygis (indeksas);
 - Gydymas imunosupresantais prieš vartojant TYSABRI.
 - o PDL atsiradimo rizikos grupių išskyrimą remiantis nustatytais rizikos veiksniais ir PDL rizikos buvimą nurodytu gydymo laikotarpiu bei kumuliacinę PDL riziką;
 - o Simptominės ir besimptomės PDL diagnozę ir prognozę
 - PDL ir IS atskyrimą;
 - o PDL gydymo algoritmą;
 - o Rekomendaciją, kad pacientams turi būti atliekamas MRT tyrimas tokiais atvejais:
 - 3 mėnesių laikotarpyje iki gydymo TYSABRI pradžios;
 - kartą per metus gydymo TYSABRI metu;
 - dažnesni MRT tyrimai (pvz., kas 3–6 mėnesius) pacientams, kuriems yra didesnė PDL rizika;
 - pasireiškus bet kuriems pirmiesiems simptomams, galintiems reikšti PDL.
 - o Pradinių, įprastų patikrų ir kai įtariama PDL MRT tyrimų protokolų aprašą;
 - o Antikūnų prieš JCV tyrimą, tyrimo dažnumą, kokybinių ir kiekybinių tyrimų rezultatų interpretavimą, serologinį antikūnų prieš JCV paplitimą ir serokonversijos rodiklį laiko eigoje;
 - o Stebėjimo strategiją po gydymo TYSABRI nutraukimo;
 - o Informaciją pacientams apie gydymo TYSABRI tikėtiną naudą ir galimą žalą ir reikalavimą pateikti pacientams:
 - gydymo pradžios formos kopiją;
 - paciento įspėjamąją kortelę su pagrindiniu tekstu, suderintu su CHMP.
 - o Jeigu reikia tęsti gydymą ilgiau nei 24 mėnesius, būtina informuoti pacientus apie padidėjusią PDL riziką ir pateikti jiems gydymo tęsimo formos kopiją;

- o Kitų oportunistinių infekcijų galimybę;
 - o Informaciją nacionalinei kompetentingai institucijai apie visus PDL atvejus.
- Informacija apie šias nepageidaujamas reakcijas:
 - o su infuzija susijusias reakcijas,
 - o padidėjusio jautrumo reakcijas;
 - o antikūnų susidarymą.
 - Informacija apie atitinkamus registrus arba kitas stebėjimo sistemas, veikiančias valstybėje narėje, ir kaip įvesti pacientų informaciją.

Gydymo pradžios formoje turi būti šie elementai:

- gydymo pradžios formos paskirtis yra informuoti pacientus apie PDL ir IRIS;
- Informacija apie PDL ir IRIS, įskaitant PDL atsiradimo gydymo TYSABRI metu riziką, nustatytą pagal ankstesnį gydymą imunosupresantais ir JC viruso infekciją;
- Patvirtinimas, kad gydytojas aptarė PDL riziką ir IRIS riziką, jeigu gydymas nutraukiamas dėl PDL įtarimo;
- Paciento patvirtinimas, kad jis suprato PDL riziką ir gavo formos kopiją bei paciento įspėjamąją kortelę;
- Išsami informacija apie pacientą, jo parašas ir data;
- Vaistą skyrusio gydytojo vardas, pavardė, parašas ir data;
- Gydymo pradžios data.

Gydymo tęsimo formoje turi būti gydymo pradžios formos elementai ir (papildomai) nuoroda, kad PDL rizika didėja priklausomai nuo gydymo trukmės ir kad vaisto vartojant ilgiau nei 24 mėnesius kyla papildoma rizika.

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 (20 mg/ml). Praskiedus infuziniame tirpale yra maždaug 2,6 mg/ml natalizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas; dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas; natrio chloridas; polisorbato 80 (E433) ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui
1 x 15 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/06/346/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

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

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

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

TYSABRI 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
natalizumabum
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiesti prieš infuziją. Praskiedus nekratyti.

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

15 ml

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

TYSABRI 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Natalizumabas (*natalizumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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

Kartu su šiuo lapeliu Jums bus duota „Paciento išspėjamoji kortelė“, kurioje yra svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš pradėdamas vartoti TYSABRI (tariama ty-sa-bry) ir gydymo TYSABRI metu.

