Ta dokument vsebuje odobrene informacije o zdravilu Tysabri z označenimi spremembami v primerjavi s prejšnjim postopkom, ki je vplival na informacije o zdravilu (EMEA/H/C/000603/IB/0149). Več informacij je na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Tysabri>

**PRILOGA I**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**1. IME ZDRAVILA**

Tysabri 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml koncentrata vsebuje 20 mg natalizumaba.

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

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti‑α4‑integrin protitelo, proizvedeno na celični liniji miši in podgan z uporabo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 2,3 mmol (ali 52 mg) natrija (za več informacij glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

Brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna raztopina.

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Tysabri je indicirano kot terapija, ki spreminja potek bolezni pri odraslih z zelo aktivno recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS - relapsing remitting multiple sclerosis), za sledeči skupini bolnikov:

* bolniki z zelo aktivno boleznijo, kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z vsaj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMT - disease modifying therapy) (za izjeme in podatke o vmesnih obdobjih brez zdravljenja glejte poglavji 4.4 in 5.1)

ali

* bolniki s hitro razvijajočo se hudo RRMS, ki se kaže z 2 ali več recidivi prizadetosti v enem letu ter z 1 ali več lezijami, vidnimi z gadolinijem pri slikanju možganov z magnetno resonanco (MRS) ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim MRS.

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

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

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

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

Odmerjanje

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

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

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

*Ponovna uporaba*

Učinkovitost ponovne uporabe ni bila ugotovljena (za varnost glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

*Starejši bolniki*

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

*Bolniki z okvaro ledvic in jeter*

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

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

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

To zdravilo je za intravensko uporabo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

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

Po prvih 12 intravenskih odmerkih zdravila Tysabri je treba bolnike med infundiranjem še naprej opazovati. Če se pri bolnikih ne pojavijo reakcije, povezane z infundiranjem, se lahko čas opazovanja po prejemu odmerka skrajša ali pa se opazovanje opusti v skladu s klinično presojo.

Bolnike, ki se po ≥ 6-mesečni prekinitvi zdravljenja ponovno začnejo zdraviti z natalizumabom, je treba pri prvih 12 intravenskih infundiranjih v času infundiranja in še 1 uro po končanem infundiranju spremljati za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij, potem ko ponovno začnejo z zdravljenjem.

Zdravila Tysabri 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dajati kot bolusna injekcija.

**4.3 Kontraindikacije**

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

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

Bolniki, pri katerih je povečano tveganje oportunističnih okužb, vključno z bolniki z oslabljenim imunskim sistemom (vključno s tistimi, ki trenutno prejemajo terapijo za zaviranje imunskega odziva ali tisti z oslabljenim imunskim sistemom zaradi predhodnega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.8)).

Kombinacija z drugimi DMT.

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

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

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

Naslednji dejavniki tveganja so povezani z večjim tveganjem za PML:

* Prisotnost protiteles proti JCV.
* Trajanje zdravljenja, zlasti daljše kot 2 leti. Po 2 letih je treba vse bolnike ponovno obvestiti o tveganju za PML s tem zdravilom.
* Uporaba imunosupresivov pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom.

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

Pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, pozitivnih na protitelesa proti JCV, ki pred tem niso prejemali imunosupresivov, je raven odziva na protitelesa proti JCV (indeks) povezana z ravnijo tveganja za PML.

Pri bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV, se predvideva, da je podaljšan interval odmerjanja zdravila Tysabri (povprečni interval odmerjanja je bil približno 6 tednov) povezan s klinično pomembnim in statistično značilnim nižjim tveganjem za PML v primerjavi z odobrenim odmerjanjem. V primeru uporabe podaljšanega intervala odmerjanja je potrebna previdnost, saj učinkovitost podaljšanega intervala odmerjanja ni bila ugotovljena, razmerje med koristmi in tveganji pa je trenutno neznano (glejte poglavje 5.1, *Intravensko dajanje enkrat na šest tednov*). Za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Bolniki, pri katerih je tveganje veliko, smejo to zdravljenje nadaljevati le, če so koristi večje od tveganj. Za oceno tveganja za PML pri različnih podskupinah bolnikov glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Testiranje za protitelesa proti JCV

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

Za postavitev diagnoze PML ne uporabljajte testa protiteles proti JCV (ELISA). Uporaba plazmafereze/zamenjave plazme (PLEX) ali intravenskega imunoglobulina (IVIg) lahko vpliva na smiselno razlago testov za serumska protitelesa proti JCV. Bolnikov ne testirajte za serumska protitelesa proti JCV prej kot 2 tedna po PLEX zaradi odstranitve protiteles iz seruma ali prej kot 6 mesecev po IVIg (t.j. 6 mesecev = 5x razpolovni čas imunoglobulinov).

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

Pregled z MRS za PML

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

* bolnike, ki imajo vse tri dejavnike tveganja za PML (tj. so pozitivni na protitelesa proti JCV **in** so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti **in** so pred tem prejemali imunosupresive),

ali

* bolnike z visokim indeksom protiteles proti JCV, ki so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti in se pred tem niso zdravili z imunosupresivi.

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

Študij za oceno učinkovitosti in varnosti natalizumaba pri prehajanju bolnikov z DMT z imunosupresivnim učinkom niso opravili. Ni znano, ali je pri bolnikih, ki prehajajo s teh zdravljenj na to zdravilo, tveganje za PML povečano, zato je treba te bolnike pogosteje spremljati (tj. podobno kot bolnike, ki prehajajo z imunosupresivov na natalizumab).

Pri diferencialni diagnozi je treba na PML pomisliti pri vseh bolnikih z MS, ki jemljejo zdravilo Tysabri in pri katerih so prisotni nevrološki simptomi in/ali nove lezije na možganih na MRS. Poročali so o primerih asimptomatske PML na podlagi MRS in pozitivne DNK za JCV v cerebrospinalni tekočini.

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

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

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

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

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

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

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

Na osnovi retrospektivne analize bolnikov, zdravljenih z natalizumabom po pridobitvi dovoljenja za promet, v obdobju dvoletnega preživetja po diagnozi PML ni bilo opaziti nobenih razlik med bolniki, ki so se zdravili s PLEX, in tistimi, ki tega zdravljenja niso prejeli. Za druge ugotovitve v zvezi z obvladovanjem PML glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

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

IRIS se pojavi pri skoraj vseh bolnikih s PML, zdravljenih s tem zdravilom, po prekinitvi ali odstranitvi zdravila. Menijo, da je IRIS posledica imunske obnove pri bolnikih s PML, ki lahko privede do resnih nevroloških zapletov in celo smrti. Treba je uvesti nadzor za razvoj IRIS ter ustrezno zdravljenje s tem povezane vnetne reakcije v času okrevanja od PML (za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni).

Okužbe, vključno z drugimi oportunističnimi okužbami

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

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

Akutna nekroza mrežnice (ARN - acute retinal necrosis) je redka fulminantna virusna okužba mrežnice, ki jo povzroči skupina virusov herpesa (npr. varicella zoster). ARN so ugotavljali pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, in lahko povzroči slepoto. Bolnike, ki pridejo na pregled z očesnimi simptomi, kot so zmanjšana ostrina vida, rdečina in bolečine v očesu, je treba napotiti na retinalni presejalni pregled za ARN. Po postavitvi klinične diagnoze ARN je pri teh bolnikih treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom.

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

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

Smernice za usposabljanje

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

Zdravnik se mora o koristih in tveganjih zdravljenja z natalizumabom posvetovati z bolnikom in bolniku izročiti opozorilno kartico za bolnika. Bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru razvoja kakršne koli okužbe svojega zdravnika obvestiti, da se zdravijo s tem zdravilom.

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

Preobčutljivost

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

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

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

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

Sočasno zdravljenje z imunosupresivi

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

V kliničnih preskušanjih 3. faze MS z intravenskimi infuzijami natalizumaba ni bila ugotovljena povečana stopnja okužb pri sočasnem zdravljenju recidivov s kratkoročnim dajanjem kortikosteroidov. Kratkoročno dajanje kortikosteroidov se lahko uporablja v kombinaciji s tem zdravilom.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi terapijami

Pri bolnikih, ki so v preteklosti jemali imunosupresive, je tveganje za PML večje.

Študij za oceno učinkovitosti in varnosti tega zdravila pri prehajanju bolnikov z DMT z imunosupresivnim učinkom niso opravili. Ni znano, ali je pri bolnikih, ki prehajajo s teh zdravljenj na to zdravilo, tveganje za PML povečano, zato je treba te bolnike pogosteje spremljati (tj. podobno kot bolnike, ki prehajajo z imunosupresivov na to zdravilo, glejte Pregled z MRS za PML).

Pri bolnikih, ki so predhodno prejemali imunosupresive, je treba biti previden in zagotoviti dovolj časa za ponovno vzpostavitev funkcije imunskega sistema. Zdravnik mora oceniti vsak posamični primer, da ugotovi znake poslabšanja imunske odzivnosti, preden se začne zdravljenje (glejte poglavje 4.3).

Pri prehajanju bolnikov z druge DMT na to zdravilo je treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja drugega zdravljenja, da se izognemo aditivnemu imunskemu učinku, hkrati pa kar najbolj zmanjšamo tveganje za reaktivacijo bolezni. Pred uvedbo tega zdravljenja je priporočljivo narediti kompletno krvno sliko (vključno z limfociti), da zagotovimo, da so imunski učinki predhodnega zdravljenja (npr. citopenija) izzveneli.

Bolniki lahko direktno preidejo z interferona beta ali glatiramer acetata na natalizumab, če ne kažejo znakov pomembnih bolezenskih sprememb, povezanih z zdravljenjem, npr. nevtropenije in limfopenije.

Pri prehajanju z dimetilfumarata mora vmesno obdobje brez zdravljenja zadostovati, da se število limfocitov popravi, preden se začne zdravljenje.

Po ukinitvi fingolimoda se število limfocitov postopoma vrne v normalno območje v 1 do 2 mesecih po prekinitvi zdravljenja. Vmesno obdobje brez zdravljenja mora zadostovati, da se število limfocitov popravi, preden se začne zdravljenje.

Teriflunomid se počasi izloča iz plazme. Brez pospešenega postopka izločanja lahko očistek teriflunomida iz plazme traja od več mesecev do 2 leti. Priporočljiva je uporaba pospešenega postopka izločanja, opredeljenega v povzetku glavnih značilnosti zdravila za teriflunomid, ali pa vmesno obdobje brez zdravljenja ne sme biti krajše od 3,5 meseca. Pri prehajanju bolnikov s teriflunomida na to zdravilo je potrebna previdnost glede možnih sočasnih imunskih učinkov.

Alemtuzumab ima močne dolgotrajne imunosupresivne učinke. Ker dejansko trajanje teh učinkov ni znano, po alemtuzumabu ni priporočljivo začeti zdravljenja s tem zdravilom, razen če koristi očitno odtehtajo tveganja za posameznega bolnika.

Imunogenost

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

Ker za bolnike, ki so bili izpostavljeni začetnemu kratkotrajnemu odmerjanju tega zdravila , nato pa so za dalj časa prekinili zdravljenje, obstaja višje tveganje za razvoj protiteles proti natalizumabu in/ali preobčutljivostnih reakcij po ponovnem odmerjanju zdravila, je pri njih treba oceniti prisotnost protiteles in če potrditveni test po vsaj šestih tednih pokaže njihovo prisotnost, se bolnika ne sme več zdraviti z natalizumabom (glejte poglavje 5.1).

Težave z jetri

V obdobju trženja zdravila so poročali o spontanih hudih neželenih reakcijah okvare jeter (glejte poglavje 4.8). Do okvare jeter lahko pride kadar koli med zdravljenjem, tudi po prvem odmerku. V nekaterih primerih so se težave pojavile pri ponovnem zdravljenju. Pri nekaterih bolnikih, katerih testi so v preteklosti pokazali nepravilnosti v delovanju jeter, so se vrednosti med zdravljenjem še poslabšale. Zato je med zdravljenjem bolnikov potrebna pozornost glede možnega poslabšanja delovanja jeter. Bolnike je treba poučiti, da morajo takoj obvestiti svojega zdravnika, če se pojavijo znaki, ki kažejo na okvaro jeter, kot sta zlatenica ali bruhanje. V primeru hujših okvar jeter je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti.

Trombocitopenija

Ob uporabi natalizumaba so poročali o trombocitopeniji, vključno z imunsko trombocitopenično purpuro (ITP). Zapozneli diagnoza in zdravljenje trombocitopenije lahko privedeta do resnih in življenjsko nevarnih posledic. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če se jim pojavijo znaki nenavadne ali dolgotrajne krvavitve, petehije ali spontane podplutbe. Če je ugotovljena trombocitopenija, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natalizumabom.

Prenehanje zdravljenja

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

Vsebnost natrija

Pred redčenjem vsebuje to zdravilo 52 mg natrija na vialo zdravila, kar je enako 2,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Natalizumab je kontraindiciran v kombinaciji z drugimi DMT (glejte poglavje 4.3).

Imunizacija

V randomizirani, odprti študiji s 60 bolniki z recidivno remitentno multiplo sklerozo ni bilo značilne razlike v humoralnem imunskem odzivu na cepljenje s tetanusnim toksoidom (recall antigen), opazili pa so le nekoliko upočasnjen in zmanjšan humoralni imunski odziv na neoantigen (hemocianin iz školjke) pri bolnikih, ki so se 6 mesecev zdravili s tem zdravilom v primerjavi z nezdravljeno kontrolno skupino. Živih cepiv niso preučevali.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

Ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij o zdravljenju nosečnic z natalizumabom.

V obdobju trženja zdravila so poročali o trombocitopeniji in anemiji pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene natalizumabu. Zato se pri novorojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene natalizumabu, priporoča spremljanje trombocitov, hemoglobina in hematokrita.

