

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TYSABRI 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține natalizumab 20 mg.

Atunci când este diluată (vezi pct. 6.6), soluția perfuzabilă conține aproximativ 2,6 mg/ml natalizumab.

Natalizumab este un anticorp anti- α 4-integrină umanizat recombinant produs într-o linie celulară murinică prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 2,3 mmol (sau 52 mg) sodiu. Atunci când este diluat în 100 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), medicamentul conține 17,7 mmol (sau 406 mg) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție incoloră, limpede până la ușor opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TYSABRI este indicat ca unic tratament de modificare a bolii în scleroza multiplă recidivantă remitentă, foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți:

- Pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă, cu activitate intensă a bolii, în ciuda tratamentului cu un beta-interferon sau glatiramer acetat;

Acești pacienți pot fi definiți ca fiind aceia care nu au răspuns unei cure complete și adecvate (în mod normal, cel puțin un an de tratament) de beta-interferon sau glatiramer acetat. Pacienții trebuie să fi avut cel puțin o recidivă în anul precedent în timp ce se aflau în tratament și să aibă cel puțin 9 leziuni hiperintense T2 la imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau cel puțin 1 leziune evidențiată cu gadoliniu. Un „non-respondent” poate fi, de asemenea, definit ca fiind un pacient care prezintă o rată nemodificată sau crescută a recidivelor sau cu recidive severe aflate în curs de desfășurare, comparativ cu anul precedent.

sau

- Pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă, cu scleroză multiplă recidivantă remitentă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadoliniu la IRM craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu TYSABRI trebuie inițiat și supravegheat, în mod continuu, de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, în centre cu acces la IRM în timp util.

Pacienților cărora li se administrează TYSABRI trebuie să li se dea cardul de avertizare al pacientului și să fie informați asupra riscurilor pe care le presupune administrarea medicamentului (vezi și prospectul). După 2 ani de tratament, pacienții trebuie să fie informați din nou asupra riscurilor pe care le presupune administrarea de TYSABRI, în special asupra creșterii riscului de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) și, trebuie să primească, împreună cu aparținătorii acestora, un instructaj asupra semnelor și simptomelor precoce de LMP.

Trebuie să fie disponibile resurse pentru managementul reacțiilor de hipersensibilizare și acces la IRM.

Pacienții pot trece direct de la beta interferon sau glatiramer acetat la natalizumab dacă nu există semne de anomalii relevante legate de tratament, de exemplu, neutropenia. Dacă există semne de anomalii legate de tratament, acestea trebuie să revină la normal înainte de începerea tratamentului cu natalizumab.

Este posibil ca unii pacienți să fi fost expuși unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: mitoxantronă, ciclofosamidă, azatioprină). Aceste medicamente pot determina imunosupresie prelungită, chiar și după întreruperea administrării. De aceea, medicul trebuie să confirme că astfel de pacienți nu sunt imunocompromiși înainte de începerea tratamentului cu TYSABRI (vezi și pct. 4.4).

Doze

TYSABRI 300 mg trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă la intervale de 4 săptămâni.

Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție în cazul pacienților care nu arată nicio dovadă a beneficiului de pe urma tratamentului de peste 6 luni.

Datele privind siguranța și eficacitatea natalizumab după 2 ani de utilizare au fost obținute prin desfășurarea de studii dublu-orb, controlate. După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potențialului de beneficiu și risc. Pacienții trebuie să fie informați din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra TYSABRI și prezența de anticorpi anti-virusul John Cunningham (JCV) (vezi pct. 4.4).

Readministrarea

Nu a fost determinată eficacitatea readministrării, în ceea ce privește siguranța vezi pct. 4.4.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

TYSABRI nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populații.

Insuficiență renală și hepatică

Nu s-au efectuat studii pentru a determina efectele insuficienței renale sau hepatice.

Mecanismul de eliminare și rezultatele obținute din farmacocinetica populațională sugerează faptul că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

TYSABRI este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

TYSABRI este destinat pentru administrare intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

După diluare (vezi pct. 6.6), perfuzia trebuie administrată timp de aproximativ o oră și pacienții trebuie supravegheați în timpul perfuzării și timp de 1 oră după terminarea acesteia, pentru semne și simptome de reacții de hipersensibilizare.

TYSABRI nu trebuie administrat prin injectare în bolus.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la natalizumab sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

La pacienții cu risc crescut de infecții produse de germeni condiționat patogeni, inclusiv pacienții imunocompromiși (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromiși prin tratamente anterioare, de exemplu: mitoxantronă sau ciclofosamidă, vezi, de asemenea, pct. 4.4 și 4.8).

Asocierea cu beta-interferoni sau glatiramer acetat.

Malignități active cunoscute, cu excepția pacienților cu carcinom bazocelular.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Utilizarea TYSABRI a fost asociată cu o creștere a riscului de apariție a LMP, o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, cauzată de virusul JC, care poate fi letală sau poate conduce la invaliditate severă. Din cauza creșterii riscului de apariție a LMP, beneficiile și riscurile pe care le implică tratamentul cu TYSABRI trebuie reanalizate, în mod individual, de către medicul specialist și pacient; pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate, pe întreaga perioadă, și trebuie să primească, împreună cu aparținătorii acestora, un instructaj asupra semnelor și simptomelor precoce de LMP. Virusul JC cauzează și neuronopatia JCV a celulelor granulare (NCG), care a fost raportată la pacienții tratați cu TYSABRI. Simptomele NCG dată de JCV sunt similare cu cele ale LMP (adică sindrom cerebelar).

Următorii factori de risc sunt asociați cu un risc crescut de LMP.

- Prezența anticorpilor anti-JCV.
- Durata tratamentului, mai ales după 2 ani. După 2 ani, toți pacienții trebuie informați din nou în legătură cu riscul de LMP pe care îl implică TYSABRI.
- Utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra TYSABRI.

Pacienții care sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV prezintă un risc crescut de dezvoltare a LMP, în comparație cu pacienții care nu prezintă anticorpi anti-JCV. Pacienții care prezintă toți trei factorii de risc pentru LMP (adică sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV și li s-a administrat tratament cu TYSABRI mai mult de 2 ani și li s-a administrat tratament anterior cu un medicament imunosupresor) prezintă un risc semnificativ mai mare de LMP.

La pacienții tratați cu TYSABRI care sunt pozitivi la anticorpii anti-JCV și care nu au utilizat anterior imunosupresoare, nivelul răspunsului de anticorpi anti-JCV (titru) este asociat cu nivelul riscului de LMP.

La pacienții considerați ca având grad înalt de risc, tratamentul cu TYSABRI trebuie continuat numai în cazul în care beneficiile depășesc riscurile. Pentru estimarea riscului de LMP la diferite subgrupe de pacienți, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Testarea anticorpilor anti-JCV

Testarea anticorpilor anti-JCV oferă informații ajutătoare pentru stratificarea riscului la tratamentul cu TYSABRI. Se recomandă testarea pentru anticorpii anti-JCV serici înainte de începerea tratamentului cu TYSABRI sau la pacienții cărora li se administrează medicamentul cu o stare a anticorpilor necunoscută. Pacienții care nu prezintă anticorpi anti-JCV pot, în continuare, să prezinte risc de LMP din motive cum sunt o nouă infecție cu JCV, o stare fluctuantă a anticorpilor sau un rezultat fals negativ al testului. Se recomandă retestarea pacienților care nu prezintă anticorpi anti-JCV o dată la 6 luni. Se recomandă repetarea testării la pacienții cu titru scăzut, care nu au utilizat anterior imunosupresoare, la fiecare 6 luni după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului.

Analiza anticorpilor anti-JCV (ELISA) nu trebuie utilizată pentru diagnosticul LMP. Testarea anticorpilor anti-JCV nu trebuie efectuată în timpul sau timp de cel puțin două săptămâni după schimbul plasmatic, datorită îndepărtării anticorpilor din ser.

Pentru informații suplimentare privind testarea anticorpilor anti-JCV, consultați ghidurile informative și de management pentru medici.