- Neišmeskite lapelio ir „Paciento išspėjamosios kortelės“, nes vėl gali prireikti juos perskaityti. Lapelį ir išspėjamąją kortelę turėkite su savimi gydymo metu ir dar bent 6 mėnesius po paskutinės TYSABRI dozės gavimo, nes šalutinės reakcijos 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 sudėtyje yra veikliosios medžiagos (natalizumabo). Ši veiklioji medžiaga vadinama monokloniniu antikūnu. Šie antikūnai veikia prisirūdami organizme prie baltymų tam, kad būtų pašalintas žalingas to baltymo poveikis.

TYSABRI skirtas išsėtinės sklerozės (IS) gydymui. IS sukelia smegenų uždegimą, pažeidžiantį nervines ląsteles. TYSABRI neleidžia uždegimą sukeliančioms ląstelėms skverbtis į smegenis. Taip sumažinamas IS sukeltas nervinių ląstelių pažeidimas.

Kokie yra 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 lengvumo jausmas, pūslės ir tuštinosi 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).

Klinikinių tyrimų metu TYSABRI beveik perpus sulėtino IS sukulto neįgalumo vystymąsi ir maždaug dviem trečdaliais sumažino IS priepuolių kiekį. Vartodami TYSABRI galite ir nejausti pagerėjimo, tačiau TYSABRI gali veiksmingai stabdyti IS eigos pablogėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant TYSABRI

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

TYSABRI vartoti negalima

- jeigu yra alergija natalizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu gydytojas Jums pasakė, kad sergate PDL (progresuojanti daugiažidinine leukoencefalopatija). PDL yra reta smegenų infekcijos rūšis;
- jeigu gydytojas Jums pasakė, kad turite sunkių imuninės sistemos sutrikimų (dėl tokių ligų kaip, pvz., leukemija arba ŽIV, arba dėl Jūsų vartojamų ar anksčiau vartotų vaistų, pvz., mitoksantrono arba ciklofosfamido);
- jeigu vartojate beta-interferoną arba glatiramero acetatą. Šie vaistai skirti IS gydyti, jų negalima vartoti kartu su TYSABRI (žr. skyrių „Kitų vaistų vartojimas“ toliau);
- jeigu sergate aktyvios eigos vėžiu (išskyrus atvejus, jei sergate odos vėžiu, vadinamu bazinių ląstelių karcinoma);
- jeigu Jums mažiau negu 18 metų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti TYSABRI.

Infekcijos

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškia arba manote, kad pasireiškia bet kokia infekcija (žr. skyrių „Šalutinis poveikis“). Kai kurios kitos nei PDL infekcijos taip pat gali būti sunkios, ir jas gali sukelti virusai, bakterijos ar kitos priežastys.

Kai kuriems TYSABRI vartojusiems pacientams išsivystė reta smegenų infekcija, vadinama PDL (progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija). PDL gali sukelti sunkią negalią arba mirtį.

- PDL simptomai gali būti panašūs į IS paūmėjimą (pvz., silpnumas ar regėjimo pokyčiai). Tad jei Jums atrodo, kad IS eiga pasunkėjo arba jei atsirado naujų simptomų, kol esate gydomi TYSABRI arba per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo TYSABRI nutraukimo, labai svarbu nedelsiant pranešti apie tai gydytojui.
- Pakalbėkite su savo partneriu arba slaugytojais ir praneškite jiems apie gydymą. Gali pareikšti tokie simptomai, kurių pats galite nesuvokti, pavyzdžiui, nuotaikos arba elgesio pasikeitimai, atminties praradimai, kalbos ir bendravimo sutrikimai, kuriuos turi ištirti Jūsų gydytojas, kad atmetų PDL diagnozę. Turite žinoti, kokie simptomai gali pasireikšti per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo TYSABRI nutraukimo.
- Ši informacija pateikiama ir „Paciento įspėjamojoje kortelėje“, kurią Jums davė gydytojas. Labai svarbu, kad išsaugotumėte šią įspėjamąją kortelę ir parodytumėte ją savo partneriui ar slaugytojams.

PDL yra susijusi su nekontroliuojamu JC viruso padaugėjimu smegenyse, nors šio padaugėjimo priežastis kai kuriems TYSABRI gydytiems pacientams yra nežinoma. JC virusas taip pat sukelia būklę, kuri vadinama JCV GLN (JC viruso grūdėtųjų ląstelių neuronopatija) ir kuri pasireiškė kai kuriems pacientams, kuriems buvo skiriama TYSABRI. JCV GLN simptomai yra panašūs į PDL simptomus. JC virusas yra dažnas virusas, kuriuo užsikrečia daugelis žmonių, bet kuris paprastai pastebimos ligos nesukelia.