To zdravilo se lahko med nosečnostjo uporablja samo v nujnih primerih. Če ženska zanosi med jemanjem natalizumaba, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natalizumabom.

Dojenje

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

Plodnost

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

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Tysabri ima blage učinke na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju tega zdravila se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

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

V kliničnih preskušanjih pri 6786 bolnikih, zdravljenih z natalizumabom (intravensko infundiranje in subkutano injiciranje), so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z dajanjem natalizumaba, glavobol (32 %), nazofaringitis (27 %), utrujenost (23 %), okužba sečil (16 %), navzea (15 %), artralgija (14 %) in omotica (11 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih študij, študij varnosti v obdobju trženja in spontanih poročil, so predstavljeni spodaj v preglednici 1. Navedeni so kot organski sistemi z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Neželeni učinki**

| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost neželenih učinkov | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *zelo pogosti* | *pogosti* | *občasni* | *redki* | *neznana pogostnost* |
| *Infekcijske in parazitske bolezni* | nazofaringitis,  okužba sečil | okužba s herpesom | progresivna multifokalna levkoencefalopatija | oftalmični herpes | herpetični meningoencefalitis,  nevropatija zrnastih celic zaradi virusa JC,  nekrotizirajoča herpetična retinopatija |
| *Bolezni krvi in limfatičnega sistema* |  | anemija | trombocitopenija, imunska trombocitopenična purpura (ITP), eozinofilija | hemolitična anemija,  nukleirane rdeče krvničke |  |
| *Bolezni imunskega sistema* |  | preobčutljivost | anafilaktična reakcija,  vnetni sindrom imunske obnove |  |  |
| *Bolezni živčevja* | omotica  glavobol |  |  |  |  |
| *Žilne bolezni* |  | zardevanje |  |  |  |
| *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora* |  | dispneja |  |  |  |
| *Bolezni prebavil* | navzea | bruhanje |  |  |  |
| *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov* |  |  |  | hiperbilirubinemija | poškodba jeter |
| *Bolezni kože in podkožja* |  | pruritus,  izpuščaj,  urtikarija |  | angioedem |  |
| *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:* | artralgija |  |  |  |  |
| *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije* | utrujenost | pireksija,  mrzlica,  reakcije na mestu infundiranja,  reakcije na mestu injiciranja | edem obraza |  |  |
| *Preiskave* |  | zvišani jetrni encimi,  prisotnost protiteles, specifičnih za zdravilo |  |  |  |
| *Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih* | reakcije, povezane z infundiranjem |  |  |  |  |

Opis izbranih neželenih učinkov

*Reakcije, povezane z infuzijo*

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

*Preobčutljivostne reakcije*

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

*Imunogenost*

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

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

*Okužbe, vključno s PML in oportunističnimi okužbami*

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

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

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejemali to zdravilo, opazili redke primere ARN. Nekateri primeri so se pojavili pri bolnikih z okužbami osrednjega živčnega sistema s herpesom (npr. herpetični meningitis in encefalitis). Resni primeri ARN, bodisi na enem bodisi na obeh očesih, so pri nekaterih bolnikih povzročili slepoto. Zdravljenje, o katerem so poročali pri teh primerih, je vključevalo protivirusno zdravljenje in v nekaterih primerih operacijo (glejte poglavje 4.4).

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

*Težave z jetri*

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

*Anemija in hemolitična anemija*

V opazovalnih študijah v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, poročali o redkih, resnih primerih anemije in hemolitične anemije.

*Malignosti*

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

*Učinki na laboratorijske teste*

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS je bilo zdravljenje z natalizumabom povezano s povišanim obtokom limfocitov, monocitov, eozinofilcev, bazofilcev in eritrocitov z jedrom. Povišano število nevtrofilcev ni bilo opaženo. Povišanje limfocitov, monocitov, eozinofilcev in bazofilcev od izhodišča je bilo 35 % do 140 % za posamezne tipe celic, toda povprečno število celic je pri i.v. infundiranju ostalo v normalnem razponu. Med i.v. zdravljenjem s tem zdravilom je bilo opaženo majhno zmanjšanje hemoglobina (povprečno zmanjšanje 0,6 g/dl), hematokrita (povprečno zmanjšanje 2 %) in števila eritrocitov (povprečno zmanjšanje 0,1 x 106/l). Vse spremenjene vrednosti hematoloških spremenljivk so se vrnile na raven pred zdravljenjem, običajno 16 tednov po zadnjem odmerku zdravila. Spremembe niso bile povezane s kliničnimi simptomi. Iz izkušenj v obdobju trženja so tudi poročali o eozinofiliji (število eozinofilcev >1.500/mm3) brez kliničnih simptomov. V primerih, ko so zdravljenje prekinili, so se zvišane ravni eozinofilcev vrnile na normalno raven.

*Trombocitopenija*

V obdobju trženja so poročali o trombocitopeniji in imunski trombocitopenični purpuri (ITP) s pogostnostjo „občasni“.

Pediatrična populacija

Pri 621 pediatričnih bolnikih z MS, vključenih v metaanalizo, so ocenjevali resne neželene učinke (glejte tudi poglavje 5.1). Upoštevajoč omejitve teh podatkov v tej skupini bolnikov niso ugotovili nobenih novih varnostnih signalov. V metaanalizi so poročali o enem primeru herpetičnega meningitisa. V metaanalizi niso ugotovili nobenega primera PML, vendar so o PML poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, v obdobju trženja zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Varnost odmerkov, večjih od 300 mg, ni bila ustrezno ocenjena. Največja količina natalizumaba, ki jo je mogoče varno uporabiti, ni bila ugotovljena.

Za preveliko odmerjanje natalizumaba ni znanega antidota. Zdravljenje je sestavljeno iz ukinitve zdravila in po potrebi podpornega zdravljenja.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L04AG03.

Farmakodinamični učinki

Natalizumab je selektivni zaviralec adhezijskih molekul in se veže na podenoto α4 humanega integrina, ki se v močno izraženem številu nahaja na površini vseh levkocitov razen nevtrofilcev. Natalizumab se veže zlasti na α4β1 integrin in onemogoči interakcijo s sorodnim receptorjem, adhezijsko molekulo-1 na žilnih celicah (VCAM‑1) ter ligandi osteopontinom in fibronektinom oz. njegovo alternativno spojeno domeno t.i. spojnim segmentom-1 (CS-1). Natalizumab onemogoči interakcijo integrina α4β7 z mukozno adresinsko celično adhezijsko molekulo-1 (MadCAM‑1). Prekinitev teh molekularnih interakcij preprečuje transmigracijo mononuklearnih levkocitov skozi endotelij do vnetega parenhimskega tkiva. Nadaljnji mehanizem delovanja natalizumaba je lahko zaviranje tekoče vnetne reakcije v obolelem tkivu s preprečevanjem interakcije levkocitov z izraženimi α4 integrini, z njihovimi ligandi v ekstracelularnem prostoru in na parenhimskih celicah. Natalizumab lahko kot tak zavira vnetje na mestu bolezni in preprečuje nadaljnjo migracijo imunskih celic k vnetemu tkivu.

Predvideva se, da se lezije pri MS pojavljajo, ko aktivirani T‑limfociti prodrejo skozi hematocefalno bariero (BBB). Proces migracije levkocitov skozi BBB vključuje interakcijo med adhezijskimi molekulami na vnetnih celicah in endotelijskimi celicami žilne stene. Interakcija med α4β1 in njegovimi tarčami je pomembna komponenta patološkega vnetja v možganih, zato prekinitev te interakcije zmanjša vnetje. V normalnih pogojih molekule VCAM‑1 niso izražene v možganskem parenhimu. Vendar pa se lahko v prisotnosti provnetnih citokinov poveča število VCAM‑1 molekul na endotelijskih celicah, morda pa tudi na celicah glie blizu vnetnih žarišč. V okviru vnetja osrednjega živčnega sistema pri MS je interakcija α4β1 z VCAM‑1, CS‑1 in osteopontinom posrednik čvrste adhezije in transmigracije levkocitov v možganski parenhim in lahko ohranja vnetno kaskado v tkivu osrednjega živčnega sistema. Blokada molekulske interakcije α4β1 s tarčnimi strukturami zmanjšuje vnetno aktivnost v možganih pri MS in preprečuje nadaljnje vključevanje imunskih celic v vnetno tkivo, kar zmanjšuje nastajanje ali povečevanje lezij zaradi MS.

Klinična učinkovitost

*Klinična študija AFFIRM*

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

Značilnosti in rezultati študije so predstavljeni v preglednici 2.

| **Preglednica 2**. **Študija AFFIRM: glavne značilnosti in rezultati** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
| Zasnova | Monoterapija; randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano, vzporedno, 120-tedensko preskušanje | | |
| Preizkušanci | Bolniki z **RRMS** (McDonaldovi kriteriji) | | |
| Zdravljenje | Placebo/natalizumab 300 mg i.v. vsake 4 tedne | | |
| Opazovani dogodek – eno leto | Stopnja recidivov | | |
| Opazovani dogodek –dve leti | Napredovanje po EDSS | | |
| Sekundarni opazovani dogodki | Iz stopnje recidivov izpeljane spremenljivke/iz MRT-izpeljane spremenljivke | | |
| Predmeti | Placebo | Natalizumab | |
| Randomizirano | 315 | 627 | |
| Dopolnjeno 1 leto | 296 | 609 | |
| Dopolnjeni 2 leti | 285 | 589 | |
|  |  |  | |
| Starost v letih, mediana (razpon) | 37 (19-50) | 36 (18-50) | |
| Zgodovina obolelosti za MS v letih, mediana (razpon) | 6,0 (0-33) | 5,0 (0-34) | |
| Čas od diagnoze v letih, mediana (razpon) | 2,0 (0-23) | 2,0 (0-24) | |
| Recidivi v preteklih 12 mesecih,  mediana (razpon) | 1,0 (0-5) | 1,0 (0-12) | |
| Izhodišče na EDSS, mediana (razpon) | 2 (0-6,0) | 2 (0-6,0) | |
|  |  |  | |
| REZULTATI |  |  | |
| Letna stopnja recidivov |  |  | |
| po enem letu (primarni opazovani dogodki) | 0,805 | 0,261 | |
| po dveh letih | 0,733 | 0,235 | |
| eno leto | Razmerje stopnje 0,33 IZ95 % 0,26; 0,41 | | |
| dve leti | Razmerje stopnje 0,32 IZ95 % 0,26; 0,40 | | |
| Brez recidiva |  |  | |
| po enem letu | 53 % | 76 % | |
| po dveh letih | 41 % | 67 % | |
|  |  |  | |
| Prizadetosti |  |  | |
| delež napredovanja1 (potrditev po 12 tednih; primarni izid) | 29 % | 17 % | |
|  | Razmerje nevarnosti 0,58, IZ95 % 0,43; 0,73, p<0,001 | | |
| delež napredovanja1 (potrditev po 24 tednih) | 23 % | 11 % | |
|  | Razmerje nevarnosti 0,46, IZ95 % 0,33; 0,64, p<0,001 | | |
| MRS (0-2 leti) |  |  | |
| mediana % sprememba v obsegu hiperintenzivne lezije T2 (mm3) | +8,8 % | -9,4 %  (p<0,001) | |
| povprečno število novih ali na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2 | 11,0 | 1,9  (p<0,001) | |
| povprečno število hipointenzivnih lezij T1 | 4,6 | 1,1  (p<0,001) | |
| povprečno število lezij, vidnih z gadolinijem | 1,2 | 0,1  (p<0,001) | |
| 1 Napredovanje prizadetosti je bilo definirano s povečanjem na EDSS za vsaj 1,0 točke, od izhodiščne EDSS >=1,0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov, ali s povečanjem na EDSS za vsaj 1,5 točke, od izhodiščne EDSS =0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov. | | | |

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

*Opazovalni program zdravila Tysabri (TOP)*

Vmesna analiza rezultatov (maja 2015) potekajočega opazovalnega programa zdravila Tysabri (TOP - Tysabri Observational Program), multicentrične študije 4. faze z enim krakom (n = 5.770), je pokazala, da so bolniki, ki so prešli z interferona beta (n = 3.255) ali glatiramer acetata (n = 1.384) na zdravilo Tysabri, pokazali dolgotrajno pomembno zmanjšanje letne stopnje recidivov (p< 0,0001). Srednji rezultati EDSS so ostali stabilni 5 let. Skladno z rezultati učinkovitosti, ugotovljenimi pri bolnikih, ki so prešli z interferona beta ali glatiramer acetata na zdravilo Tysabri, so pri bolnikih, ki so prešli s fingolimoda (n = 147) na to zdravilo, opazili pomembno zmanjšanje letne stopnje recidivov (ARR - annualised relapse rate), ki je ostala stabilna 2 leti, srednji rezultati EDSS pa so bili podobni od izhodišča do 2. leta. Pri razlagi teh podatkov moramo upoštevati omejeno velikost vzorca in krajše trajanje izpostavljenosti natalizumabu pri tej podskupini bolnikov.

*Pediatrična populacija*

Opravili so metaanalizo obdobja trženja zdravila, za katero so uporabili podatke 621 pediatričnih bolnikov z MS, zdravljenih z natalizumabom (mediana starost 17 let, razpon je bil od 7 do 18 let, 91 % jih je bilo starih ≥14 let). Znotraj te analize je omejena podskupina bolnikov s podatki, ki so bili na voljo pred zdravljenjem (158 od 621 bolnikov), pokazala zmanjšanje ARR z 1,466 (95-% IZ: 1,337; 1,604) pred zdravljenjem na 0,110 (95-% IZ: 0,094; 0,128).