Selecția IRM pentru LMP

Înainte de începerea tratamentului cu TYSABRI, trebuie să fie disponibilă, cu rol de referință, o examinare recentă (de regulă, în decurs de 3 luni) de IRM și să fie repetată cel puțin anual. În cazul pacienților cu risc înalt de LMP trebuie să se ia în considerare efectuarea unor examinări IRM mai frecvente (de exemplu o dată la 3 luni sau la 6 luni), folosind un protocol simplificat. Aceasta include:

- Pacienții care prezintă toți cei trei factori de risc la LMP (adică sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV și li s-a administrat tratament cu TYSABRI mai mult de 2 ani și li s-a administrat tratament anterior cu un medicament imunosupresor

sau

- Pacienții cu un titru înalt al anticorpilor anti-JCV cărora li s-a administrat tratament cu TYSABRI mai mult de 2 ani și nu au primit tratament anterior cu un medicament imunosupresor

Dovezile curente sugerează faptul că riscul de LMP este scăzut la un titru egal sau mai mic de 0,9 și crește substanțial în cazul valorilor peste 1,5 pentru pacienții care au urmat tratament cu TYSABRI timp de mai mult de 2 ani (pentru informații suplimentare privind testarea anticorpilor anti-JCV, consultați ghidurile informative și de management pentru medici).

LMP trebuie luată în considerare ca diagnostic diferențial la orice pacient cu SM aflat sub tratament cu TYSABRI care prezintă simptome neurologice și/sau leziuni cerebrale nou apărute conform IRM. Au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică pe baza IRM și a rezultatelor pozitive pentru ADN al JCV în lichidul cefalorahidian.

Pentru informații suplimentare privind gestionarea riscului de LMP la pacienții tratați cu TYSABRI, medicii trebuie să consulte ghidurile informative și de management pentru medici.

Dacă se suspectează LMP sau NCG dată de JCV, administrarea ulterioară trebuie întreruptă până când este exclusă LMP.

Medicul clinician trebuie să evalueze pacientul pentru a determina dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și, în caz afirmativ, dacă aceste simptome sunt tipice pentru SM sau sugerează posibilitatea LMP sau NCG dată de JCV. Dacă există îndoieli, trebuie avute în vedere evaluarea suplimentară, incluzând scanarea IRM, de preferat cu substanță de contrast (comparată cu IRM inițială dinaintea tratamentului), analiza LCR (lichid cefalorahidian) pentru ADN-ul viral al JC și repetarea evaluărilor neurologice, după cum se descrie în Informațiile pentru medic și în Ghidurile de abordare terapeutică (vezi ghidul educațional). Odată ce medicul clinician a exclus LMP și NCG dată de JCV (dacă este necesar prin repetarea investigațiilor clinice, de imagistică și/sau de laborator, dacă suspiciunea clinică persistă), administrarea de TYSABRI poate fi reluată.

Medicul trebuie să acorde atenție în special simptomelor care sugerează LMP sau NCG dată de JCV, pe care se poate ca pacientul să nu le observe (de exemplu: simptome cognitive, psihice sau sindrom cerebelar). De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să-și informeze partenerul sau îngrijitorii despre tratamentul lor, având în vedere că aceștia pot observa simptome de care pacientul nu este conștient.

LMP a fost raportată după întreruperea administrării TYSABRI la pacienții care nu prezentau semne care să sugereze LMP în momentul întreruperii. Pacienții și medicii trebuie urmeze același protocol de monitorizare și să fie atenți în continuare la orice semne sau simptome noi care ar putea sugera existența LMP timp de aproximativ 6 luni de la întreruperea administrării TYSABRI.

Dacă pacientul prezintă LMP, administrarea TYSABRI trebuie oprită definitiv.

După reconstituirea sistemului imunitar la pacienții imunocompromiși cu LMP, s-au observat rezultate de îmbunătățire.

LMP și SIRI (sindrom inflamator de reconstituire imună)

SIRI apare aproape la toți pacienții cu LMP ce au utilizat TYSABRI după retragerea medicamentului din tratament sau eliminarea sa, de exemplu prin schimb plasmatic (vezi pct. 5.2). Se consideră că SIRI apare în urma restaurării funcției imune la pacienții cu LMP, ceea ce poate conduce la complicații neurologice grave și poate fi letal. Trebuie efectuată monitorizarea evoluției SIRI, care a apărut în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni după schimbul de plasmă la pacienții cu LMP care erau tratați cu TYSABRI și tratarea corespunzătoare a inflamației asociate, în decursul recuperării, în urma LMP (vezi Informații pentru medic și Recomandări de abordare terapeutică pentru informații suplimentare).

Infecții, inclusiv alte infecții produse de germeni condiționat patogeni

În cazul utilizării TYSABRI, s-au raportat alte infecții produse de germeni condiționat patogeni, în special la pacienții cu Boala Crohn, care erau imunocompromiși sau la care exista o co-morbiditate semnificativă; cu toate acestea, în prezent, nu poate fi exclus riscul crescut de alte infecții produse de germeni condiționat patogeni în cazul utilizării medicamentului la pacienții care nu prezintă aceste co-morbidități. De asemenea, au fost depistate infecții produse de germeni condiționat patogeni la pacienții cu SM cărora li s-a administrat TYSABRI în monoterapie (vezi pct. 4.8).

TYSABRI crește riscul dezvoltării encefalitei și meningitei cauzate de virusii Herpes simplex și varicelo-zosterian. S-au raportat cazuri grave, potențial letale și uneori letale în perioada după punerea pe piață la pacienții cu scleroză multiplă care primesc TYSABRI (vezi pct. 4.8). Dacă apare encefalita sau meningita herpetică, medicamentul trebuie să fie întrerupt și să fie administrat tratamentul adecvat pentru encefalită sau meningită herpetică.

Medicii care îl prescriu trebuie să fie conștienți de posibilitatea apariției altor infecții produse de germeni condiționat patogeni în timpul tratamentului cu TYSABRI și trebuie să le includă în diagnosticul diferențial al infecțiilor care apar la pacienții tratați cu TYSABRI. Dacă se suspectează o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, administrarea TYSABRI trebuie întreruptă temporar, până când astfel de infecții pot fi excluse prin evaluări suplimentare.

Dacă la pacienții cărora li se administrează TYSABRI apare o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, administrarea medicamentului trebuie oprită definitiv.

Îndrumări educaționale

Toți medicii care intenționează să prescrie TYSABRI trebuie să se asigure că sunt familiarizați cu Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Medicii trebuie să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu TYSABRI împreună cu pacienții și să le furnizeze Cardul de avertizare al pacientului. Pacienții trebuie instruiți ca în cazul în care apare vreo infecție, să își informeze medicul că sunt în tratament cu TYSABRI.

Medicii trebuie să-și sfătuiască pacienții privind importanța utilizării neîntrerupte, în special în primele luni de tratament (vezi hipersensibilitatea).

Hipersensibilitate

Utilizarea TYSABRI a fost asociată cu reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții sistemice grave (vezi pct. 4.8). De regulă, aceste reacții apar în timpul perfuzării sau până la o oră după terminarea acesteia. Cel mai mare risc de hipersensibilitate a fost prezent la perfuzările inițiale și la pacienții reexpuși la TYSABRI după o scurtă expunere inițială (una sau două perfuzii) și o perioadă extinsă (cel puțin trei luni) fără tratament. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate trebuie avut în vedere la fiecare perfuzie administrată.

Pacienții trebuie supravegheați în timpul perfuzării și timp de o oră după terminarea acesteia (vezi pct. 4.8). Trebuie să fie disponibile resurse pentru managementul reacțiilor de hipersensibilitate.

Întrerupeți administrarea TYSABRI și începeți tratamentul adecvat la primele simptome sau semne de hipersensibilitate.

La pacienții care au prezentat o reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu TYSABRI trebuie oprit definitiv.

Tratament simultan sau anterior cu imunosupresoare

Siguranța și eficacitatea TYSABRI în asociere cu alte imunosupresoare și tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu TYSABRI a acestor medicamente poate crește riscul de infecții, inclusiv infecții produse de microbi condiționat patogeni și este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu un istoric de tratament cu medicamente imunosupresoare prezintă un risc crescut de LMP. Este necesară prudență la pacienții cărora li s-au administrat imunosupresoare anterior, pentru a lăsa suficient timp în scopul apariției recuperării funcției imune. Medicii trebuie să evalueze individual fiecare caz, pentru a determina dacă există dovezi ale unui status imunocompromis înainte de începerea tratamentului cu TYSABRI (vezi pct. 4.3).