Prieš pradėdant gydymą TYSABRI gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar Jūsų kraujyje yra antikūnų prieš JC virusą. Šie antikūnai rodo, kad esate užsikrėtę JC virusu. Jūsų gydytojas gali pakartoti šį kraujo tyrimą, kol esate gydomi TYSABRI, kad patikrintų, ar nėra kokių nors pokyčių.

PDL rizika vartojant TYSABRI yra didesnė:

- Jeigu Jūsų kraujyje yra antikūnų prieš JC virusą.
- Ilgėjant Jūsų gydymosi vaistu trukmei, ypač, jeigu vaisto vartojate jau ilgiau nei du metus.
- Jei anksčiau vartojote vaistą, vadinamą imunosupresantu. Šie vaistai silpnina Jūsų organizmo imuninę sistemą.

Jeigu Jums yra visi trys pirmiau aprašyti rizikos veiksniai, tikimybė susirgti PDL Jums yra didesnė.

Jei anksčiau nebuvote gydomi imunosupresantais ir TYSABRI vartojote 2 metus ar ilgiau, Jūsų antikūnų prieš JCV atsako lygis gali būti susijęs su rizika susirgti PDL.

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

- Jūsų kraujyje nėra antikūnų prieš JC virusą ARBA
- Jūs buvote gydomi ilgiau nei 2 metus ir Jūsų kraujyje nustatytas mažesnis antikūnų prieš JCV lygis.

Prieš pradėdami vartoti TYSABRI ir jeigu vartojote TYSABRI ilgiau kaip dvejus metus, turite aptarti su gydytoju, ar gydymas TYSABRI yra Jums tinkamiausias.

PDL sergantiesiems pacientams po gydymo nuo PDL, kai TYSABRI pašalinamas iš organizmo, gali kilti reakcija, vadinama imuniteto atsistatymo uždegiminiu sindromu (angl. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, santrumpa IRIS). Dėl IRIS Jūsų sveikatos būklė gali pablogėti, įskaitant smegenų veiklos pablogėjimą.

Alerginės reakcijos

Keliems pacientams TYSABRI sukėlė alergines reakcijas, todėl gydytojas stebės Jus, ar nėra alergijos požymių infuzijos metu ir 1 valandą po jos.

Ar TYSABRI visada veiksmingas?

Kai kurių TYSABRI vartojančių pacientų natūralios organizmo gynybos reakcijos per tam tikrą laiką gali nutraukti vaisto poveikį (organizme susidaro antikūnų prieš TYSABRI). Ištyręs Jūsų kraują, gydytojas gali nustatyti, ar TYSABRI tinkamai Jus veikia, ir prireikus nutraukti TYSABRI vartojimą.

Kiti vaistai ir TYSABRI

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

- Jei esate gydomi kitais vaistais nuo IS, pvz., beta-interferonais arba glatiramero acetatu, TYSABRI vartoti **negalima**.
- Gali būti, kad negalėsite TYSABRI vartoti, jei kartu vartojate arba anksčiau vartojote vaistus, turinčius įtakos imuninei sistemai, pvz., mitoksantroną arba ciklofosfamidą.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

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 TYSABRI prieš tai nepasitarus su gydytoju. Būtinai nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti.
- TYSABRI vartojimo metu negalima žindyti. Pasitarkite su gydytoju, ar žindysite kūdikį, ar tęssite TYSABRI vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų su TYSABRI neatlikta. Tačiau, jeigu Jums pasireiškia dažnas šalutinis poveikis – galvos svaigimas – tuomet nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

TYSABRI sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti TYSABRI

TYSABRI suleisti Jums turi gydytojas, turintis IS gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

- Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra kas 4 savaitės 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 TYSABRI paruošimo ir suleidimo pateikiama šio pakuotės lapelio pabaigoje.
- Būtina tęsti vaisto vartojimą tol, kol Jūs ir Jūsų gydytojas sutinkate, jog vaistas Jums padeda. Yra svarbus nenutrūkstamas TYSABRI vartojimas, ypač kelis pirmuosius gydymo mėnesius, nes pacientai, gavę vieną ar dvi TYSABRI dozes ir paskui turėję trijų mėnesių ar ilgesnę gydymo pertrauką, turėjo didesnę alerginės reakcijos tikimybę, atnaujinus gydymą.