*Odmerjanje s podaljšanim intervalom*

V vnaprej opredeljeni, retrospektivni analizi bolnikov iz ZDA, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV in ki so bili intravensko zdravljeni z zdravilom Tysabri (program predpisovanja TOUCH), so primerjali tveganje za PML pri bolnikih, zdravljenih z odobrenim intervalom odmerjanja, in bolnikih, zdravljenih s podaljšanim intervalom odmerjanja, kot je bilo ugotovljeno v obdobju zadnjih 18 mesecev izpostavljenosti (PIO - povprečni interval odmerjanja je bil približno 6 tednov). Večina (85 %) bolnikov, ki so prejemali PIO, je pred prehodom na PIO prejemala odobreno odmerjenje ≥ 1 leto. Analiza je pokazala klinično pomembno in statistično značilno zmanjšanje tveganja za PML pri bolnikih, zdravljenih s PIO (razmerje tveganja = 0,06; 95-% IZ razmerja tveganja = od 0,01 do 0,22).

Učinkovitost temelji na bolnikih, ki so prešli na daljše intervale odmerjanja po ≥ 1 letu odobrenega odmerjanja tega zdravila z intravenskim infundiranjem in pri katerih v letu pred prehodom na daljše intervale odmerjanja ni prišlo do recidiva. Trenutno farmakokinetično/farmakodinamično statistično modeliranje in simulacija kažeta, da je tveganje za aktivno multiplo sklerozo pri bolnikih, ki preidejo na daljše intervale odmerjanja, lahko večje pri bolnikih, ki imajo intervale odmerjanja ≥ 7 tednov. Za potrditev teh ugotovitev niso bile opravljene nobene prospektivne klinične študije.

Učinkovitosti natalizumaba, dajanega s PIO, niso dokazali; zato je razmerje med koristmi in tveganji PIO neznano (glejte “*Intravensko dajanje enkrat na šest tednov”*).

*Intravensko dajanje enkrat na šest tednov*

Učinkovitost in varnost so ocenili v prospektivni, randomizirani, intervencijski, kontrolirani, odprti, za ocenjevalce slepi mednarodni študiji 3. faze (NOVA, 101MS329), ki je zajela bolnike z recidivno remitentno MS po McDonaldovih merilih iz leta 2017, ki so vsakih 6 tednov intravensko prejeli natalizumab. Študija je bila zasnovana za ocenjevanje razlike v učinkovitosti med shemama odmerjanja enkrat na šest tednovin enkrat na štiri tedne.

V študiji so randomizirali 499 bolnikov, starih 18 do 60 let, z rezultatom EDSS ≤ 5,5 ob presejanju, ki so prejeli najmanj 1 leto zdravljenja z natalizumabom intravensko enkrat na štiri tedne in so bili klinično stabilni (nobenega recidiva v zadnjih 12 mesecih, nobenih lezij T1, vidnih z gadolinijem (Gd), ob presejanju). V študiji so ocenjevali bolnike, ki so prešli na odmerjanje enkrat na šest tednov po najmanj enem letu intravenskega zdravljenja z odmerjanjem natalizumaba enkrat na štiri tedne, glede na bolnike, ki so nadaljevali z intravenskim zdravljenjem enkrat na štiri tedne.

Izhodiščne demografske podskupine po starosti, spolu, trajanju izpostavitve natalizumabu, državi, telesni masi, statusu anti‑JCV in številu recidivov v letu pred prvim odmerkom, številu recidivov med prejemanjem natalizumaba, številu predhodnih DMT in vrsti predhodnega DMT so bile podobne med zdravljenima skupinama z odmerjanjem enkrat na šest tednov in enkrat na štiri tedne.

| **Preglednica 3. Študija NOVA: glavne značilnosti in rezultati** | | |
| --- | --- | --- |
| Zasnova | Monoterapija; prospektivna, randomizirana, intervencijska, kontrolirana, odprta, za ocenjevalce slepa mednarodna študija faze 3b | |
| Bolniki | RRMS (merila po McDonaldu) | |
| uporabljeno zdravljenje (1. del) | Natalizumab enkrat na štiri tedne  300 mg i.v. | Natalizumab enkrat na šest tednov  300 mg i.v. |
| randomiziranih | 248 | 251 |
| REZULTATI | | |
| Populacija mITTa za 1. del do 72. tedna | 242 | 247 |
| Nove/na novo povečane (N/NP) lezije T2 od izhodišča do 72. tedna  bolniki s številom lezij = 0 | 189 (78,1 %) | 202 (81,8 %) |
| = 1 | 7 (3,6 %) | 5 (2,0 %) |
| = 2 | 1 (0,5 %) | 2 (0,8 %) |
| = 3 | 0 | 0 |
| = 4 | 0 | 0 |
| ≥ 5 | 0 | 2\* (0,8 %) |
| manjkajo | 45 (18,6 %) | 36 (14,6 %) |
| Prilagojeno povprečje N/NP hiperintenzivnih lezij T2 (primarni opazovani dogodek)\*  95‑% IZb,c | 0,05  (0,01; 0,22) | 0,20  (0,07; 0,63) |
|  | p = 0,0755 | |
| Delež bolnikov, pri katerih so se razvile N/NP lezije T2 | 4,1 % | 4,3 % |
| Delež bolnikov, pri katerih so se razvile T1‑hipointenzivne lezije | 0,8 % | 1,2 % |
| Delež bolnikov, pri katerih so se razvile lezije, vidne z Gd | 0,4 % | 0,4 % |
| Prilagojena pogostnost recidivov, preračunana na koledarsko leto | 0,00010 | 0,00013 |
| Delež bolnikov brez recidivov\*\* | 97,6 % | 96,9 % |
| Delež bolnikov brez 24‑tedenskega potrjenega poslabšanja EDSS | 92 % | 90 % |
| a Populacija mITT, v katero so bili vključeni vsi randomizirani udeleženci, ki so prejeli vsaj 1 odmerek v študiji uporabljenega zdravila (natalizumab SID ali natalizumab PIO) in ki so imeli vsaj 1 poizhodiščni rezultat od naslednjih ocen klinične učinkovitosti: ocene učinkovitosti z MRS, recidivi, lestvice EDSS, 9‑HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI.  b Ocenjeno z uporabo negativne binomialne regresije z zdravljenjem kot klasifikacijo in izhodiščno telesno maso (≤ 80 proti > 80 kg), trajanjem izpostavljenosti natalizumabu v izhodišču (≤ 3 proti > 3 leta) in regijo (Severna Amerika, Združeno kraljestvo, Evropa in Izrael ter Avstralija) kot sospremenljivkami.  c Ugotovljene lezije so vključene v analizo ne glede na sočasne dogodke, manjkajoče vrednosti zaradi učinkovitosti ali varnosti (6 bolnikov je prešlo na odmerjanje enkrat na štiri tedne, 1 bolnik na odmerjanju enkrat na šest tednovin 1 bolnik na odmerjanju enkrat na štiri tedne pa sta prenehala z zdravljenjem) pa so pripisane na podlagi najslabših primerov pri bolnikih na zdravljenju ob istem pregledu v isti skupini zdravljenja ali podobno z večkratnim pripisovanjem.  \* Številčno razliko v N/NP lezijah med obema skupinama zdravljenja je povzročilo veliko število lezij, ki so se pojavile pri dveh bolnikih v skupini z odmerjanjem enkrat na šest tednov – pri enem bolniku so se razvile lezije tri mesece po prenehanju zdravljenja, pri drugem bolniku pa je bila v 72. tednu postavljena diagnoza asimptomatske PML.  \*\* Recidivi – klinični recidivi so bili ocenjeni kot definirani z novimi ali recidivnimi nevrološkimi simptomi, ki niso bili povezani z zvišano telesno temperaturo ali infekcijo in so trajali najmanj 24 ur. | | |

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Ugotovljena srednja najvišja koncentracija v serumu pri bolnikih z MS po ponavljajočem intravenskem dajanju 300 mg odmerka natalizumaba je bila 110 ± 52 μg/ml. Srednja povprečna najnižja koncentracija natalizumaba pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja se je v obdobju dajanja pri odmerjanju enkrat na štiri tedne gibala od 23 μg/ml do 29 μg/ml. Povprečne najnižje koncentracije pred naslednjim odmerkom so bile pri shemi odmerjanja enkrat na šest tednov vedno približno 60 do 70 % nižje kot pri shemi odmerjanja enkrat na štiri tedne. Predvideni čas do stanja dinamičnega ravnovesja je bil približno 24 tednov. Analiza populacijske farmakokinetike zajema 12 študij in 1.781 preiskovancev, ki so prejemali odmerke od 1 do 6 mg/kg in stalne odmerke 150/300 mg.

Porazdelitev

Mediana volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 5,96l (5,59-6,38 l, 95‑% interval zaupanja).

Izločanje

Populacijska mediana ocene linearnega očistka je bila 6,08 ml/h (5,75–6,33 ml/h, 95-odstotni interval zaupanja) in ocenjena mediana razpolovnega časa je bila 28,2 dneva. Interval 95. percentila končnega razpolovnega časa je znašal med 11,6 in 46,2 dneva.

Populacijska analiza, ki se je izvajala na vzorcih 1.781 bolnikov, je raziskala učinke izbranih sospremenljivk, vključno s telesno maso, starostjo, spolom, prisotnostjo proti-natalizumabnih protiteles in pripravkov na farmakokinetiko. Ugotovili so, da na izločevanje natalizumaba vplivajo le telesna masa, prisotnost proti‑natalizumabnih protiteles in pripravek, uporabljen v študijah 2. faze. Očistek natalizumaba se je s telesno maso povečal manj kot sorazmerno, pri čemer je sprememba telesne mase ± 43 % povzročila –33-% do 30-% spremembo očistka. Prisotnost obstojnih proti-natalizumabnih protiteles je povečala očistek natalizumaba za približno 2,45-krat, kar je v skladu z zmanjšanjem serumskih koncentracij natalizumaba, ugotovljenih pri bolnikih z obstojnimi pozitivnimi protitelesi.

Posebne populacije

*Pediatrična populacija*

Farmakokinetike natalizumaba pri otrocih, obolelih za MS, niso ugotavljali.

*Ledvična okvara*

Farmakokinetike natalizumaba pri bolnikih z ledvično insuficienco niso raziskovali.

*Jetrna okvara*

Farmakokinetike natalizumaba pri bolnikih z jetrno insuficienco niso raziskovali.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

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

Klastogeni ali mutageni učinek natalizumaba pri Amesovem preskusu ali v metodi človeške kromosomske aberacije ni bil ugotovljen. Natalizumab ni kazal učinkov v metodi *in vitro* α4-integrin-pozitivne proliferacije ali citotoksičnosti tumorske linije.

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

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

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

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev klorid

polisorbat 80 (E 433)

voda za injekcije

**6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila Tysabri 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

**6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta viala

4 leta

Razredčena raztopina

Kemijsko in fizikalno stabilnost razredčene raztopine so dokazali za 72 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in pri temperaturi do 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča se priporoča, da z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje razredčeno raztopino takoj uporabite. Razredčeno raztopino, ki je ne porabite takoj, morate shraniti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in infundirati v roku 24 ur po razredčitvi. Za shranjevanje med uporabo in pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

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

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

15 ml koncentrat v viali (steklo vrste I) s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim zapiralom z dvižno zaporko.

Pakiranje z eno vialo na škatlo.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Navodila za uporabo:

* Pred razredčitvijo in dajanjem preverite, ali so v viali delci. Če opazite delce in/ali če raztopina v viali ni brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna, viale ne smete uporabiti.
* Pri pripravi raztopine za intravensko infundiranje uporabite aseptično tehniko. Z viale odstranite dvižno zaporko. Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi središče gumijastega zamaška in izvlecite 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
* 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje dodajte 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje. Raztopino nežno obračajte, da se povsem premeša. Ne stresajte.
* To zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili ali topili.
* Pred dajanjem vizualno preverite razredčeno raztopino glede delcev ali obarvanja. Obarvane raztopine ali raztopine, v kateri so delci, ne smete uporabiti.
* Raztopino uporabite takoj, ko je mogoče in najpozneje 24 ur po razredčitvi. Raztopina, ki se hrani pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (ne zamrzujte), se mora pred infundiranjem segreti na sobno temperaturo.
* Razporejeno na 1 uro infundirajte približno 2 ml razredčene raztopine na minuto.
* Po končanem infundiranju sperite intravensko linijo z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.
* Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.
* Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemska

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

EU/1/06/346/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27. junij 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 18. april 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

1. IME ZDRAVILA

Tysabri 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml vsebuje 150 mg natalizumaba.

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti‑α4‑integrin protitelo, proizvedeno na celični liniji miši in podgan z uporabo tehnologije rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje (injekcija)

Brezbarvna do rahlo rumenkasta, rahlo opalescentna do opalescentna raztopina.

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Tysabri je indicirano kot terapija, ki spreminja potek bolezni pri odraslih z zelo aktivno recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS - relapsing remitting multiple sclerosis), za sledeči skupini bolnikov:

* bolniki z zelo aktivno boleznijo, kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z vsaj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMT - disease modifying therapy) (za izjeme in podatke o vmesnih obdobjih brez zdravljenja glejte poglavji 4.4 in 5.1);

ali

* bolniki s hitro razvijajočo se hudo RRMS, ki se kaže z 2 ali več recidivi prizadetosti v enem letu ter z 1 ali več lezijami, vidnimi z gadolinijem pri slikanju možganov z magnetno resonanco (MRS) ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim MRS.

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uvesti in neprestano nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju nevroloških bolezni, v centrih s pravočasnim dostopom do MRS. Bolnika je treba spremljati glede zgodnjih znakov in simptomov progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Bolnikom, ki se zdravijo s tem zdravilom, je treba dati opozorilno kartico za bolnika in jih informirati o tveganjih v zvezi z zdravilom (glejte tudi Navodilo za uporabo).