În studiile clinice de fază 3 pentru SM, tratamentul concomitent al recidivelor cu o cură scurtă de corticosteroizi nu a fost asociat cu un risc crescut de infecție. Cure scurte de corticosteroizi pot fi utilizate în asociere cu TYSABRI.

Imunogenitatea

Exacerbările bolii sau evenimentele legate de perfuzare pot indica sintetizarea anticorpilor împotriva natalizumab. În aceste cazuri, trebuie evaluată prezența anticorpilor și dacă aceștia rămân pozitivi la un test de confirmare după cel puțin 6 săptămâni, tratamentul trebuie întrerupt, având în vedere că persistența anticorpilor este asociată cu o reducere substanțială a eficacității TYSABRI și un risc crescut de reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8).

Deoarece pacienții care au avut o expunere inițială scurtă la TYSABRI și apoi au trecut printr-o perioadă lungă fără tratament sunt expuși unui risc crescut de a sintetiza anticorpi împotriva natalizumab și/sau de hipersensibilitate după reluarea administrării, trebuie evaluată prezența anticorpilor și dacă aceștia rămân pozitivi la un test de confirmare după cel puțin 6 săptămâni, pacientul nu trebuie să mai primească tratament cu TYSABRI.

Evenimente hepatice

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate reacții adverse grave, spontane, de afectare hepatică. Aceste afectări hepatice pot să apară oricând în timpul tratamentului, chiar după prima doză. În unele cazuri, reacția a reapărut când s-a reluat tratamentul cu TYSABRI. Unii pacienți cu valori anormale ale testelor hepatice în antecedente, au prezentat o accentuare a valorilor anormale ale testelor hepatice în cursul tratamentului cu TYSABRI. Acești pacienți trebuie monitorizați adecvat pentru a se evidenția afectarea funcției hepatice și trebuie instruiți să își contacteze medicul în cazul apariției de semne și simptome sugestive de afectare hepatică, cum sunt icterul și vărsăturile. Administrarea de TYSABRI trebuie întreruptă în caz de afectare hepatică semnificativă.

Oprirea tratamentului cu TYSABRI

Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conștient că natalizumab rămâne în sânge și are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab. Expunerea concomitentă în această perioadă, pentru medicamente cum sunt interferonul sau glatiramer acetatul, nu a fost asociată în studiile clinice cu riscuri privind siguranța. Nu există date disponibile la pacienții cu SM în ceea ce privește expunerea concomitentă cu medicație imunosupresoare. Utilizarea acestor medicamente curând după întreruperea administrării natalizumab poate determina un efect imunosupresor suplimentar. Acest lucru trebuie luat în considerare cu atenție, de la caz la caz, și poate fi adecvată o perioadă de eliminare a natalizumab. În cadrul studiilor clinice, curele scurte de steroizi utilizați pentru tratarea recidivelor nu au fost asociate cu infecții mai puternice.

Conținut de sodiu în TYSABRI

TYSABRI conține 2,3 mmol (sau 52 mg) sodiu per flacon de medicament. Atunci când este diluat în 100 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), acest medicament conține 17,7 mmol (sau 406 mg) sodiu per doză. A se lua în considerație de pacienții aflați într-o dietă cu sodiu controlat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

TYSABRI este contraindicat în combinație cu beta-interferoni sau glatiramer acetat (vezi pct. 4.3.).

Imunizări

Într-un studiu randomizat, deschis, efectuat la 60 de pacienți cu SM recidivantă nu au existat diferențe semnificative în răspunsul imun umoral la rapelul cu antigen de anatoxină tetanică și s-a observat numai un răspuns imun umoral puțin mai lent și mai redus la un neoantigen (hemocianină de *Limulus*) la pacienții care au fost tratați cu TYSABRI timp de 6 luni, comparativ cu un grup de control netratat. Nu au fost studiate vaccinuri cu virusuri vii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Date provenite din studii clinice, un registru de sarcină prospectiv, cazuri apărute ulterior punerii pe piață și literatura disponibilă nu sugerează existența unui efect al expunerii la TYSABRI asupra rezultatului sarcinii.

În formă completă, registrul de sarcină prospectiv pentru TYSABRI a inclus 355 de sarcini cu rezultat cunoscut. Au existat 316 nou-născuți vii, dintre care la 29 s-a raportat existența malformațiilor congenitale. Din acestea 29, 16 au fost clasificate ca malformații majore. Frecvența de apariție a malformațiilor corespunde valorilor similare raportate în alte registre de sarcină care au inclus paciente cu SM. Nu există dovezi privind existența unui model specific al malformațiilor congenitale cu TYSABRI.

Cazurile publicate în literatura de specialitate au raportat trombocitopenie și anemie tranzitorie, de severitate ușoară până la moderată, la sugarii născuți din femei care au fost expuse la TYSABRI în cel de-al treilea trimestru de sarcină. Prin urmare, se recomandă ca nou-născuții proveniți din femei care au fost expuse la medicament în cel de-al treilea trimestru de sarcină să fie monitorizați pentru detectarea potențialelor anomalii hematologice.

Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu TYSABRI, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului risc/beneficiu în cazul utilizării TYSABRI pe durata sarcinii trebuie să ia în considerație starea clinică a pacientei și posibila revenire a activității bolii după oprirea medicamentului.

Alăptarea

Natalizumab este excretat în laptele matern. Efectul natalizumab asupra noilor născuți/sugarilor este necunoscut. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TYSABRI.

Fertilitatea

S-a observat scăderea fertilității femelelor de cobai într-un studiu cu doze mai mari decât doza umană; natalizumab nu a afectat fertilitatea masculilor. Se consideră improbabil ca natalizumab să afecteze performanța fertilității la oameni ca urmare a dozei maxime recomandate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii cu TYSABRI privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece s-au raportat frecvent amețeli, pacienții care prezintă această reacție adversă trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția acestui simptom.

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

În studiile controlate cu placebo, la 1617 pacienți cu SM tratați cu natalizumab timp de până la 2 ani (placebo: 1135), au apărut evenimente adverse care au determinat întreruperea tratamentului la 5,8% dintre pacienții tratați cu natalizumab (placebo: 4,8%). După perioada de 2 ani a acestor studii, 43,5% dintre pacienții tratați cu natalizumab au raportat reacții adverse la medicament (placebo: 39,6%).

Reacțiile adverse raportate cu incidența cea mai mare, identificate din studiile clinice controlate cu placebo la pacienții cu scleroză multiplă, cu natalizumab administrat în doza recomandată, au fost : amețală, greață, urticarie și frisoane paroxistice asociate cu perfuzări.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament raportate în cazul natalizumab, cu o incidență cu 0,5% mai mare decât cea raportată în cazul placebo, sunt prezentate mai jos.

Reacțiile sunt raportate sub forma termenilor preferați de MedDRA clasificați pe clase de organe, aparate și sisteme principale MedDRA. Frecvențele sunt definite după cum urmează:

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Infecții și infestări	Infecții ale tractului urinar	Frecvente
	Rinofaringită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Urticarie	Frecvente
	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețală	Frecvente
	Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Frecvente
	Greață	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frisoane paroxistice	Frecvente
	Febră	Frecvente
	Oboseală	Frecvente

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Reacții la perfuzare

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 2 ani, la pacienții cu SM, un eveniment legat de perfuzare a fost definit ca un eveniment advers care apare în timpul perfuzării sau timp de 1 oră după terminarea perfuzării. Acestea au apărut la 23,1% dintre pacienții cu SM tratați cu natalizumab (placebo: 18,7%). Evenimentele raportate mai frecvent în cazul natalizumab decât în cazul placebo au inclus amețelă, greață, urticarie și frisoane paroxistice.

Reacții de hipersensibilitate

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 2 ani, la pacienții cu SM, au apărut reacții de hipersensibilitate în cazul a până la 4% dintre pacienți. Au apărut reacții anafilactice/anafilactice în cazul a mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat TYSABRI. De regulă, reacțiile de hipersensibilitate au apărut în timpul perfuzării sau timp de până la 1 oră după terminarea acesteia (Vezi pct. 4.4). În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, au existat raportări de reacții de hipersensibilitate, care au apărut cu unul sau mai multe dintre următoarele simptome asociate: hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, durere la nivelul toracelui, disconfort la nivelul toracelui, dispnee, edem angioneurotic, în plus față de simptomele mai obișnuite, cum sunt erupția cutanată trecătoare și urticaria.