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.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl TYSABRI, 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 ar slaugytoją, jei pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų reiškinių.

Sunkių infekcijų simptomus, įskaitant:

- nepaaiškinamą karščiavimą;
- stiprų viduriavimą;
- dusulį;
- ilgalaikį galvos svaigimą;
- galvos skausmą;
- svorio sumažėjimą;
- vangumą.

Grupę sunkios galvos smegenų infekcijos sukeltų simptomų, įskaitant:

- asmenybės ir elgesio pokyčius, pvz., sumišimą, kliedėjimą ar sąmonės netekimą, traukulius, galvos skausmą, pykinimą ar vėmimą, sprando sąstingį, ypač didelį jautrumą ryškiai šviesai, karščiavimą, bėrimą (bet kurioje kūno vietoje).

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

Alergijos požymius, pasireiškusius TYSABRI infuzijos metu arba tuoj po jos:

- niežtintį bėrimą (dilgėlinę);
- veido, lūpų ar liežuvio tinimą;
- dusulį;
- skausmą arba diskomforto jausmą krūtinėje;
- kraujospūdžio padidėjimą arba sumažėjimą (gydytojas arba slaugytoja tai pastebės, jei jie matuoja Jūsų kraujospūdį).

Galimo kepenų pakenkimo požymius:

- odos arba akių odenos pageltimą;
- neįprastą šlapimo patamsėjimą.

TYSABRI taip pat gali sukelti kitą šalutinį poveikį.

Šalutinės reakcijos toliau išvardytos pagal pasireiškimo klinikinių tyrimų metu dažnį:

Dažnas šalutinis poveikis, pasireiškęs iki 1 iš 10 žmonių:

- Šlapimo takų infekcija.
- Gerklės skausmas, išskyros iš nosies arba nosies užsikimšimas.
- Šiurpulys.
- Niežtintis bėrimas (dilgėlinė).
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Sąnarių skausmas.
- Karščiavimas.
- Nuovargis.

Nedažnas šalutinis poveikis, pasireiškęs iki 1 iš 100 žmonių:

- Sunkios alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas).
- Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

Retas šalutinis poveikis, pasireiškęs iki 1 iš 1000 žmonių:

- Neįprastos infekcijos (vadinamosios „oportunistinės infekcijos“).
- Sunki anemija (raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, dėl ko Jūsų oda gali pablykšti, Jums gali būti sunku kvėpuoti ar trūkti energijos).

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

Parodykite šią įspėjamąją kortelę ir šį pakuotės lapelį visiems Jus gydantiems gydytojams, ne tik neurologui.

Ši informacija pateikiama ir „Paciento įspėjamoje 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 nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidarytas flakonas:

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

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

Praskiestas tirpalas:

Rekomenduojama suvartoti tuoj pat po praskiedimo. Jei nesuvartojamas iškart, praskiestas tirpalas laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje ir tinka vartoti ne ilgiau kaip 8 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 (20 mg/ml). Praskiedus infuziniame tirpale yra apie 2,6 mg/ml natalizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra:

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas

Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas

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

Polisorbatas 80 (E433)

Injekcinis vanduo

TYSABRI išvaizda ir kiekis pakuotėje

TYSABRI yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek opalescuojantis skystis.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas stiklinis flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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 88

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 00 52 50

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

France

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

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

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

Portugal

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

România

MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://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. TYSABRI tirpalą intraveninei (i.v.) infuzijai ruoškite steriliomis sąlygomis. Atidengkite 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 TYSABRI tirpalą, kad pilnai susimaišytų. Nekratyti.
4. TYSABRI negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais.
5. Prieš infuziją apžiūrėkite praskiestą vaistinį preparatą, ar nėra matomų dalelių, ar nepakitusi tirpalo spalva. Nenaudokite preparato, jei pakitusi jo spalva ar tirpale matote dalelių.

6. Praskiestas vaistinis preparatas suvartotinas kaip galima greičiau ir ne vėliau kaip per 8 valandas po praskiedimo. Jeigu praskiestas vaistinis preparatas buvo laikomas 2 °C - 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/min.
8. Baigus infuziją, intraveninį vamzdelį praskalaukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
9. Viename flakone yra vienkartinė preparato dozė.
10. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.