Če zdravilo daje zdravstveni delavec izven kliničnega okolja, bolnik sam ali skrbnik (glejte spodaj), je treba priskrbeti Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila (glejte poglavje 4.4 smernice za usposabljanje).

Po 2 letih zdravljenja je treba bolnike ponovno informirati o tveganjih, posebej še o povečanem tveganju PML, skupaj z njihovimi skrbniki pa jih je treba tudi poučiti o zgodnjih znakih in simptomih PML.

Na voljo morajo biti viri za upravljanje s preobčutljivostnimi reakcijami in dostop do MRS. Obstajajo omejeni podatki o subkutani formulaciji v populaciji bolnikov, ki predhodno še niso prejemali Tysabri (glejte poglavje 4.4).

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

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za subkutano dajanje je 300 mg vsake 4 tedne. Ker vsebuje vsaka napolnjena injekcijska brizga 150 mg natalizumaba, je treba dati dve napolnjeni injekcijski brizgi.

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

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

*Ponovna uporaba*

Učinkovitost ponovne uporabe ni bila ugotovljena (napotke v zvezi z varnostjo najdete v poglavju 4.4).

Prehod na drug način uporabe zdravila je treba izvesti 4 tedne po predhodnem odmerku.

Posebne populacije

*Starejši bolniki*

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

*Bolniki z okvaro ledvic in jeter*

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

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

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Zdravilo Tysabri 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je izključno za podkožno (s.c.) injiciranje. Ni namenjeno za intravensko (i.v.) infundiranje.

Dati je treba dve napolnjeni injekcijski brizgi (skupni odmerek 300 mg), eno za drugo brez večjega razmika. Drugo injekcijo je treba dati najkasneje 30 minut po prvi injekciji.

Mesta za subkutano injiciranje so stegno, trebuh (vsaj 6 cm stran od popka) ali hrbtni del nadlakti (slednje le v primeru injiciranja s strani zdravstvenega delavca ali skrbnika). Injekcije se ne sme dati na predelu telesa, kjer je koža razdražena, pordela, podpluta, okužena ali kakor koli zabrazgotinjena. Pri izvleku injekcijske brizge iz mesta injiciranja morate bat izpustiti, iglo pa vleči naravnost ven. Če bat spustite, bo iglo pokril ščitnik igle. Druga injekcija mora biti od prvega mesta injiciranja oddaljena več kot 3 cm (glejte navodila za dajanje na koncu navodila za uporabo).

Bolnike, ki niso še nikoli prejeli natalizumaba, je treba pri prvih šestih odmerkih natalizumaba opazovati med injiciranjem in še eno uro po njem glede znakov in simptomov reakcij na injiciranje, vključno s preobčutljivostjo. Pri bolnikih, ki trenutno prejemajo natalizumab in so že prejeli najmanj šest odmerkov, ne glede na pot dajanja natalizumaba pri prvih šestih odmerkih, je mogoče 1‑urni čas opazovanja po injiciranju pri poznejših subkutanih injekcijah skrajšati ali opustiti v skladu s klinično presojo, če bolniki niso imeli nobenih reakcij na injiciranje/infundiranje.

*Dajanje zdravila izven kliničnega okolja*

Pri bolnikih, ki so predhodno dobro prenašali vsaj šest odmerkov natalizumaba, tj. niso imeli preobčutljivostnih reakcij, je mogoče razmisliti o injekcijah natalizumaba, ki jih zdravstveni delavec daje izven kliničnega okolja (npr. na domu). Odločitev, ali naj bolnik prejema injekcije izven kliničnega okolja, je treba sprejeti po oceni in priporočilu zdravnika specialista. Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na zgodnje znake in simptome PML (glejte poglavje 4.4 za več informacij o PML in smernice za usposabljanje).

*Samoaplikacija zdravila ali dajanje zdravila s strani skrbnika*

Samoaplikacija zdravila ali dajanje zdravila s strani skrbnika lahko pride v poštev pri bolnikih, ki so predhodno dobro prenašali vsaj šest odmerkov natalizumaba, tj. pri katerih se niso pojavile preobčutljivostne reakcije. Odločitev naj bo sprejeta po oceni in priporočilu specializiranega zdravnika.

Bolniki ali skrbniki morajo pod nadzorom zdravstvenega delavca dati vsaj dva odmerka po subkutani poti (vsak po dve injekciji). Treba jim je naročiti, da pred vsakim odmerkom preberejo opozorilno kartico za bolnika in pregledajo Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila. Bolnikom ali skrbnikom je treba naročiti, naj bodo vedno pozorni na zgodnje znake in simptome PML (glejte poglavje 4.4 za več informacij o PML in smernice za usposabljanje), ter da naj v primeru pojava preobčutljivostne reakcije takoj prenehajo z dajanjem in poiščejo zdravniško pomoč.

Po prekinitvi zdravljenja za 3 mesece ali več se mora naslednjih šest odmerkov dati pod nadzorom zdravstvenega delavca zaradi možnosti preobčutljivostne reakcije.

**4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

Bolniki, pri katerih je povečano tveganje oportunističnih okužb, vključno z bolniki z oslabljenim imunskim sistemom (vključno s tistimi, ki trenutno prejemajo terapijo za zaviranje imunskega odziva ali tisti z oslabljenim imunskim sistemom zaradi predhodnega zdravljenja) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Kombinacija z drugimi DMT.

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

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

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

Naslednji dejavniki tveganja so povezani z večjim tveganjem za PML:

* Prisotnost protiteles proti JCV.
* Trajanje zdravljenja, zlasti daljše kot 2 leti. Po 2 letih je treba vse bolnike ponovno obvestiti o tveganju za PML s tem zdravilom.
* Uporaba imunosupresivov pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom.

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

Pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, pozitivnih na protitelesa proti JCV, ki pred tem niso prejemali imunosupresivov, je raven odziva na protitelesa proti JCV (indeks) povezana z ravnijo tveganja za PML.

Pri bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV, se predvideva, da je podaljšan interval odmerjanja natalizumaba (povprečni interval odmerjanja je bil približno 6 tednov) povezan s klinično pomembnim in statistično značilnim nižjim tveganjem za PML v primerjavi z odobrenim odmerjanjem. V primeru uporabe podaljšanega intervala odmerjanja je potrebna previdnost, saj učinkovitost podaljšanega intervala odmerjanja ni bila ugotovljena, razmerje med koristmi in tveganji pa je trenutno neznano (glejte poglavje 5.1). Zmanjšanje tveganja za PML temelji na podatkih o intravenskem načinu odmerjanja. Klinični podatki o varnosti ali učinkovitosti tega razširjenega intervala odmerjanja pri subkutanem načinu uporabe niso na voljo. Za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Bolniki, pri katerih je tveganje veliko, smejo to zdravljenje nadaljevati le, če so koristi večje od tveganj. Za oceno tveganja za PML pri različnih podskupinah bolnikov glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Testiranje za protitelesa proti JCV

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

Za postavitev diagnoze PML ne uporabljajte testa protiteles proti JCV (ELISA). Uporaba plazmafereze/zamenjave plazme (PLEX) ali intravenskega imunoglobulina (IVIg) lahko vpliva na smiselno razlago testov za serumska protitelesa proti JCV. Bolnikov ne testirajte za serumska protitelesa proti JCV prej kot 2 tedna po PLEX zaradi odstranitve protiteles iz seruma ali prej kot 6 mesecev po IVIg (t.j. 6 mesecev = 5x razpolovni čas imunoglobulinov).

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

Pregled z MRS za PML

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

* bolnike, ki imajo vse tri dejavnike tveganja za PML (tj. so pozitivni na protitelesa proti JCV **in** so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti **in** so pred tem prejemali imunosupresive),

ali

* bolnike z visokim indeksom protiteles proti JCV, ki so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti in se pred tem niso zdravili z imunosupresivi.

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

Študij za oceno učinkovitosti in varnosti tega zdravila pri prehajanju bolnikov z DMT z imunosupresivnim učinkom niso opravili. Ni znano, ali je pri bolnikih, ki prehajajo s teh zdravljenj na to zdravilo, tveganje za PML povečano, zato je treba te bolnike pogosteje spremljati (tj. podobno kot bolnike, ki prehajajo z imunosupresivov na to zdravilo).

Pri diferencialni diagnozi je treba na PML pomisliti pri vseh bolnikih z MS, ki jemljejo natalizumab in pri katerih so prisotni nevrološki simptomi in/ali nove lezije na možganih na MRS. Poročali so o primerih asimptomatske PML na podlagi MRS in pozitivne DNK za JCV v cerebrospinalni tekočini.

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

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

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

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

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

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

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

Na osnovi retrospektivne analize bolnikov, zdravljenih z natalizumabom po pridobitvi dovoljenja za promet, v obdobju dvoletnega preživetja po diagnozi PML ni bilo opaziti nobenih razlik med bolniki, ki so se zdravili s PLEX, in tistimi, ki tega zdravljenja niso prejeli. Za druge ugotovitve v zvezi z obvladovanjem PML glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

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

IRIS se pojavi pri skoraj vseh bolnikih s PML, zdravljenih s tem zdravilom, po prekinitvi ali odstranitvi zdravila. Menijo, da je IRIS posledica imunske obnove pri bolnikih s PML, ki lahko privede do resnih nevroloških zapletov in celo smrti. Treba je uvesti nadzor za razvoj IRIS ter ustrezno zdravljenje s tem povezane vnetne reakcije v času okrevanja od PML (za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni).

Okužbe, vključno z drugimi oportunističnimi okužbami

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

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

Akutna nekroza mrežnice (ARN - acute retinal necrosis) je redka fulminantna virusna okužba mrežnice, ki jo povzroči skupina virusov herpesa (npr. varicella zoster). ARN so ugotavljali pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, in lahko povzroči slepoto. Bolnike, ki pridejo na pregled z očesnimi simptomi, kot so zmanjšana ostrina vida, rdečina in bolečine v očesu, je treba napotiti na retinalni presejalni pregled za ARN. Po postavitvi klinične diagnoze ARN je pri teh bolnikih treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom.

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

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

Smernice za usposabljanje

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

Zdravnik se mora o koristih in tveganjih zdravljenja z natalizumabom posvetovati z bolnikom in bolniku izročiti opozorilno kartico za bolnika. Bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru razvoja kakršne koli okužbe svojega zdravnika obvestiti, da se zdravijo s tem zdravilom.

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

Zdravstveni delavci, ki dajejo subkutano injekcijo natalizumaba izven kliničnega okolja, na primer na domu, morajo za vsakega bolnika pred vsakim dajanjem pregledati Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila izven kliničnega okolja. V primeru, da si bolnik zdravilo daje sam ali mu ga dajeskrbnik ju je treba poučiti, da pred vsakim odmerkom pregledata Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila.

Preobčutljivost

S tem zdravilom so povezane preobčutljivostne reakcije na intravensko infundiranje, vključno z resnimi sistemskimi reakcijami (glejte poglavje 4.8).

Te reakcije so se običajno pojavile eno uro po dajanju. Reakcije so se običajno pojavile med infundiranjem ali do 1 uro po zaključenem infundiranju. Tveganje preobčutljivosti je bilo največje pri zgodnjih infuzijah in pri bolnikih, ki so bili po kratkotrajni začetni izpostavljenosti (po eni ali dveh infuzijah) in daljšem obdobju (3 mesece ali več) brez zdravljenja ponovno izpostavljeni temu zdravilu. Kljub temu je treba tveganje preobčutljivostnih reakcij upoštevati pri vsakem dajanju.

Bolnike je treba med subkutanim injiciranjem in še 1 uro po njem opazovati glede znakov in simptomov reakcij na injiciranje, vključno s preobčutljivostjo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Na voljo morajo biti viri za upravljanje s preobčutljivostnimi reakcijami. V primeru, da si bolnik zdravilo daje sam ali mu ga dajeskrbnik ju je treba seznaniti z znaki in simptomi preobčutljivostnih reakcij. Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba bolnikom ali skrbnikom svetovati, da takoj prenehajo z dajanjem zdravila in poiščejo zdravniško pomoč.

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

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

Obstajajo omejeni podatki o subkutani formulaciji v populaciji bolnikov, ki predhodno še niso prejemali Tysabri (glejte poglavje 5.1).

Sočasno zdravljenje z imunosupresivi

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

V kliničnih preskušanjih 3. faze MS z natalizumabom v obliki intravenskega infundiranja ni bila ugotovljena povečana stopnja okužb pri sočasnem zdravljenju recidivov s kratkoročnim dajanjem kortikosteroidov. Kratkoročno dajanje kortikosteroidov se lahko uporablja v kombinaciji s tem zdravilom.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi terapijami

Pri bolnikih, ki so v preteklosti jemali imunosupresive, je tveganje za PML večje.

Študij za oceno učinkovitosti in varnosti tega zdravila pri prehajanju bolnikov z DMT z imunosupresivnim učinkom niso opravili. Ni znano, ali je pri bolnikih, ki prehajajo s teh zdravljenj na to zdravilo, tveganje za PML povečano, zato je treba te bolnike pogosteje spremljati (tj. podobno kot bolnike, ki prehajajo z imunosupresivov na to zdravilo, glejte Pregled z MRS za PML).

Pri bolnikih, ki so predhodno prejemali imunosupresive, je treba biti previden in zagotoviti dovolj časa za ponovno vzpostavitev funkcije imunskega sistema. Zdravnik mora oceniti vsak posamični primer, da ugotovi znake poslabšanja imunske odzivnosti, preden se začne zdravljenje (glejte poglavje 4.3).

Pri prehajanju bolnikov z druge DMT na to zdravilo je treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja drugega zdravljenja, da se izognemo aditivnemu imunskemu učinku, hkrati pa kar najbolj zmanjšamo tveganje za reaktivacijo bolezni. Pred uvedbo tega zdravljenja je priporočljivo narediti kompletno krvno sliko (vključno z limfociti), da zagotovimo, da so imunski učinki predhodnega zdravljenja (npr. citopenija) izzveneli.