Imunogenitatea

La 10% dintre pacienți au fost depistați anticorpi împotriva natalizumab, în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 2 ani pentru pacienți cu SM. Aproximativ 6% dintre pacienți au sintetizat anticorpi persistenți anti-natalizumab (un test pozitiv reproductibil la retestarea efectuată la cel puțin 6 săptămâni mai târziu). S-au depistat anticorpi cu o singură ocazie la alte 4% dintre pacienți. Anticorpii persistenți au fost asociați cu o reducere substanțială a eficacității TYSABRI și cu o incidență crescută a reacțiilor de hipersensibilitate. Alte reacții legate de perfuzare, asociate cu anticorpii persistenți, au inclus frisoane paroxistice, greață, vărsături și roșeață (vezi pct. 4.4).

Dacă după aproximativ 6 luni de tratament este suspectată persistența anticorpilor, fie datorită eficacității reduse, fie datorită apariției evenimentelor legate de perfuzare, aceștia pot fi depistați și confirmați printr-un test ulterior la 6 săptămâni după primul test pozitiv. Având în vedere că eficacitatea poate fi redusă sau incidența reacțiilor de hipersensibilitate legate de perfuzare poate crește la pacienții cu anticorpi persistenți, tratamentul trebuie întrerupt în cazul acestora.

Infecții, inclusiv LMP și infecții produse de germeni condiționat patogeni

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 2 ani la pacienți cu SM, rata infecțiilor a fost de aproximativ 1,5 per pacient-an, atât în cazul pacienților tratați cu natalizumab, cât și al celor cărora li s-a administrat placebo. În general, natura infecțiilor a fost similară la pacienții tratați cu natalizumab și la cei cărora li s-a administrat placebo. S-a raportat un caz de diaree cauzată de *cryptosporidium* în cadrul studiilor clinice pentru SM. În cadrul altor studii clinice, s-au raportat cazuri de alte infecții produse de germeni condiționat patogeni, din care câteva au fost fatale. Majoritatea pacienților nu a întrerupt tratamentul cu natalizumab în timpul infecțiilor, iar vindecarea a avut loc după administrarea de tratament adecvat.

În studiile clinice, infecțiile cu virusul herpetic (virusul varicelo-zosterian, virusul Herpes simplex) au apărut puțin mai frecvent la pacienții tratați cu natalizumab decât la cei cărora li s-a administrat placebo. În experiența dobândită imediat după punerea pe piață a medicamentului, cazuri grave, potențial letale și uneori letale de encefalită și meningită cauzate de virusul Herpes simplex sau varicelo-zosterian au fost raportate la pacienții cu scleroză multiplă care au primit TYSABRI. Durata tratamentului cu TYSABRI înainte de debut a variat de la câteva luni la câțiva ani (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri de LMP din studii clinice, studii observaționale efectuate după punerea pe piață și supraveghere pasivă realizată după punerea pe piață. De regulă, LMP determină invaliditate severă sau deces (vezi pct. 4.4). Au fost raportate cazuri de NCG dată de JCV și după punerea pe piață a TYSABRI. Simptomele NCG dată de JCV sunt similare cu cele ale LMP.

Evenimente hepatice

În perioada după punerea pe piață, au fost raportate cazuri spontane de afectare hepatică gravă, valori serice crescute ale enzimelor hepatice și hiperbilirubinemie (vezi pct. 4.4).

Anemie și anemie hemolitică

În studiile postautorizare observaționale, au fost raportate cazuri rare, grave, de anemie și anemie hemolitică la pacienți tratați cu TYSABRI.

Malignități

Nu s-a observat nicio diferență între ratele de incidență sau în natura malignităților la pacienții tratați cu natalizumab și cei tratați cu placebo de-a lungul a 2 ani de tratament. Cu toate acestea, este necesară observarea de-a lungul unor perioade mai lungi de tratament înainte de a putea fi exclus orice efect al natalizumabului asupra malignităților. Vezi pct. 4.3.

Efecte asupra analizelor de laborator

În cadrul unor studii clinice controlate, cu durata de 2 ani, efectuate la pacienți cu SM, tratamentul cu TYSABRI a fost asociat cu creșteri ale limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor, bazofilelor și eritrocitelor nucleate din circulație. Nu s-au observat creșteri ale neutrofilelor. Creșterea față de valorile inițiale a numărului limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor și bazofilelor a variat între 35% și 140% pentru tipurile individuale de celule, dar numărul mediu al celulelor a rămas între limitele normale. În timpul tratamentului cu TYSABRI, s-a observat o mică scădere a hemoglobinei (reducere medie de 0,6 g/dl), a hematocritului (reducere medie de 2%) și a numărului de eritrocite (reducere medie $0,1 \times 10^6/l$). Toate modificările variabilelor hematologice au revenit la valorile de dinainte de tratament, de regulă, în 16 săptămâni de la ultima doză de medicament și aceste modificări nu au fost asociate cu simptome clinice. În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, au existat de asemenea rapoarte de eozinofilie (numărul de eozinofile $> 1500/mm^3$) fără simptome clinice. În situațiile în care tratamentul cu TYSABRI a fost întrerupt, valorile ridicate ale eozinofilelor au revenit la normal.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente imunosupresive selective, codul ATC: L04AA23.

Efecte farmacodinamice

Natalizumabul este un inhibitor selectiv al moleculelor de adeziune și se leagă de subunitatea $\alpha 4$ a integrinelor umane, care este puternic exprimată pe suprafața tuturor leucocitelor, cu excepția neutrofililor. În mod specific, natalizumab se leagă de $\alpha 4\beta 1$ integrină, blocând interacțiunea acesteia cu receptorul său înrudit, molecula 1 de adeziune exprimată pe celulele vasculare (VCAM-1) și ligandază osteopontinul, și un domeniu de conexiune alternativ al fibronectinei, segmentul de legare -1 (SL-1). Natalizumab blochează interacțiunea $\alpha 4\beta 7$ integrinei cu molecula 1 de adeziune exprimată pe celulele de aderență de la nivelul mucoasei (MadCAM-1). Inhibarea acestor interacțiuni moleculare previne migrarea transendotelială a leucocitelor mononucleare în țesutul parenchimal inflammat. Un mecanism suplimentar de acțiune al natalizumab poate fi cel de a suprima reacțiile inflamatoare în curs din țesuturile afectate prin inhibarea interacțiunii dintre leucocitele pe care se află exprimată subunitatea $\alpha 4$ cu liganzii lor, în matricea extracelulară și pe celulele parenchimale. În acest fel, natalizumab poate acționa astfel încât să suprimă activitatea inflamatorie prezentă la locul afecțiunii și să inhibe recrutarea suplimentară a celulelor imunitare în țesutul inflammat.

În SM, se crede că leziunile apar atunci când limfocitele T activate traversează bariera hematoencefalică (BHE). Migrarea leucocitelor dincolo de BHE implică interacțiunea dintre moleculele de adeziune exprimate pe celulele inflamatorii și celulele endoteliale ale peretelui vascular. Interacțiunea dintre $\alpha 4\beta 1$ și țintele sale este o componentă importantă a inflamației patologice în creier și inhibarea acestor interacțiuni determină reducerea inflamației. În condiții normale, VCAM-1 nu este exprimată în parenchimul cerebral. Totuși, în prezența citokinelor pro-inflamatorii, exprimarea VCAM-1 este stimulată pe celulele endoteliale și, posibil, pe celulele gliale de lângă locurile inflamației. În configurația inflamației sistemului nervos central (SNC) în SM, interacțiunea $\alpha 4\beta 1$ cu VCAM-1, SL-1 și osteopontin, mediază adeziunea fermă și transmigrarea leucocitelor în parenchimul cerebral și poate perpetua cascada inflamatoare în țesutul SNC. Blocarea interacțiunilor moleculare ale $\alpha 4\beta 1$ cu țintele sale reduce activitatea inflamatorie prezentă în creier în SM și inhibă recrutarea suplimentară a celulelor imunitare în țesutul inflammat, reducând astfel formarea sau lărgirea leziunilor SM.