Bolniki lahko direktno preidejo z interferona beta ali glatiramer acetata na natalizumab, če ne kažejo znakov pomembnih bolezenskih sprememb, povezanih z zdravljenjem, npr. nevtropenije in limfopenije.

Pri prehajanju z dimetilfumarata mora vmesno obdobje brez zdravljenja zadostovati, da se število limfocitov popravi, preden se začne zdravljenje.

Po ukinitvi fingolimoda se število limfocitov postopoma vrne v normalno območje v 1 do 2 mesecih po prekinitvi zdravljenja. Vmesno obdobje brez zdravljenja mora zadostovati, da se število limfocitov popravi, preden se začne zdravljenje.

Teriflunomid se počasi izloča iz plazme. Brez pospešenega postopka izločanja lahko očistek teriflunomida iz plazme traja od več mesecev do 2 leti. Priporočljiva je uporaba pospešenega postopka izločanja, opredeljenega v povzetku glavnih značilnosti zdravila za teriflunomid, ali pa vmesno obdobje brez zdravljenja ne sme biti krajše od 3,5 meseca. Pri prehajanju bolnikov s teriflunomida na to zdravilo je potrebna previdnost glede možnih sočasnih imunskih učinkov.

Alemtuzumab ima močne dolgotrajne imunosupresivne učinke. Ker dejansko trajanje teh učinkov ni znano, po alemtuzumabu ni priporočljivo začeti zdravljenja s tem zdravilom, razen če koristi očitno odtehtajo tveganja za posameznega bolnika.

Imunogenost

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

Ker za bolnike, ki so bili izpostavljeni začetnemu kratkotrajnemu odmerjanju tega zdravila, nato pa so za dalj časa prekinili zdravljenje, obstaja višje tveganje za razvoj protiteles proti natalizumabu in/ali preobčutljivostnih reakcij po ponovnem odmerjanju zdravila, je pri njih treba oceniti prisotnost protiteles in če potrditveni test po vsaj šestih tednih pokaže njihovo prisotnost, se bolnika ne sme več zdraviti z natalizumabom (glejte poglavje 5.1).

Težave z jetri

V obdobju trženja zdravila so poročali o spontanih hudih neželenih reakcijah okvare jeter (glejte poglavje 4.8). Do okvare jeter lahko pride kadar koli med zdravljenjem, tudi po prvem odmerku. V nekaterih primerih so se težave pojavile pri ponovnem zdravljenju. Pri nekaterih bolnikih, katerih testi so v preteklosti pokazali nepravilnosti v delovanju jeter, so se vrednosti med zdravljenjem še poslabšale. Zato je med zdravljenjem bolnikov potrebna pozornost glede možnega poslabšanja delovanja jeter. Bolnike je treba poučiti, da morajo takoj obvestiti svojega zdravnika, če se pojavijo znaki, ki kažejo na okvaro jeter, kot sta zlatenica ali bruhanje. V primeru hujših okvar jeter je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti.

Trombocitopenija

Ob uporabi natalizumaba so poročali o trombocitopeniji, vključno z imunsko trombocitopenično purpuro (ITP). Zapozneli diagnoza in zdravljenje trombocitopenije lahko privedeta do resnih in življenjsko nevarnih posledic. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če se jim pojavijo znaki nenavadne ali dolgotrajne krvavitve, petehije ali spontane podplutbe. Če je ugotovljena trombocitopenija, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natalizumabom.

Prenehanje zdravljenja

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

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek (300 mg natalizumab), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Natalizumab je kontraindiciran v kombinaciji z drugimi DMT (glejte poglavje 4.3).

Imunizacija

V randomizirani, odprti študiji s 60 bolniki z recidivno remitentno multiplo sklerozo ni bilo značilne razlike v humoralnem imunskem odzivu na cepljenje s tetanusnim toksoidom (recall antigen), opazili pa so le nekoliko upočasnjen in zmanjšan humoralni imunski odziv na neoantigen (hemocianin iz školjke) pri bolnikih, ki so se 6 mesecev zdravili s tem zdravilom v primerjavi z nezdravljeno kontrolno skupino. Živih cepiv niso preučevali.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

Ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij o zdravljenju nosečnic z natalizumabom.

V obdobju trženja zdravila so poročali o trombocitopeniji in anemiji pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene natalizumabu. Zato se pri novorojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene natalizumabu, priporoča spremljanje trombocitov, hemoglobina in hematokrita.

To zdravilo se lahko med nosečnostjo uporablja samo v nujnih primerih. Če ženska zanosi med jemanjem natalizumaba, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natalizumabom.

Dojenje

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

Plodnost

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

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Tysabri ima blage učinke na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju natalizumaba se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil, ki so ga opazili pri subkutanem dajanju natalizumaba, je bil skladen z znanim varnostnim profilom intravensko dajanega natalizumaba, razen bolečine na mestu injiciranja. Splošna pogostnost bolečine na mestu injiciranja je bila pogosta s 4 % (3/71) za preiskovance, ki so prejemali natalizumab 300 mg, vsake 4 tedne, v obliki subkutanega dajanja.

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

V kliničnih preskušanjih pri 6786 bolnikih, zdravljenih z natalizumabom (intravensko infundiranje in subkutano injiciranje), so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z dajanjem natalizumaba, glavobol (32 %), nazofaringitis (27 %), utrujenost (23 %), okužba sečil (16 %), navzea (15 %), artralgija (14 %) in omotica (11 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih študij, študij varnosti v obdobju trženja in spontanih poročil, so predstavljeni spodaj v Preglednici 1. Navedeni so kot organski sistemi z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1:** **Neželeni učinki**

| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost neželenih učinkov | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *zelo pogosti* | *pogosti* | *občasni* | *redki* | *neznana pogostnost* |
| *Infekcijske in parazitske bolezni* | nazofaringitis,  okužba sečil | okužba s herpesom | progresivna multifokalna levkoencefalopatija | oftalmični herpes | herpetični meningoencefalitis,  nevropatija zrnastih celic zaradi virusa JC,  nekrotizirajoča herpetična retinopatija |
| *Bolezni krvi in limfatičnega sistema* |  | anemija | trombocitopenija, imunska trombocitopenična purpura (ITP), eozinofilija | hemolitična anemija,  nukleirane rdeče krvničke |  |
| *Bolezni imunskega sistema* |  | preobčutljivost | anafilaktična reakcija,  vnetni sindrom imunske obnove |  |  |
| *Bolezni živčevja* | omotica  glavobol |  |  |  |  |
| *Žilne bolezni* |  | zardevanje |  |  |  |
| *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora* |  | dispneja |  |  |  |
| *Bolezni prebavil* | navzea | bruhanje |  |  |  |
| *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov* |  |  |  | hiperbilirubinemija | poškodba jeter |
| *Bolezni kože in podkožja* |  | pruritus,  izpuščaj,  urtikarija |  | angioedem |  |
| *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:* | artralgija |  |  |  |  |
| *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije* | utrujenost | pireksija,  mrzlica,  reakcije na mestu infundiranja,  reakcije na mestu injiciranja | edem obraza |  |  |
| *Preiskave* |  | zvišani jetrni encimi,  prisotnost protiteles, specifičnih za zdravilo |  |  |  |
| *Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih* | reakcije, povezane z infundiranjem |  |  |  |  |

Opis izbranih neželenih učinkov

*Preobčutljivostne reakcije*

Preobčutljivostne reakcije so se običajno pojavile v eni uri po zaključku subkutanega injiciranja. Število bolnikov, analiziranih v študijah DELIVER in REFINE, je bilo majhno (glejte poglavje 5.1).

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

*Imunogenost*

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS, ki so natalizumab prejemali intravensko, so bila pri 10 % bolnikov odkrita protitelesa proti natalizumabu. Pri približno 6 % bolnikov so se razvila obstojna proti-natalizumabna protitelesa (en pozitivni test, potrjen pri ponovnem testiranju vsaj 6 tednov kasneje). Protitelesa so bila odkrita v le enem primeru od dodatnih 4 % bolnikov. Obstojna protitelesa so povezana z občutno slabšim učinkom natalizumaba in povečano incidenco preobčutljivostnih reakcij. Dodatne reakcije zaradi infuzije, povezane z obstojnimi protitelesi, vključujejo rigor, slabost, bruhanje in vročinske valove (glejte poglavje 4.4). V 32‑tedenski študiji DELIVER pri bolnikih z MS brez predhodne izpostavljenosti natalizumabu so se obstojna protitelesa proti natalizumabu razvila pri 1 preiskovancu (4 %) od 26 preiskovancev, ki so natalizumab prejemali subkutano. Pri nadaljnjih 5 preiskovancih so protitelesa odkrili le v enem primeru (19 %). V 60‑tedenski študiji REFINE pri bolnikih z MS ni imel noben preiskovanec (136 preiskovancev), ki so prešli z intravenskega dajanja natalizumaba na subkutano dajanje, v času študije zaznavnih ADA (glejte poglavje 5.1).

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

*Okužbe, vključno s PML in oportunističnimi okužbami*

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

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

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejemali to zdravilo, opazili redke primere ARN. Nekateri primeri so se pojavili pri bolnikih z okužbami osrednjega živčnega sistema s herpesom (npr. herpetični meningitis in encefalitis). Resni primeri ARN, bodisi na enem bodisi na obeh očesih, so pri nekaterih bolnikih povzročili slepoto. Zdravljenje, o katerem so poročali pri teh primerih, je vključevalo protivirusno zdravljenje in v nekaterih primerih operacijo (glejte poglavje 4.4).

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

*Težave z jetri*

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

*Anemija in hemolitična anemija*

V opazovalnih študijah v obdobju trženja natalizumaba so pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, poročali o redkih, resnih primerih anemije in hemolitične anemije.

*Malignosti*

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

*Učinki na laboratorijske teste*

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS je bilo zdravljenje z natalizumabom povezano s povišanim obtokom limfocitov, monocitov, eozinofilcev, bazofilcev in eritrocitov z jedrom. Povišano število nevtrofilcev ni bilo opaženo. Povišanje limfocitov, monocitov, eozinofilcev in bazofilcev od izhodišča je bilo 35 % do 140 % za posamezne tipe celic, toda povprečno število celic je pri intravenoznem infundiranju ostalo v normalnem razponu. Med zdravljenjem s tem zdravilom je bilo opaženo majhno zmanjšanje hemoglobina (povprečno zmanjšanje 0,6 g/dl), hematokrita (povprečno zmanjšanje 2 %) in števila eritrocitov (povprečno zmanjšanje 0,1 x 106/l). Vse spremenjene vrednosti hematoloških spremenljivk so se vrnile na raven pred zdravljenjem, običajno 16 tednov po zadnjem odmerku zdravila. Spremembe niso bile povezane s kliničnimi simptomi. Iz izkušenj v obdobju trženja so tudi poročali o eozinofiliji (število eozinofilcev >1.500/mm3) brez kliničnih simptomov. V primerih, ko so zdravljenje prekinili, so se zvišane ravni eozinofilcev vrnile na normalno raven.

*Trombocitopenija*

V obdobju trženja so poročali o trombocitopeniji in imunski trombocitopenični purpuri (ITP) s pogostnostjo „občasni“.

Pediatrična populacija

Pri 621 pediatričnih bolnikih z MS, vključenih v metaanalizo, so ocenjevali resne neželene učinke (glejte tudi poglavje 5.1). Upoštevajoč omejitve teh podatkov v tej skupini bolnikov niso ugotovili nobenih novih varnostnih signalov. V metaanalizi so poročali o enem primeru herpetičnega meningitisa. V metaanalizi niso ugotovili nobenega primera PML, vendar so o PML poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, v obdobju trženja zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Varnost odmerkov, večjih od 300 mg, ni bila ustrezno ocenjena. Najvišja količina natalizumaba, ki jo je mogoče varno uporabiti, ni bila ugotovljena.

Za preveliko odmerjanje natalizumaba ni znanega antidota. Zdravljenje je sestavljeno iz ukinitve zdravila in po potrebi podpornega zdravljenja.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L04AG03.

Farmakodinamični učinki

Natalizumab je selektivni zaviralec adhezijskih molekul in se veže na podenoto α4 humanega integrina, ki se v močno izraženem številu nahaja na površini vseh levkocitov razen nevtrofilcev. Natalizumab se veže zlasti na α4β1 integrin in onemogoči interakcijo s sorodnim receptorjem, adhezijsko molekulo-1 na žilnih celicah (VCAM‑1) ter ligandi osteopontinom in fibronektinom oz. njegovo alternativno spojeno domeno t.i. spojnim segmentom-1 (CS-1). Natalizumab onemogoči interakcijo integrina α4β7 z mukozno adresinsko celično adhezijsko molekulo-1 (MadCAM‑1). Prekinitev teh molekularnih interakcij preprečuje transmigracijo mononuklearnih levkocitov skozi endotelij do vnetega parenhimskega tkiva. Nadaljnji mehanizem delovanja natalizumaba je lahko zaviranje tekoče vnetne reakcije v obolelem tkivu s preprečevanjem interakcije levkocitov z izraženimi α4 integrini, z njihovimi ligandi v ekstracelularnem prostoru in na parenhimskih celicah. Natalizumab lahko kot tak zavira vnetje na mestu bolezni in preprečuje nadaljnjo migracijo imunskih celic k vnetemu tkivu.

Predvideva se, da se lezije pri MS pojavljajo, ko aktivirani T‑limfociti prodrejo skozi hematocefalno bariero (BBB). Proces migracije levkocitov skozi BBB vključuje interakcijo med adhezijskimi molekulami na vnetnih celicah in endotelijskimi celicami žilne stene. Interakcija med α4β1 in njegovimi tarčami je pomembna komponenta patološkega vnetja v možganih, zato prekinitev te interakcije zmanjša vnetje. V normalnih pogojih molekule VCAM‑1 niso izražene v možganskem parenhimu. Vendar pa se lahko v prisotnosti provnetnih citokinov poveča število VCAM‑1 molekul na endotelijskih celicah, morda pa tudi na celicah glie blizu vnetnih žarišč. V okviru vnetja osrednjega živčnega sistema pri MS je interakcija α4β1 z VCAM‑1, CS‑1 in osteopontinom posrednik čvrste adhezije in transmigracije levkocitov v možganski parenhim in lahko ohranja vnetno kaskado v tkivu osrednjega živčnega sistema. Blokada molekulske interakcije α4β1 s tarčnimi strukturami zmanjšuje vnetno aktivnost v možganih pri MS in preprečuje nadaljnje vključevanje imunskih celic v vnetno tkivo, kar zmanjšuje nastajanje ali povečevanje lezij zaradi MS.

EC50 vezave natalizumaba na α4β1 integrin je ocenjena na 2,04 mg/l na podlagi populacijskega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega modela. Razlik v vezavi α4β1 integrina po subkutanem ali intravenskem dajanju natalizumaba 300 mg vsake 4 tedne ni bilo. Povprečna PD (saturacija alfa‑4 na mononuklearnih limfocitnih celicah) je bila pri intravenskih shemah enkrat na šest tednovin enkrat na štiri tedne podobna, z razliko v srednjem odstotnem deležu saturacije alfa‑4 v razponu od 9 do 16 %.

Klinična učinkovitost

Ker sta si farmakokinetika in farmakodinamika intravenskega in subkutanega dajanja podobni, so podani podatki o učinkovitosti za intravensko infundiranje, kakor tudi za bolnike, ki so prejemali subkutano injiciranje.

*Klinična študija AFFIRM*

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

Značilnosti in rezultati študije so predstavljeni v preglednici 2.

| **Preglednica 2** **Študija AFFIRM: glavne značilnosti in rezultati** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
| Zasnova | Monoterapija; randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano, vzporedno, 120-tedensko preskušanje | | |
| Preizkušanci | Bolniki z **RRMS** (McDonaldovi kriteriji) | | |
| Zdravljenje | Placebo/natalizumab 300 mg i.v. vsake 4 tedne | | |
| Opazovani dogodek – eno leto | Stopnja recidivov | | |
| Opazovani dogodek –dve leti | Napredovanje po EDSS | | |
| Sekundarni opazovani dogodki | Iz stopnje recidivov izpeljane spremenljivke/iz MRT-izpeljane spremenljivke | | |
| Predmeti | Placebo | Natalizumab | |
| Randomizirano | 315 | 627 | |
| Dopolnjeno 1 leto | 296 | 609 | |
| Dopolnjeni 2 leti | 285 | 589 | |
|  |  |  | |
| Starost v letih, mediana (razpon) | 37 (19-50) | 36 (18-50) | |
| Zgodovina obolelosti za MS v letih, mediana (razpon) | 6,0 (0-33) | 5,0 (0-34) | |
| Čas od diagnoze v letih, mediana (razpon) | 2,0 (0-23) | 2,0 (0-24) | |
| Recidivi v preteklih 12 mesecih,  mediana (razpon) | 1,0 (0-5) | 1,0 (0-12) | |
| Izhodišče na EDSS, mediana (razpon) | 2 (0-6,0) | 2 (0-6,0) | |
|  |  |  | |
| REZULTATI |  |  | |
| Letna stopnja recidivov |  |  | |
| po enem letu (primarni opazovani dogodki) | 0,805 | 0,261 | |
| po dveh letih | 0,733 | 0,235 | |
| eno leto | Razmerje stopnje 0,33 IZ95 % 0,26; 0,41 | | |
| dve leti | Razmerje stopnje 0,32 IZ95 % 0,26; 0,40 | | |
| Brez recidiva |  |  | |
| po enem letu | 53 % | 76 % | |
| po dveh letih | 41 % | 67 % | |
|  |  |  | |
| Prizadetosti |  |  | |
| delež napredovanja1 (potrditev po 12 tednih; primarni izid) | 29 % | 17 % | |
|  | Razmerje nevarnosti 0,58, IZ95 % 0,43; 0,73, p<0,001 | | |
| delež napredovanja1 (potrditev po 24 tednih) | 23 % | 11 % | |
|  | Razmerje nevarnosti 0,46, IZ95 % 0,33; 0,64, p<0,001 | | |
| MRS (0-2 leti) |  |  | |
| mediana % sprememba v obsegu hiperintenzivne lezije T2 (mm3) | +8,8 % | -9,4 %  (p<0,001) | |
| povprečno število novih ali na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2 | 11,0 | 1,9  (p<0,001) | |
| povprečno število hipointenzivnih lezij T1 | 4,6 | 1,1  (p<0,001) | |
| povprečno število lezij, vidnih z gadolinijem | 1,2 | 0,1  (p<0,001) | |
| 1 Napredovanje prizadetosti je bilo definirano s povečanjem na EDSS za vsaj 1,0 točke, od izhodiščne EDSS >=1,0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov, ali s povečanjem na EDSS za vsaj 1,5 točke, od izhodiščne EDSS =0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov. | | | |

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

*Opazovalni program zdravila Tysabri (TOP)*

Vmesna analiza rezultatov (maja 2015) potekajočega opazovalnega programa zdravila Tysabri (TOP - Tysabri Observational Program), multicentrične študije 4. faze z enim krakom (n = 5.770), je pokazala, da so bolniki, ki so prešli z interferona beta (n = 3.255) ali glatiramer acetata (n = 1.384) na zdravilo Tysabri, pokazali dolgotrajno pomembno zmanjšanje letne stopnje recidivov (p< 0,0001). Srednji rezultati EDSS so ostali stabilni 5 let. Skladno z rezultati učinkovitosti, ugotovljenimi pri bolnikih, ki so prešli z interferona beta ali glatiramer acetata na zdravilo Tysabri, so pri bolnikih, ki so prešli s fingolimoda (n = 147) na to zdravilo, opazili pomembno zmanjšanje letne stopnje recidivov (ARR - annualised relapse rate), ki je ostala stabilna 2 leti, srednji rezultati EDSS pa so bili podobni od izhodišča do 2. leta. Pri razlagi teh podatkov moramo upoštevati omejeno velikost vzorca in krajše trajanje izpostavljenosti natalizumabu pri tej podskupini bolnikov.

*Pediatrična populacija*

Opravili so metaanalizo obdobja trženja zdravila, za katero so uporabili podatke 621 pediatričnih bolnikov z MS, zdravljenih z natalizumabom (mediana starost 17 let, razpon je bil od 7 do 18 let, 91 % jih je bilo starih ≥14 let). Znotraj te analize je omejena podskupina bolnikov s podatki, ki so bili na voljo pred zdravljenjem (158 od 621 bolnikov), pokazala zmanjšanje ARR z 1,466 (95-% IZ: 1,337; 1,604) pred zdravljenjem na 0,110 (95-% IZ: 0,094; 0,128).

*Odmerjanje s podaljšanim intervalom*

V vnaprej opredeljeni, retrospektivni analizi bolnikov iz ZDA, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV in ki so bili intravensko zdravljeni z zdravilom Tysabri (program predpisovanja TOUCH), so primerjali tveganje za PML pri bolnikih, zdravljenih z odobrenim intervalom odmerjanja, in bolnikih, zdravljenih s podaljšanim intervalom odmerjanja, kot je bilo ugotovljeno v obdobju zadnjih 18 mesecev izpostavljenosti (PIO - povprečni interval odmerjanja je bil približno 6 tednov). Večina (85 %) bolnikov, ki so prejemali PIO, je pred prehodom na PIO prejemala odobreno odmerjenje ≥ 1 leto. Analiza je pokazala klinično pomembno in statistično značilno zmanjšanje tveganja za PML pri bolnikih, zdravljenih s PIO (razmerje tveganja= 0,06; 95-% IZ razmerja tveganja = od 0,01 do 0,22). Učinkovitost tega zdravila pri uporabi s PIO ni bila ugotovljena, zato je razmerje med koristmi in tveganji PIO neznano (glejte poglavje 4.4).

Učinkovitost temelji na bolnikih, ki so prešli na daljše intervale odmerjanja po ≥ 1 letu odobrenega odmerjanja tega zdravila z intravenskim infundiranjem in pri katerih v letu pred prehodom na daljše intervale odmerjanja ni prišlo do recidiva. Trenutno farmakokinetično/farmakodinamično statistično modeliranje in simulacija kažeta, da je tveganje za aktivno multiplo sklerozo pri bolnikih, ki preidejo na daljše intervale odmerjanja, lahko večje pri bolnikih, ki imajo intervale odmerjanja ≥ 7 tednov. Za potrditev teh ugotovitev niso bile opravljene nobene prospektivne klinične študije.

Klinični podatki **o varnosti ali učinkovitosti tega podaljšanega intervala odmerjanja s subkutanim načinom dajanja** niso na voljo**.**

*Klinična študija REFINE* *(subkutana formulacija, populacija, ki je natalizumab [intravenozna infuzija] prejemala najmanj 12 mesecev)*

Subkutana uporaba je bila ocenjena v randomizirani, slepi študiji 2. faze z vzporednimi skupinami (REFINE), ki je potekala 60 tednov in v kateri so proučevali varnost, prenašanje in učinkovitost več režimov natalizumaba (300 mg intravensko vsake 4 tedne, 300 mg subkutano vsake 4 tedne, 300 mg intravensko vsakih 12 tednov, 300 mg subkutano vsakih 12 tednov, 150 mg intravensko vsakih 12 tednov in 150 mg subkutano vsakih 12 tednov) pri odraslih osebah (n = 290) z recidivno remitentno multiplo sklerozo. Preiskovanci so natalizumab prejemali najmanj 12 mesecev in 12 mesecev pred randomizacijo niso imeli ponovitve bolezni. Primarni cilj te študije je bilo raziskati učinke več režimov natalizumaba na aktivacijo bolezni in varnost preiskovancev z RRMS. Primarni opazovani dogodek te študije je bilo kumulativno število kombiniranih edinstvenih aktivnih (CUA - combined unique active) MRS lezij (vsota novih lezij Gd+ na MRS možganov in novih ali na novo povečanih T2 hiperintenzivnih lezij, ki niso povezane z Gd+ na slikanjih, uteženih s T1). Povprečje CUA za 300 mg subkutano v kraku na vsake 4 tedne je bilo nizko (0,02) in primerljivo s krakom 300 mg intravensko vsake 4 tedne (0,23). CUA v kraku zdravljenja vsakih 12 tednov je bil bistveno višji kot v kraku zdravljenja vsake 4 tedne, kar je povzročilo predčasno prekinitev zdravljenja v kraku zdravljenja vsakih 12 tednov. Zaradi raziskovalne narave te študije, ni bilo opravljenih nobenih formalnih primerjav učinkovitosti.

*Klinična študija DELIVER (subkutana formulacija, populacija, ki predhodno še ni prejemala natalizumaba)*

Varnost in učinkovitost natalizumaba za subkutano dajanje pri populaciji z MS, ki predhodno še ni prejemala natalizumaba, so ocenili v randomizirani, odprti študiji 1. faze z razponom odmerka (DELIVER). 12 preiskovancev z RRMS in 14 preiskovancev s sekundarno progresivno MS je bilo vključenih v krake subkutanega zdravljenja. Primarni cilj te študije je bila primerjava farmakokinetike (PK) in farmakodinamike (PD) enega subkutanega ali intramuskularnega 300 mg odmerka natalizumaba z intravenozno infuzijo 300 mg odmerka natalizumaba pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS). Sekundarni cilj je vključeval proučevanje varnosti, prenašanja in imunogenost ponovljenih subkutanih in intramuskularnih odmerkov natalizumaba. Raziskovalni opazovani dogodek te študije je vključeval število novih lezij Gd+ na možganih, vidnih na MRS, od izhodišča do 32. tedna. Noben od preiskovancev, ki so bili zdravljeni z natalizumabom, ni imel po izhodišču Gd+ lezij, ne glede na stanje bolezni (RRMS ali sekundarna progresivna MS), dodeljeni način uporabe ali prisotnost lezij Gd+ ob izhodišču. V RRMS in sekundarni progresivni MS populaciji je pri dveh bolnikih v 300 mg subkutani skupini natalizumaba prišlo do recidiva v primerjavi s tremi bolniki v skupini s 300 mg odmerkom intravenozne infuzije natalizumaba. Majhna velikost vzorcev ter intraindividualna in interindividualna spremenljivost med bolniki preprečujeta smiselno primerjavo učinkovitosti podatkov med skupinama.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko natalizumaba po subkutani uporabi so ocenili v 2 študijah. Študija DELIVER je bila randomizirana, odprta študija 1. faze z razponom odmerjanja za oceno farmakokinetike subkutanega in intramuskularnega dajanja natalizumaba pri osebah z MS (RRMS ali sekundarno progresivno MS) (n = 76) (za opis študije REFINE glejte poglavje 5.1).

Izvedena je bila posodobljena populacijska analiza farmakokinetike, ki je zajemala 11 študij (izvedena s subkutano in intravensko dajanim natalizumabom) in podatke serijskega farmakokinetičnega vzorčenja, kot je bilo izmerjeno s pomočjo industrijskega standardnega preskusa. Vključevala je več kot 1286 preiskovancev, ki so prejemali odmerke od 1 do 6 mg/kg in stalne odmerke 150/300 mg.

Absorpcija

Za absorpcijo iz mesta injiciranja v sistemsko cirkulacijo po subkutanem dajanju je bila značilna absorpcija prvega reda s 3‑urno vzorčno ocenjeno zakasnitvijo. Sospremenljivk niso opredelili.