Eficacitate clinică

Eficacitatea ca unic tratament a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 2 ani (studiu AFFIRM) la pacienți cu SM recidivantă-remitentă care au prezentat cel puțin 1 recidivă clinică în anul anterior înrolării și au avut un scor al Scalei stării de invaliditate extinsă Kurtzke (SSIE) situat între 0 și 5. Valoarea mediană a vârstei a fost de 37 de ani, cu o durată mediană a bolii de 5 ani. Pacienții au fost randomizați pe baza unui raport de 2:1 pentru a li se administra TYSABRI 300 mg (n = 627) sau placebo (n = 315) la intervale de 4 săptămâni, până la 30 de perfuzări. S-au efectuat evaluări neurologice la intervale de 12 săptămâni și la momentele suspectării de recidive. S-au efectuat anual evaluări IRM pentru leziuni evidențiate cu gadoliniu (Gd) în ponderație T1 și leziuni T2 hiperintense.

Caracteristicile și rezultatele studiului sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Studiu AFFIRM: Rezultate și caracteristici principale		
Design	Monoterapie; studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, cu durata de 120 de săptămâni	
Subiecți	SMRR (Criteriile McDonald)	
Tratament	Placebo / natalizumab 300mg i.v. la intervale de 4 săptămâni	
Obiectiv final la un an	Rata de recidivă	
Obiectiv final la doi ani	Progresie pe SSIE	
Obiective finale secundare	Variabile derivate ale ratei de recidivă / Variabile derivate IRM	
Subiecți	Placebo	Natalizumab
Randomizați	315	627

Finalizare 1 an	296	609
Finalizare 2 ani	285	589
Vârsta în ani, mediană (interval)	37 (19-50)	36 (18-50)
Istoric SM în ani, mediană (interval)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Timp scurs de la diagnosticare, în ani, mediană (interval)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidive în ultimele 12 luni, mediană (interval)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
SSIE-valori inițiale, mediană (interval)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
REZULTATE		
Rata anuală de recidivă		
După un an (obiectiv final principal)	0,805	0,261
După doi ani	0,733	0,235
Un an	Raportul ratei IC _{95%} 0,33 0,26 ; 0,41	
Doi ani	Raportul ratei IC _{95%} 0,32 0,26 ; 0,40	
Fără recidive		
După un an	53%	76%
După doi ani	41%	67%
Invaliditate		
Proporția progresiei ¹ (confirmare la 12 săptămâni; rezultat principal)	29%	17%
	Rata riscului IC _{95%} 0,58 0,43; 0,73, p<0,001	
Proporția progresiei ¹ (confirmare la 24 săptămâni)	23%	11%
	Rata riscului IC _{95%} 0,46 0,33; 0,64, p<0,001	
IRM (0-2 ani)		
% mediană de modificare a volumului leziunilor T2 hiperintense	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Număr mediu al leziunilor T2 hiperintense noi sau nou-lărgite	11,0	1,9 (p<0,001)
Număr mediu al leziunilor T1 hipointense	4,6	1,1 (p<0,001)
Număr mediu al leziunilor evidențiate cu Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progresia invalidității a fost definită ca o creștere de cel puțin 1,0 puncte pe SSIE de la o valoare inițială SSIE ≥1,0 persistentă timp de 12 sau 24 de săptămâni sau o creștere de cel puțin 1,5 puncte pe SSIE de la o valoare inițială SSIE =0 persistentă timp de 12 sau 24 de săptămâni.		

La subgrupul pacienților indicați pentru tratamentul SM recidivante remitente, cu evoluție rapidă (pacienți cu 2 sau mai multe recidive și 1 sau mai multe leziuni Gd+), rata de recidivă anuală a fost de 0,282 la grupul tratat cu TYSABRI (n = 148) și de 1,455 la grupul la care s-a administrat placebo (n = 61) (p <0,001). Rata riscului pentru progresia invalidității a fost de 0,36 (ÎI 95%: 0,17, 0,76) p = 0,008. Aceste rezultate au fost obținute la analiza *post hoc* și trebuie interpretate cu precauție. Nu există informații disponibile privind severitatea recidivelor înainte de includerea pacienților în studiu.

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu TYSABRI la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în scleroza multiplă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă repetată a unei doze de 300 mg natalizumab la pacienții cu SM, valoarea medie a concentrației serice maxime observată a fost de 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. La starea de echilibru, media valorilor minime ale concentrațiilor de natalizumab de-a lungul perioadei de administrare a variat de la 23 $\mu\text{g/ml}$ la 29 $\mu\text{g/ml}$. Timpul preconizat până la atingerea stării de echilibru a fost de aproximativ 36 de săptămâni.

S-a efectuat o analiză de farmacocinetică populațională pe loturi de peste 1100 pacienți cu SM cărora li s-au administrat doze de natalizumab cuprinse între 3 și 6 mg/kg. Dintre aceștia, 581 de pacienți au primit o doză fixă de 300 mg ca monoterapie. La starea de echilibru, clearance-ul mediu $\pm$ DS a fost de $13,1 \pm 5,0$ ml/oră, cu o medie $\pm$ DS a timpului de înjumătățire plasmatică 16 ± 4 zile. Analiza a explorat efectele covariabilelor selectate, inclusiv greutatea corpului, vârsta, sexul, funcția hepatică și renală și prezența anticorpilor anti-natalizumab asupra farmacocineticii. S-a constatat că numai greutatea corporală și prezența anticorpilor anti-natalizumab influențează eliminarea natalizumab. S-a constatat că greutatea corporală influențează clearance-ul într-un mod mai puțin decât proporțional, astfel încât o modificare de 43% a greutății a determinat o modificare a clearance-ului de 31% până la 34%. Modificarea clearance-ului nu a fost semnificativă din punct de vedere clinic. Prezența anticorpilor anti-natalizumab persistenți a determinat creșterea clearance-ului natalizumab de aproximativ 3 ori, în concordanță cu valorile reduse ale concentrațiilor serice de natalizumab observate la pacienții pozitivi la anticorpi persistenți (vezi pct. 4.8).

Nu s-au efectuat studii privind farmacocinetica natalizumab la pacienții copii cu SM sau la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Efectul schimbului plasmatic asupra clearance-ului și farmacodinamicii natalizumabului a fost evaluat în cadrul unui studiu cu 12 pacienți cu SM. Estimările privind eliminarea totală a natalizumab după 3 schimburi plasmatic (într-un interval de 5-8 zile) au arătat o eliminare de aproximativ 70-80%. Acest lucru este comparativ cu valoarea de 40% observată în studiile anterioare, în care măsurătorile au avut loc după întreruperea administrării natalizumab, de-a lungul unei perioade de observare similare. Impactul schimbului plasmatic asupra restabilirii migrării limfocitelor și în cele din urmă utilitatea clinică a acestuia sunt necunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

În concordanță cu activitatea farmacologică a natalizumab, s-a observat circulația alterată a limfocitelor pe măsura creșterii leucocitelor, precum și creșterea greutății splinei, în majoritatea studiilor *in vivo*. Aceste modificări au fost reversibile și nu s-a demonstrat că ar avea consecințe toxicologice adverse.

În studiile efectuate la șoareci, creșterea și metastazarea melanomului și a celulelor tumorale ale leucemiei limfoblastice nu au fost crescute datorită administrării de natalizumab.

Nu s-au observat efecte clastogene sau mutagene ale natalizumab în testul cu activare metabolică (Ames) sau în testele aberațiilor cromozomiale umane. Nu s-au observat efecte ale natalizumab în analizele *in vitro* ale proliferării sau citotoxicității liniei tumorale pozitivă la α 4-integrină.

S-au observat reduceri ale fertilității femelelor de cobai într-un studiu cu doze mai mari decât doza umană; natalizumab nu a afectat fertilitatea masculilor.

Efectul natalizumab asupra reproducerii a fost evaluat în cadrul a 5 studii, 3 la cobai și 2 la maimuțe *cynomolgus*. Aceste studii nu au evidențiat nicio dovadă a efectelor teratogene sau a efectelor asupra dezvoltării puilor. În cadrul unui studiu la cobai s-a observat o mică reducere a supraviețuirii puilor.