Biološka uporabnost natalizumaba po subkutanem dajanju je bila 84 %, ocenjeno s posodobljeno farmakokinetično analizo populacije. Po subkutani uporabi 300 mg natalizumaba so bile zgornje vrednosti (Cmax) dosežene približno v enem tednu (tmax: 5,8 dni, razpon od 2 do 7,9 dni).

Mediani Cmax pri RRMS udeležencih je bil 35,44 μg/ml (razpon od 22,0 do 47,8 μg/ml), kar znaša 33 % zgornjih vrednosti, doseženih po infundiranju.

Večkratni subkutani odmerki 300 mg, ki so jih dajali vsake 4 tedne, so povzročili primerljivo najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom (Ctrough)s 300 mg z intravensko uporabo vsake 4 tedne. Predvideni čas do stanja dinamičnega ravnovesja je bil približno 24 tednov. Tako pri intravenski kot tudi subkutani uporabi natalizumaba (vsake 4 tedne) so vrednosti Ctrough povzročile primerljivo vezavo α4β1 integrina.

Porazdelitev

Tako intravenski kot subkutani način uporabe imata enake razpoložljivostne FK parametre (CL, Vss in t½) in enak nabor sospremenljivk, kot je opisano v posodobljeni farmakokinetični analizi populacije.

Mediana volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 5,58l (5,27–5,92 l, 95‑% interval zaupanja)

Izločanje

Populacijska mediana ocene linearnega očistka je bila 6,21 ml/h (5,60–6,70 ml/h, 95-odstotni interval zaupanja) in ocenjena mediana razpolovnega časa je bila 26,8 dneva. Interval 95. percentila končnega razpolovnega časa je znašal med 11,6 in 46,2 dneva.

Populacijska analiza, ki se je izvajala na vzorcih 1286 bolnikov, je raziskala učinke izbranih sospremenljivk, vključno s telesno maso, starostjo, spolom, prisotnostjo proti-natalizumabnih protiteles in pripravkov na farmakokinetiko. Ugotovili so, da na izločevanje natalizumaba vplivajo le telesna masa, prisotnost proti‑natalizumabnih protiteles in pripravek, uporabljen v študijah 2. faze. Očistek natalizumaba se je s telesno maso povečal manj kot sorazmerno, pri čemer je sprememba telesne mase ± 43 % povzročila –38-% do 36-% spremembo očistka. Prisotnost obstojnih proti-natalizumabnih protiteles je povečala očistek natalizumaba za približno 2,54-krat, kar je v skladu z zmanjšanjem serumskih koncentracij natalizumaba, ugotovljenih pri bolnikih z obstojnimi pozitivnimi protitelesi.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

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

Klastogeni ali mutageni učinek natalizumaba pri Amesovem preskusu ali v metodi človeške kromosomske aberacije ni bil ugotovljen. Natalizumab ni kazal učinkov v metodi *in vitro* α4-integrin-pozitivne proliferacije ali citotoksičnosti tumorske linije.

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

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

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

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev klorid

polisorbat 80 (E 433)

voda za injekcije

**6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

**6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

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

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjene injekcijske brizge lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za celotni skupni čas do največ 24 ur, vključno s časom, potrebnim za segrevanje zdravila na sobno temperaturo pred dajanjem. Injekcijske brizge je mogoče vrniti v hladilnik in uporabiti pred datumom izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Datum in čas odstranitve pakiranja iz hladilnika je treba zabeležiti na škatlo. Zavrzite injekcijske brizge, če so bile zunaj hladilnika več kot 24 ur. Ne uporabljajte zunanjih virov toplote, kot je na primer vroča voda, za segrevanje napolnjenih injekcijskih brizg.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Eno napolnjeno injekcijsko brizgo sestavlja napolnjena injekcijska brizga iz stekla (vrste 1A) z gumijastim zamaškom in termoplastičnim togim ščitnikom za iglo, ki vsebuje 1 ml raztopine. Na injekcijsko brizgo je pritrjena igla velikosti 27. Vsaka napolnjena injekcijska brizga ima sistem za zaščito igle, ki samodejno prekrije izpostavljeno iglo, ko je bat pritisnjen do konca.

Pakiranja vsebuje dve napolnjeni injekcijski brizgi v škatli.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemska

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

EU/1/06/346/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27. junij 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 18. april 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**PRILOGA II**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

1. **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
2. **DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Biogen MA Inc.

5000 Davis Drive

Research Triangle Park

NC 27709-4627

ZDA

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Danska

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

* **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

1. na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
2. ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

* **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Glede na trenutno spremljanje bolnikov na nacionalni ravni, ki se zdravijo z zdravilom Tysabri, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovoriti in uskladiti s pristojnimi nacionalnimi organi glede ukrepov za nadaljnje povečanje tega spremljanja (npr. registri in študije spremljanja v obdobju trženja zdravila), kot je primerno. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovorjene ukrepe za spremljanje izpolni v časovnem okviru, dogovorjenem s pristojnimi nacionalnimi organi.

Izobraževalni program je namenjen izobraževanju zdravstvenih delavcev in bolnikov/skrbnikov o možnih in obstoječih dejavnikih tveganja za razvoj PML, diagnozi in zdravljenju ter prepoznavanju in obvladovanju morebitnih posledic.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, kjer se trži zdravilo Tysabri, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali zdravilo Tysabri, imeli dostop ali prejeli spodaj navedena izobraževalna gradiva. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred uvedbo dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom glede vsebine in oblike izobraževalnih gradiv, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

* Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce:
  + Povzetek glavnih značilnosti zdravila
  + Vodnik za zdravnike z informacijami in smernicami glede obravnave
  + Za zdravstvene delavce, ki dajejo zdravilo Tysabri s.c. izven kliničnega okolja:
    - Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila
    - Vodnik z dodatnimi informacijami za zdravstvene delavce
* Paket izobraževalnih gradiv za bolnika:
  + Navodilo za uporabo
  + Opozorilna kartica za bolnika
  + Obrazec za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja
  + Obrazec za prekinitev zdravljenja
  + Za bolnike in skrbnike, ki dajejo zdravilo Tysabri s.c.: Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila

To izobraževalno gradivo mora vsebovati naslednje ključne elemente:

**Vodnik za zdravnike z informacijami in smernicami glede obravnave:**

* Osnovne informacije o povečanem tveganju za atipične/oportunistične okužbe, zlasti PML, ki se lahko pojavijo pri zdravljenju z zdravilom Tysabri, vključno s podrobno obravnavanimi podatki (vključno z **epidemiologijo, etiologijo in patologijo**), ki se nanašajo na razvoj PML pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tysabri.
* Informacije v zvezi s prepoznavanjem **dejavnikov tveganja** za PML, povezane z zdravilom Tysabri, vključno s podrobnostmi algoritma za oceno tveganja za PML, ki povzema tveganje za PML glede na dejavnik tveganja (status protiteles proti virusu John Cunningham [JCV], predhodna uporaba IS in trajanje zdravljenja [po letih zdravljenja]) in razčlenitev tega tveganja glede na vrednost indeksa, kadar je to primerno.
* **Informacije o podaljšanju intervala odmerjanja za zmanjšanje tveganja za PML,** vključno z opomnikom o odobreni shemi odmerjanja. Zmanjšanje tveganja za PML temelji na podatkih z intravensko uporabo. Klinični podatki o varnosti ali učinkovitosti odmerjanja vsakih 6 tednov s subkutano uporabo niso na voljo.
* Vključitev **smernic za spremljanje** MRS in protiteles proti JCV na podlagi tveganja za PML, vključno s priporočenim časovnim okvirom, protokoli in razlago rezultatov.
* Podrobnosti o diagnozi PML, vključno z osnovnimi načeli, klinično oceno (vključno z MRS in laboratorijskimi testi) ter razlikovanju med PML in MS.
* Priporočila za **obravnavo** v primeru suma na PML, vključno z razmislekom o učinkovitosti zdravljenja s PLEX in obvladovanju povezanega IRIS.
* Podrobnosti o **prognozi** PML, vključno z informacijami o izboljšanih izidih, opaženih pri asimptomatskih primerih PML.
* Opomnik, da je treba ne glede na prisotnost ali odsotnost dejavnikov tveganja za PML vse bolnike med zdravljenjem z zdravilom Tysabri in še 6 mesecev po **prekinitvi zdravljenja** zelo pozorno klinično spremljati glede PML.
* Izjava, da so vsi podatki, ki so na voljo za opredelitev tveganja za PML, podani za i.v. pot uporabe. Glede na podobne profile PD se za različne poti uporabe predvideva enako tveganje za PML in ustrezne dejavnike tveganja.
* Opomnik, da se je treba z bolnikom pogovoriti o razmerju med koristjo in tveganjem zdravljenja z zdravilom Tysabri in zahteva za izročitev paketa izobraževalnih gradiv za bolnika.
* Opomnik, da je lečeči specialist odgovoren za določitev ali je bolnik primeren za s.c. dajanje zdravila Tysabri izven kliničnega okolja v rednih intervalih in da zagotovi ustrezno spremljanje glede PML (vključno z dejavniki tveganja in presejanjem z MRS).
* Izjava, da s.c. dajanje zdravila Tysabri izven kliničnega okolja ne nadomesti potrebe po rednem stiku in kliničnem spremljanju bolnika s strani lečečega specialista.

**Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila:**

* Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila je zasnovan kot pomoč pri prepoznavanju dejavnikov tveganja in zgodnjih znakov in simptomov PML za zdravstvene delavce in bolnike/skrbnike, ki dajejo zdravilo.
* Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila morajo uporabljati tako zdravstveni delavci, ki dajejo zdravilo Tysabri s.c. izven kliničnega okolja, kot tudi bolniki in skrbniki, ki dajejo zdravilo Tysabri s.c., in ga je treba pregledati pred vsakim dajanjem s.c. zdravila Tysabri.
* Smernice, ki temeljijo na bolnikovih/skrbnikovih odgovorih na vprašanja Kontrolnega seznama, glede napotitve na nadzornega specialista, ki je odgovoren za določitev nadaljnjih korakov v zvezi s primernostjo in časom dajanja zdravila Tysabri, če obstajajo domnevni znaki, simptomi ali novi dejavniki tveganja za PML.
* Izjava, da kontrolni seznam ni namenjen kot nadomestilo za posvet z bolnikovim lečečim specialistom.

**Vodnik z dodatnimi informacijami za zdravstvene delavce:**

* Temeljne informacije o PML, ki zdravstvenemu delavcu omogočajo boljše razumevanje in večjo uporabnost Kontrolnega seznama pred dajanjem zdravila.
* Informacije v zvezi s **prepoznavanjem dejavnikov tveganja** za PML, povezanih z zdravilom Tysabri, vključno s podrobnostmi algoritma za oceno tveganja za PML, ki povzema tveganje za PML glede na dejavnik tveganja (status protiteles proti virusu John Cunningham [JCV], predhodna uporaba IS in trajanje zdravljenja [po letih zdravljenja]), in razčlenitev tega tveganja glede na vrednost indeksa, kadar je to primerno.
* Opomnik, da je treba ne glede na prisotnost ali odsotnost dejavnikov tveganja za PML vse bolnike med zdravljenjem z zdravilom Tysabri in še 6 mesecev po **prekinitvi zdravljenja** zelo pozorno klinično spremljati glede PML.
* Podrobnosti glede klinične ocene pri PML, vključno s kliničnimi značilnostmi, ki lahko pomagajo razlikovati med lezijami MS in PML.
* Izjava, da so vsi podatki, ki so na voljo za opredelitev tveganja za PML, podani za i.v. pot uporabe. Glede na podobne profile PD se za različne poti uporabe predvideva enako tveganje za PML in relevantne dejavnike tveganja.
* Opomnik, da mora bolnik prejeti opozorilno kartico za bolnika, ki jo je možno naročiti tudi pri lokalni podružnici družbe Biogen.
* Opomnik, da je lečeči specialist odgovoren za določitev ali je bolnik primeren za s.c. dajanje zdravila Tysabri izven kliničnega okolja v rednih intervalih in da zagotovi ustrezno spremljanje glede PML (vključno z dejavniki tveganja in presejanjem z MRS).
* Izjava, da s.c. dajanje zdravila Tysabri izven kliničnega okolja ne nadomesti potrebe po rednem stiku in kliničnem spremljanju bolnika s strani lečečega specialista.

**Opozorilna kartica za bolnika:**

* Opomnik za bolnike, da naj kartico pokažejo vsakemu zdravniku in/ali skrbniku, ki sodeluje pri njihovem zdravljenju, in jo hranijo 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Tysabri.
* Opomnik za bolnike naj pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tysabri natančno preberejo navodilo za uporabo in naj zdravljenja z zdravilom Tysabri ne začenjajo, če imajo resne težave z imunskim sistemom.
* Opomnik za bolnike naj med prejemanjem zdravila Tysabri ne jemljejo zdravil za dolgotrajno zdravljenje MS.
* Opis PML, možnih simptomov in obravnave PML.
* Opomnik, kako naj poročajo o neželenih učinkih.
* Podatki bolnika, lečečega zdravnika in datuma začetka jemanja zdravila Tysabri.
* Opomnik bolnikom, ki si sami dajejo zdravilo Tysabri s.c., in skrbnikom, ki dajejo zdravilo Tysabri s.c., naj pred vsakim dajanjem zdravila Tysabri s.c. pregledajo Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila. Če opazijo kakršne koli simptome PML, zdravila Tysabri s.c. ne smejo dajati, temveč morajo o tem takoj obvestiti zdravnika, ki je predpisal zdravilo.