În cadrul unui studiu efectuat la maimuțe, numărul avorturilor s-a dublat în cazul grupurilor de tratament cu natalizumab 30 mg/kg comparativ cu grupurile de control similare. Acesta a fost rezultatul unei incidențe crescute a avorturilor în cazul grupurilor tratate din prima cohortă, care nu a fost observat la a doua cohortă. Nu s-au observat efecte asupra ratelor de avort în nici un alt studiu. Un studiu la maimuțele *cynomolgus* gestante a demonstrat modificări legate de natalizumab asupra fătului, care au inclus anemie ușoară, reducerea numărului trombocitelor, creșterea greutateii splinei și reducerea greutateii ficatului și a timusului. Aceste modificări au fost asociate cu hematopoieza extramedulară splenică, atrofia timusului și hematopoieză hepatică redusă. Numărul trombocitelor a fost, de asemenea, redus, la puii născuți din mame tratate cu natalizumab până la naștere; cu toate acestea, nu a fost evidențiată anemie la acești pui. Toate modificările au fost observate la doze mai mari decât doza umană și au fost reversibile după clearance-ul natalizumabului.

La maimuțele *cynomolgus* tratate cu natalizumab până la naștere, la unele dintre ele au fost detectate concentrații reduse de natalizumab în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu, monobazic, monohidrat
Fosfat de sodiu, dibazic, heptahidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

TYSABRI nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani

Soluție diluată

După diluare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată trebuie păstrată la 2°C - 8°C și perfuzată în decurs de 8 ore de la diluare. Perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare dinaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

15 ml concentrat într-un flacon (sticlă tip I) cu dop (cauciuc brombutilic) și o capsă (aluminu) cu capac demontabil, fără filet.
Mărimea ambalajului: un flacon per cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare:

- Verificați ca flaconul de TYSABRI să nu conțină particule înainte de diluare și administrare. Dacă se observă particule sau lichidul din flacon nu este incolor, limpede sau ușor opalescent, flaconul nu trebuie utilizat.
- Utilizați o tehnică aseptică la prepararea soluției TYSABRI pentru perfuzare intravenoasă (i.v.). Îndepărtați capacul demontabil, fără filet, de pe flacon. Introduceți un ac de seringă în flacon prin centrul dopului de cauciuc și scoateți 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Adăugați 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă la 100 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie. Întoarceți soluția de TYSABRI pentru a fi amestecată complet. A nu se agita.
- TYSABRI nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluanți.
- Inspectați vizual medicamentul diluat pentru a vă asigura că nu conține particule sau nu este decolorat înainte de administrare. Nu utilizați produsul dacă se observă particule străine.
- Medicamentul diluat trebuie folosit cât mai curând posibil și în maximum 8 ore de la diluare. Dacă medicamentul diluat este păstrat la 2°C - 8°C (a nu se congela), permiteți soluției să ajungă la temperatura camerei înainte de perfuzare.
- Soluția diluată trebuie administrată prin perfuzare intravenoasă în decursul unei ore, la o viteză de aproximativ 2 ml/minut.
- După ce perfuzarea este completă, spălați linia intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.
- Fiecare flacon este de unică folosință.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/346/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 iunie 2006
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<LL/AAAA>

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

În funcție de procedeele de monitorizare la nivel național pentru pacienții care sunt tratați cu TYSABRI, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să discute și să cadă de acord cu autoritățile competente naționale asupra măsurilor de intensificare a acestei monitorizări (de exemplu, registre, studii de supraveghere ulterioară punerii pe piață), după caz. DAPP va implementa măsurile convenite pentru monitorizare într-un interval de timp convenit cu autoritățile competente la nivel național.

În urma discuțiilor și acordului stabilit cu autoritățile competente din fiecare stat membru în care TYSABRI este pus pe piață, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că tuturor medicilor care intenționează să prescrie TYSABRI li se va furniza un pachet al medicului, conținând următoarele elemente:

- rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul
- informații despre TYSABRI pentru medici
- cardul de avertizare al pacientului
- formularele de inițiere și de continuare a tratamentului
- formularul de întrerupere a tratamentului

Informațiile despre TYSABRI pentru medici conțin următoarele elemente cheie:

- faptul că tratamentul cu TYSABRI trebuie să fie inițiat și supravegheat în mod continuu de către medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor neurologice, în centre în care este posibil accesul în timp util la IRM.
- informația că pot apărea infecții atipice/oportuniste, în special LMP, în cazul tratamentului cu TYSABRI, aceasta incluzând:
 - o faptul că riscul de apariție a LMP crește odată cu creșterea duratei de tratament și că tratamentul cu durată mai mare de 24 de luni comportă un grad suplimentar de risc și alți factori asociați cu un risc crescut de dezvoltare a LMP
 - Prezența anticorpilor anti-JCV
 - Nivelul răspunsului de anticorpi (titru) pentru pacienții care nu au luat în trecut tratament imunosupresor
 - Tratament cu un medicament imunosupresor înainte de a se administra TYSABRI
 - o o stratificare a riscului de dezvoltare a LMP pe baza factorilor de risc identificați și prezentarea riscului de LMP într-un interval de timp dat precum și a riscului de LMP cumulativ
 - o diagnosticul și prognosticul LMP simptomatic și asimptomatic
 - diagnosticul diferențial dintre LMP și SM
 - o algoritmul de tratament al LMP
 - o recomandarea ca pacienții să fie supuși scanării IRM la următoarele intervale de timp
 - în decurs de 3 luni înainte de începerea tratamentului cu TYSABRI
 - anual, în cursul tratamentului cu TYSABRI
 - examinări IRM mai frecvente (de exemplu, o dată la 3 luni sau la 6 luni) pentru pacienții cu risc înalt de LMP
 - la primul semn al oricăror simptome care indică posibilitatea de apariție a LMP.
 - o descrierea protocoalelor IRM pentru momentul inițial, selecția de rutină și în caz de suspiciune de LMP
 - o testarea pentru anticorpii anti-JCV, frecvența testelor, interpretarea rezultatelor cantitative și calitative, seroprevalența anticorpilor anti-JCV și rata seroconversiei în timp
 - o strategia de monitorizare după întreruperea tratamentului cu TYSABRI
 - o necesitatea de a informa pacienții în legătură cu beneficiile și riscurile tratamentului cu TYSABRI și de a le furniza următoarele:
 - o copie a formularului de inițiere a tratamentului

- un card de avertizare al pacientului care să includă un text de bază aprobat de CHMP

Dacă tratamentul trebuie continuat pe un interval de timp mai lung de 24 de luni, necesitatea de a informa pacienții privind creșterea riscului de apariție a LMP și de a le furniza o copie a formularului de continuare a tratamentului

- o posibilitatea apariției altor infecții oportuniste
- o necesitatea de a informa autoritățile competente la nivel național în legătură cu orice caz de LMP apărut
- informații privind următoarele reacții adverse:
 - o reacții determinate de perfuzie
 - o reacții de hipersensibilitate
 - o formarea de anticorpi
- informații privind orice registru sau alt sistem de monitorizare aflat în funcțiune în respectivel Stat Membru, precum și modul de includere a pacienților în acest sistem

Formularul de inițiere a tratamentului trebuie să conțină următoarele elemente:

- faptul că scopul formularului de inițiere a tratamentului este acela de a furniza pacienților informații privind LMP și SIRI
- informații privind LMP și SIRI, inclusiv cu privire la riscul de dezvoltare a LMP în timpul tratamentului cu TYSABRI, stratificat după criteriul de tratament anterior cu medicamente imunosupresoare și criteriul de infecție cu virusul JC
- confirmarea faptului că medicul a discutat riscurile de apariție a LMP și riscul de apariție a SIRI dacă tratamentul este întrerupt ca urmare a suspiciunii de apariție a LMP
- confirmarea faptului că pacientul înțelege riscurile de apariție a LMP și că a primit o copie a formularului și a cardului de avertizare al pacientului
- detaliile pacientului, semnătura și data
- numele medicului care a prescris medicamentul, semnătura și data
- data începerii tratamentului

Formularul de continuare a tratamentului trebuie să conțină elemente ale formularului de inițiere a tratamentului și, în plus, informația conform căreia riscurile de apariție a LMP cresc odată cu durata tratamentului și faptul că tratamentul cu durata mai mare de 24 de luni comportă riscuri suplimentare.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TYSABRI 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
natalizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 15 ml de concentrat conține natalizumab 300 mg (20 mg/ml). Atunci când este diluată, soluția perfuzabilă conține aproximativ 2,6 mg/ml de natalizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

fosfat de sodiu, monobazic, monohidrat; fosfat de sodiu, dibazic, heptahidrat; clorură de sodiu; polisorbat 80 (E433) și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon x 15 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
A se dilua înainte de perfuzare.
A nu se agita după diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/346/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

TYSABRI 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
natalizumab
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de perfuzare. A nu se agita după diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

15 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

TYSABRI 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă natalizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

În plus față de acest prospect veți primi un Card de avertizare al pacientului, care conține informații de siguranță importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a vi se administra TYSABRI (pronunțat tai-SA-bri) și în timpul tratamentului cu TYSABRI.

- Păstrați acest prospect și Cardul de avertizare al pacientului. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți. Păstrați prospectul și Cardul de avertizare la dumneavoastră pe durata tratamentului și timp de șase luni după ultima doză de TYSABRI, având în vedere că reacțiile adverse pot să apară chiar și după ce ați oprit tratamentul.
- Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este TYSABRI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TYSABRI
3. Cum să utilizați TYSABRI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TYSABRI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TYSABRI și pentru ce se utilizează

TYSABRI conține substanța activă natalizumab. Această substanță activă se numește anticorp monoclonal. Acești anticorpi acționează prin legarea de proteinele din organism, astfel încât efectul nociv al proteinei respective este înlăturat.

TYSABRI este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple (SM). SM determină inflamație la nivelul creierului, care deteriorează celulele nervoase. TYSABRI oprește celulele care cauzează inflamația să ajungă în creierul dumneavoastră. Acest lucru reduce deteriorarea nervilor cauzată de SM.

Care sunt simptomele de scleroză multiplă?

Simptomele SM variază de la pacient la pacient și vă puteți confrunța cu câteva dintre ele sau cu nici unul.

Simptomele pot include: probleme de deplasare, amorțeală a feței, brațelor sau picioarelor, probleme de vedere a lucrurilor, oboseală, senzații de dezechilibru sau leșin, probleme cu vezica urinară și colonul, dificultate în gândire și concentrare, depresie, durere acută sau cronică, probleme sexuale și rigiditate și spasme musculare. Atunci când simptomele izbucnesc brusc, aceasta se numește recidivă (cunoscută, de asemenea, ca exacerbare sau atac). Când apare o recidivă, puteți observa simptomele

brusc, în câteva ore, sau progresând încet de-a lungul a câteva zile. Simptomele se vor îmbunătăți, de regulă, gradat (aceasta se numește remisie).

În cadrul studiilor clinice, TYSABRI aproximativ a înjumătățit progresia efectelor care produc invaliditate în cazul SM și a redus, de asemenea, numărul atacurilor de SM cu aproape două treimi. Când vi se administrează TYSABRI, se poate să nu simțiți nicio îmbunătățire, dar TYSABRI poate să lucreze totuși pentru a preveni ca SM să se înrăutățească.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TYSABRI

Înainte de a începe tratamentul cu TYSABRI, este important ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să fi discutat despre beneficiile pe care le așteptați din partea acestui tratament și despre riscurile asociate cu acesta.

Nu utilizați TYSABRI

- Dacă sunteți alergic la natalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă). LMP este o infecție rară a creierului.
- Dacă medicul dumneavoastră vă spune că aveți o problemă gravă cu sistemul dumneavoastră imunitar (datorită bolii, de exemplu, SIDA sau datorită unui medicament pe care îl luați sau l-ați luat anterior, de exemplu mitoxantronă sau ciclofosfamidă).
- Dacă luați fie beta-interferon, fie glatiramer acetat. Aceste medicamente sunt pentru SM și nu pot fi utilizate cu TYSABRI (vezi mai jos Utilizarea altor medicamente).
- Dacă aveți un cancer activ (cu excepția cazului în care este vorba despre un cancer de piele numit carcinom bazocelular).
- Dacă aveți sub 18 ani.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați TYSABRI, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Infecții

Comunicați **imediat** medicului dumneavoastră dacă aveți sau credeți că aveți orice tip de infecție (vezi reacțiile adverse). Și alte infecții, în afară de LMP, pot să fie grave și se pot datora virusilor, bacteriilor sau altor cauze.

S-au raportat cazuri rare de infecție a creierului, numită LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă) care a apărut la pacienții cărora li s-a administrat TYSABRI. LMP poate duce la invaliditate severă sau deces.

- Simptomele LMP pot fi asemănătoare cu cele ale recidivei SM (de exemplu slăbiciune sau tulburări de vedere). Prin urmare, dacă credeți că SM se înrăutățește sau dacă observați orice simptome noi în timp ce urmați tratament cu TYSABRI sau până la 6 luni după încetarea tratamentului cu TYSABRI, este foarte important să vorbiți cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

- Vorbiți cu partenerul dumneavoastră sau cu persoanele care vă îngrijesc și informați-i despre tratamentul dumneavoastră. Pot să apară simptome de care să nu fiți conștient de unul(ună) singur(ă), cum sunt modificări de dispoziție sau de comportament, probleme de memorie, dificultăți de vorbire și de comunicare, pe care ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să le investigheze suplimentar pentru a exclude LMP. Trebuie să rămâneți atent(ă) la simptomele care pot apărea timp de până la 6 luni după încetarea tratamentului cu TYSABRI.
- De asemenea, veți găsi aceste informații în Cardul de avertizare al pacientului care v-a fost furnizat de către medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest Card de avertizare și să-l arătați partenerului dumneavoastră sau persoanelor care vă îngrijesc.

LMP este asociată cu o înmulțire necontrolată a virusului JC în creier, deși motivul acestei înmulțiri la anumiți pacienți tratați cu TYSABRI este necunoscut. O afecțiune denumită NCG JCV (neuronopatia JCV a celulelor granulare) este produsă de asemenea de virusul JC și a apărut la unii pacienți cărora li s-a administrat TYSABRI. Simptomele NCG JCV sunt similare cu cele ale LMP. Virusul JC este un virus obișnuit care infectează mulți oameni, dar nu provoacă în mod normal boli vizibile.

Medicul dumneavoastră vă poate face analize de sânge pentru a verifica dacă aveți anticorpi ai virusului JC, înainte de a începe tratamentul cu TYSABRI. Acești anticorpi reprezintă un semn că ați fost infectat cu virusul JC. Medicul dumneavoastră ar putea repeta aceste analize de sânge în timp ce faceți tratament cu TYSABRI pentru a verifica dacă s-a schimbat ceva.

Riscul de apariție a LMP în tratamentul cu TYSABRI este mai mare:

- dacă aveți anticorpi ai virusului JC în sânge.
- cu cât vă aflați în tratament de mai mult timp, în special dacă vă aflați în tratament de o perioadă mai mare de 2 ani.
- dacă ați luat anterior un medicament numit imunosupresor. Aceste medicamente reduc activitatea sistemului imunitar al corpului dumneavoastră.

Dacă sunteți expus la toate cele trei riscuri descrise mai sus, șansa de a vă îmbolnăvi de LMP este mai mare.

Dacă nu ați luat anterior tratament cu imunosupresoare și ați primit tratament cu TYSABRI timp de 2 ani sau mai mult, nivelul răspunsului dumneavoastră de anticorpi anti-JCV ar putea fi asociat cu riscul de a face LMP.

În cazul persoanelor cu risc mai mic de LMP, medicul dumneavoastră ar putea repeta analizele în mod regulat pentru a verifica dacă s-a schimbat ceva, dacă:

- nu aveți în sânge anticorpi împotriva virusului JC SAU
- ați luat tratament timp de mai mult de 2 ani și aveți un nivel scăzut al anticorpilor împotriva virusului JC în sânge.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă TYSABRI este tratamentul cel mai adecvat pentru dumneavoastră, înainte de a începe să luați TYSABRI și în cazul în care luați TYSABRI de peste doi ani.

La pacienții cu LMP poate să apară o reacție cunoscută sub numele de SIRI (sindrom inflamator de reconstituire imună) după încheierea tratamentului pentru LMP, în urma eliminării TYSABRI din organism. SIRI poate agrava starea dumneavoastră generală, incluzând înrăutățirea funcției cerebrale.

Reacții alergice

Puțini pacienți au prezentat reacții alergice la TYSABRI. Medicul dumneavoastră va efectua verificări în legătură cu reacțiile alergice în timpul perfuzării și timp de o oră după aceea.

Va avea TYSABRI întotdeauna efecte benefice?

La unii pacienți care utilizează TYSABRI, în timp, sistemul natural de apărare al organismului poate împiedica TYSABRI să aibă efecte benefice (organismul sintetizează anticorpi împotriva TYSABRI). Medicul dumneavoastră poate decide dacă TYSABRI nu are efecte benefice pentru dumneavoastră efectuând analize de sânge și va opri utilizarea TYSABRI, dacă este necesar.

TYSABRI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- **Nu trebuie** să utilizați TYSABRI dacă sunteți tratat cu alte medicamente pentru tratamentul SM, cum sunt beta-interferoni sau glatiramer acetat.
- Nu veți putea utiliza TYSABRI dacă sunteți tratat în prezent sau ați fost tratat cu o parte dintre medicamentele care vă afectează sistemul imunitar, de exemplu mitoxantronă sau ciclofosamidă.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Nu utilizați TYSABRI dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră. Asigurați-vă că l-ați informat imediat pe medicul dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți sau planuiți să rămâneți.
- Nu alăptați în timp ce utilizați TYSABRI. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă alegeți să alăptați sau să utilizați TYSABRI.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele utilizării TYSABRI asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă manifestați amețeli, o reacție adversă frecventă, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

TYSABRI conține sodiu

Fiecare flacon de TYSABRI conține 2,3 mmol (sau 52 mg) sodiu. După diluare pentru utilizare, acest medicament conține 17,7 mmol (sau 406 mg) sodiu per doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

3. Cum să utilizați TYSABRI

TYSABRI vă va fi administrat de către un medic cu experiență în tratarea SM.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată pentru adulți este de 300 mg administrată o dată la 4 săptămâni.

- TYSABRI trebuie diluat înainte de a vă fi administrat. Este administrat prin injecție lentă într-o venă (prin perfuzare intravenoasă), de obicei în braț. Acest lucru durează aproximativ o oră.
- Informațiile pentru specialiștii din domeniul medical sau sanitar, legate de modul de preparare și administrare a TYSABRI, sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect.
- Este important să continuați medicația atât timp cât dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că aceasta vă ajută. Utilizarea continuă de TYSABRI este importantă, în special în primele luni de tratament. Aceasta deoarece pacienții cărora li s-au administrat una sau două doze de TYSABRI și au avut apoi o întrerupere de tratament de cel puțin trei luni au fost mai predispuși la reacții alergice atunci când au reluat tratamentul.

Dacă uitați să mergeți la medic pentru a vi se administra doza de TYSABRI

Dacă uitați să mergeți la medic pentru a vi se administra doza obișnuită de TYSABRI, conveniți cu medicul dumneavoastră să v-o administreze cât mai curând posibil. Puteți continua administrarea dozei de TYSABRI la fiecare 4 săptămâni.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la TYSABRI, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare din următoarele situații

Simptome ale unor infecții grave, inclusiv:

- Febră inexplicabilă;
- Diaree gravă;
- Respirație sacadată;
- Amețeală prelungită;
- Dureri de cap;
- Scădere în greutate;
- Lipsă de vigoare

Un grup de simptome cauzate de o infecție gravă a creierului, inclusiv:

- Schimbări de personalitate și comportament, precum confuzie, delir sau pierderea cunoștinței, crize (accese), dureri de cap, greață/vărsături, rigiditatea gâtului, sensibilitate extremă la lumină strălucitoare, febră, erupții trecătoare (oriunde pe corp).

Aceste simptome pot să fie cauzate de o infecție a creierului (*encefalită*) sau a membranei sale (*meningită*).

Semne de alergie la TYSABRI, în timpul sau la scurt timp după administrarea perfuziei:

- Erupție pe piele cu senzație de mâncărime (urticarie)

- Umflarea feței, buzelor sau a limbii
- Dificultăți de respirație
- Durere sau disconfort la nivelul pieptului
- Creșterea sau scăderea tensiunii arteriale (medicul sau asistenta dumneavoastră va observa acest lucru, dacă vă monitorizează tensiunea arterială).

Semne ale unei posibile probleme hepatice:

- Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- Culoare neobișnuit de închisă a urinei.

TYSABRI poate determina, de asemenea, și alte reacții adverse.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de frecvența cu care s-au raportat în cadrul studiilor clinice:

Reacții adverse frecvente care pot să afecteze până la 1 din 10 persoane:

- Infecții ale tractului urinar
- Inflamarea gâtului sau nas care curge sau este înfundat
- Frisoane
- Erupție pe piele cu senzație de mâncărime (urticarie)
- Dureri de cap
- Amețeală
- Senzație de rău de la stomac (greață)
- Rău de la stomac (vărsături)
- Durere a încheieturilor
- Febră
- Oboseală

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot să afecteze până la 1 din 100 persoane:

- Alergie severă (hipersensibilitate)
- Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Reacții adverse rare care pot să afecteze până la 1 din 1.000 persoane:

- Infecții neobișnuite (așa numitele „Infecții produse de microbi condiționat patogeni”)
- Anemie severă (scăderea numărului de celule roșii din sânge, ceea ce poate face ca tenul dumneavoastră să fie palid și vă poate face să resimțiți o respirație îngreunată și o lipsă de energie)

Vorbiți cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil dacă credeți că aveți o infecție.

Arătați Cardul de avertizare și acest prospect oricărui medic implicat în tratamentul dumneavoastră, nu numai neurologului dumneavoastră.

Veți găsi, de asemenea, aceste informații în Cardul de avertizare al pacientului care v-a fost furnizat de către medicul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând

reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TYSABRI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacon nedeschis:

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Soluție diluată:

După diluare se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată trebuie păstrată la 2°C - 8°C și perfuzată în 8 ore de la diluare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule în lichid și/sau lichidul din flacon este decolorat.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TYSABRI

Substanța activă este natalizumab. Fiecare flacon de 15 ml de concentrat conține natalizumab 300 mg (20 mg/ml). Când este diluată, soluția perfuzabilă conține natalizumab aproximativ 2,6 mg/ml.

Celelalte componente sunt:

fosfat de sodiu, monobazic, monohidrat

fosfat de sodiu, dibazic, heptahidrat

clorură de sodiu (vezi pct. 2 „TYSABRI conține sodiu”)

polisorbat 80 (E433)

apă pentru preparate injectabile

Cum arată TYSABRI și conținutul ambalajului

TYSABRI este un lichid limpede, incolor până la ușor alburui.

Fiecare cutie conține un flacon din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Biogen Idec Limited

Innovation House

70 Norden Road

Maidenhead

Berkshire

SL6 4AY

Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații suplimentare despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 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 88

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 00 52 50

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

România
MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

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

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
filiale Latvija
Tel: +371 678 93561

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

1. Verificați ca flaconul de TYSABRI să nu conțină particule înainte de diluare și administrare. Dacă se observă particule sau lichidul din flacon nu este incolor, limpede sau ușor opalescent, flaconul nu trebuie utilizat.
2. Utilizați o tehnică aseptică la prepararea soluției TYSABRI pentru perfuzare intravenoasă (i.v.). Îndepărtați capacul demontabil, fără filet, de pe flacon. Introduceți un ac de seringă în flacon prin centrul dopului de cauciuc și scoateți 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
3. Adăugați 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă la 100 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie. Întoarceți soluția de TYSABRI pentru a fi amestecată complet. A nu se agita.
4. TYSABRI nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluanți.
5. Inspectați vizual medicamentul diluat pentru a vă asigura că nu conține particule sau nu este decolorat înainte de administrare. Nu utilizați medicamentul dacă se observă particule străine.
6. Medicamentul diluat trebuie folosit cât mai curând posibil și în maximum 8 ore de la diluare. Dacă medicamentul diluat este păstrat la 2°C - 8°C (a nu se congela), permiteți soluției să ajungă la temperatura camerei înainte de perfuzare.
7. Soluția diluată trebuie administrată prin perfuzare intravenoasă în decursul unei ore, la o viteză de aproximativ 2 ml/minut.
8. După ce perfuzarea este completă, spălați linia intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.
9. Fiecare flacon este de unică folosință.

10. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.