**Obrazca za uvedbo zdravljenja in nadaljevanje zdravljenja:**

* Informacije o PML in IRIS, vključno s tveganjem za razvoj PML med zdravljenjem z zdravilom Tysabri, razčlenjenim glede na predhodno zdravljenje z imunosupresivi in okužbo z JCV.
* Potrditev, da se je zdravnik z bolnikom pogovoril o tveganjih PML in tveganju IRIS, če se zdravljenje prekine zaradi suma na PML, in potrditev bolnikovega razumevanja tveganj PML in da je prejel kopijo obrazca za uvedbo zdravljenja in opozorilno kartico za bolnika.
* Podatki o bolniku in zdravniku, ki je zdravilo predpisal.
* Obrazec za nadaljevanje zdravljenja mora vsebovati elemente obrazca za uvedbo zdravljenja in izjavo, da se tveganje PML povečuje s trajanjem zdravljenja in da predstavlja zdravljenje, daljše od 24 mesecev, še dodatno tveganje.

**Obrazec za prekinitev zdravljenja**

* Informacije za bolnika, da so poročali o PML še do 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Tysabri, zato mora imeti bolnik opozorilno kartico pri sebi tudi po prenehanju zdravljenja.
* Opomnik s simptomi PML in kdaj je treba opraviti slikanje z MRS.
* Poročanje neželenih učinkov.

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

TYSABRI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

natalizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

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

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

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

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 x 15 ml viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**intravenska uporaba**

**Pred infundiranjem razredčite.**

Po razredčenju ne stresajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemska

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

EU/1/06/346/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

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

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

TYSABRI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

natalizumab

i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred infundiranjem razredčite. Po razredčenju ne stresajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

15 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Tysabri 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

natalizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg natalizumaba v 1 ml raztopine

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, polisorbat 80 (E 433) in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

2 napolnjeni injekcijski brizgi

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Subkutana uporaba.

Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Uporabite dve 150 mg injekcijski brizgi.

Polni odmerek = 300 mg

A close up of a device

Description automatically generated

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Shranjujte v hladilniku**. Ne zamrzujte.

Shranjujte v napolnjeni injekcijski brizgi v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Injekcijske brizge lahko pustite pri sobni temperaturi (do 30 °C) do skupno 24 ur.

Zabeležite skupni čas shranjevanja izven hladilnika.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/06/346/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tysabri 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**PLADENJ Z INJEKCIJSKO BRIZGO**

**1. DRUGO**

Uporabite dve 150 mg injekcijski brizgi.

Polni odmerek = 300 mg

*Besedilo, ki ga mora vsebovati odlepljeni del:*

2 x Tysabri 150 mg s.c.

Lot

EXP

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

**NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Tysabri 150 mg injekcija

natalizumab

s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

**Navodilo za uporabo**

**Tysabri 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje**

natalizumab

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

Poleg teh navodil boste prejeli tudi opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije v zvezi z varnostjo, za katere morate vedeti, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom Tysabri in med samim zdravljenjem s tem zdravilom.

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

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Tysabri in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tysabri

3. Kako se daje zdravilo Tysabri

4. Možni neželeni učinki

1. Shranjevanje zdravila Tysabri

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. **Kaj je zdravilo Tysabri in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Tysabri se uporablja za zdravljenje multiple skleroze (MS). Vsebuje učinkovino natalizumab, ki se imenuje monoklonsko protitelo.

MS povzroča vnetje v možganih, ki poškoduje živčne celice. To vnetje se zgodi, ko bele krvne celice pridejo v možgane in hrbtenjačo. To zdravilo belim krvnim celicam preprečuje vstop v možgane. Poškodbe živčnih celic, ki jih povzroča MS, se tako zmanjšajo.

**Simptomi multiple skleroze**

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

**Vključujejo lahko**: težave s hojo, odrevenelost obraza, rok ali nog, težave z vidom, utrujenost, občutek neuravnoteženosti ali slabotnosti, težave z mehurjem ali črevesjem, težave z razmišljanjem in koncentracijo, depresijo, akutne ali kronične bolečine, težave s spolnostjo, otrdelost mišic, mišične krče.

Izbruh teh simptomov se imenuje *recidiv* (tudi poslabšanje bolezni ali zagon). Pri recidivu lahko simptome opazite nenadno, v nekaj urah ali počasi napredujoče nekaj dni. Običajno se simptomi postopoma izboljšujejo (to se imenuje remisija).

**Kako lahko zdravilo Tysabri pomaga**

V preskušanjih je to zdravilo približno prepolovilo nastanek nezmožnosti, ki jo povzroča MS in zmanjšalo število zagonov MS za približno dve tretjini. Med zdravljenjem s tem zdravilom morda ne boste opazili izboljšanja, vendar lahko še vedno preprečuje poslabšanje MS.

1. **Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tysabri**

Preden začnete z zdravljenjem s tem zdravilom, je pomembno, da se z zdravnikom pogovorite o morebitnih pričakovanih koristih tega zdravljenja in o tveganjih, ki so z njim povezana.

**Zdravila Tysabri ne smete dobiti:**

* če ste **alergični** na natalizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
* če vam je bila postavljena **diagnoza PML** (*progresivna multifokalna levkoencefalopatija*), ki je občasna okužba možganov;
* če imate resne težave z **imunskim sistemom**. To je lahko zaradi bolezni (kot je HIV) ali zaradi zdravil, ki jih jemljete ali ste jih jemali v preteklosti (glejte spodaj);
* če jemljete **zdravila, ki vplivajo na vaš** **imunski sistem**, vključno z nekaterimi drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje MS, saj se ta zdravila ne smejo uporabljati z zdravilom Tysabri;
* če **imate raka** (razen v primeru vrste kožnega raka, ki se imenuje *bazocelularni karcinom*).

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

**Z zdravnikom se morate pogovoriti,** ali je zdravilo Tysabri za vas najprimernejše zdravljenje. To naredite, preden začnete uporabljati zdravilo Tysabri in ko prejemate zdravilo Tysabri že več kot dve leti.

**Možna možganska okužba (PML)**

Nekateri ljudje, ki prejemajo to zdravilo (manj kot 1 od 100), so imeli občasno okužbo možganov, imenovano PML (*progresivna multifokalna levkoencefalopatija*). PML lahko povzroči resno invalidnost ali smrt.

* Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik za **vse bolnike uredil krvne preiskave** za odkrivanje okužbe z virusom JC. Virus JC je pogost virus, zaradi katerega običajno ne zbolite. Vendar pa je PML povezana s povečanjem virusa JC v možganih. Vzrok za to povečanje pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tysabri, ni jasen. Pred zdravljenjem in med njim bo zdravnik opravil krvne preiskave, da preveri, ali imate protitelesa proti virusu JC, kar je znak, da ste okuženi z njim.
* Vaš zdravnik bo za vas uredil **magnetnoresonančno slikanje (MRS)**, ki bo med zdravljenjem ponovljeno, da se izključi PML.
* **Simptomi PML** so lahko podobni recidivu MS (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). PML lahko dobite tudi do 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Tysabri.

**Čim prej obvestite zdravnika**, če opazite slabšanje MS in če med zdravljenjem z zdravilom Tysabri ali še do 6 mesecev po njem opazite nove simptome.

* **Svojemu partnerju ali skrbniku** povejte, na kaj je treba biti pozoren (glejte tudi poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). Nekatere simptome boste morda težko sami opazili, na primer spremembe razpoloženja ali vedenja, zmedenost, težave z govorom in komunikacijo. Če se pojavi kar koli od tega, **boste morda morali opraviti dodatne preiskave**. V naslednjih 6 mesecih po prenehanju zdravljenja z zdravilom Tysabri bodite še naprej pozorni na simptome.
* Shranite opozorilno kartico za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik. Ta vsebuje zadevne informacije. Pokažite jo svojemu partnerju ali skrbniku.

**Tri stvari lahko povečajo tveganje za PML** z zdravilom Tysabri.Če imate dva ali več teh dejavnikov tveganja, se tveganje še poveča:

* **Če imate** v krvi **protitelesa proti virusu JC**. Ta so znak, da je virus v vašem telesu. Pred zdravljenjem z zdravilom Tysabri in med njim boste opravili preiskave.
* **Če se dolgotrajno zdravite** z zdravilom Tysabri, zlasti, če je to dlje kot dve leti.

* **Če ste jemali zdravilo, imenovano *imunosupresiv***, ki zmanjša aktivnost vašega imunskega sistema.

Virus JC lahko povzroči tudi **drugo bolezen**, imenovano JCV GCN (*JCV nevropatija zrnastih celic*), o kateri so poročali pri nekaterih bolnikih, ki so prejemali zdravilo Tysabri. Simptomi JCV GCN so podobni simptomom PML.

Zdravnik lahko teste pri bolnikih, **pri katerih je tveganje za PML manjše**, redno ponavlja za ugotavljanje, da:

* še vedno nimate protiteles proti virusu JC v krvi;
* če se zdravite dlje kot 2 leti; če imate še vedno nižje ravni protiteles proti virusu JC v krvi.

**Če kdo dobi PML**

PML se lahko zdravi in zdravljenje z zdravilom Tysabri se ustavi. Vendar nekateri ljudje dobijo reakcijo, ker se zdravilo Tysabri odstrani iz telesa. Ta reakcija (znana kot IRIS ali vnetni sindrom obnove imunskega sistema) lahko povzroči, da se vam bolezen poslabša, kar vključuje tudi poslabšano delovanje možganov.

**Bodite pozorni na druge okužbe**

Nekatere okužbe, ki niso PML, so lahko tudi resne in so lahko posledica virusov, bakterij in drugih vzrokov.

**Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro,** če menite, da imate okužbo (glejte tudi poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

**Spremembe ravni trombocitov**

Natalizumab lahko zmanjša število trombocitov, ki so odgovorni za strjevanje krvi. To lahko povzroči stanje, imenovano trombocitopenija (glejte poglavje 4), kar pomeni, da se vaša kri morda ne strjuje dovolj hitro za zaustavitev krvavitve. To lahko privede do pojava modric in resnejših težav, kot je čezmerna krvavitev. Če se vam pojavijo nepojasnjene modrice, rdeče ali vijoličaste pike na koži (imenovane petehije), krvavitev iz kožnih ureznin, ki ne preneha oziroma se še naprej izceja, dolgotrajna krvavitev iz dlesni ali nosu, kri v urinu ali blatu ali krvavitev v beločnicah, se takoj posvetujte z zdravnikom.

**Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne smete dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

**Druga zdravila in zdravilo Tysabri**

Obvestite zdravnika, če prejemate, ste pred kratkim prejeli ali pa boste morda začeli prejemati katero koli drugo zdravilo.

* Tega zdravila **ne smete dobiti**, če se zdaj zdravite z drugimi zdravili, ki vplivajo na **imunski sistem**, vključno z nekaterimi zdravili za zdravljenje multiple skleroze.
* Če ste **predhodno** prejemali zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, morda ne boste mogli dobiti tega zdravila.

**Nosečnost in dojenje**

* **Ne** **uporabljajte** **tega zdravila, če ste noseči**, razen če ste se tako dogovorili z zdravnikom. Zdravnika nemudoma obvestite, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev.
* **Zdravilo Tysabri se med dojenjem ne sme uporabljati**. Zdravnik vam bo pomagal, da se odločite, ali boste prenehali dojiti ali uporabljati to zdravilo.

Če ste noseči ali dojite, mislite, da bi lahko bili noseči ali nameravate zanositi, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo upošteval tveganje za dojenčka in koristi za mater.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Omotica je zelo pogost neželeni učinek in če se pojavi pri vas, ne smete voziti ali upravljati strojev.

**Zdravilo Tysabri vsebuje natrij**

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

1. **Kako se daje zdravilo Tysabri**

Intravensko infuzijo zdravila Tysabri vam bo dal zdravnik z izkušnjami v zdravljenju MS. Če vaše predhodno zdravljenje ni povzročilo nobenih težav, vam lahko zdravnik drugo zdravilo za MS neposredno zamenja z zdravilom Tysabri.

* Zdravnik bo naročil **krvne preiskave**, da ugotovi, ali imate protitelesa proti virusu JC in druge morebitne težave.
* Zdravnik bo za vas uredil **slikanje z MR**, ki se bo med zdravljenjem ponovilo.
* **Pri prehodu z nekaterih zdravil za MS** vam bo zdravnik mogoče svetoval, da določen čas počakate, da bo večina predhodnega zdravila odstranjena iz vašega telesa.
* Priporočeni odmerek za odrasle je 300 mg na vsake štiri tedne.
* Pred uporabo je treba zdravilo Tysabri razredčiti. Zdravilo se daje s kapljanjem v veno (z intravensko infuzijo), običajno v roko. Infundiranje traja približno 1 uro.
* Informacije za zdravstveno osebje o pripravi in dajanju tega zdravila so na koncu tega navodila.

**Če se prenehate zdraviti z zdravilom Tysabri**

Redno odmerjanje zdravila Tysabri je pomembno, zlasti v prvih mesecih zdravljenja. Pomembno je, da z zdravljenjem nadaljujete tako dolgo, dokler vi in vaš zdravnik menita, da vam koristi. Pri bolnikih, ki so prejeli enega ali dva odmerka zdravila Tysabri, nato pa prekinili zdravljenje za tri mesece ali več, je bila večja verjetnost za pojav alergijskih reakcij, ko so ponovno pričeli z zdravljenjem.

**Preverjanje alergijskih reakcij**

Nekaj bolnikov je imelo alergijsko reakcijo na to zdravilo. Zdravnik bo morda med infundiranjem in še eno uro po tem preverjal alergijske reakcije. Glejte tudi poglavje 4, *Možni neželeni učinki*.

**Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tysabri**

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

**Bo zdravilo Tysabri vedno delovalo?**

Pri nekaterih bolnikih, ki prejemajo zdravilo Tysabri, lahko naravna zaščita telesa sčasoma ustavi pravilno delovanje zdravila, saj telo razvije protitelesa proti zdravilu. Zdravnik se lahko na podlagi krvnih preiskav odloči, ali pri vas to zdravilo ne učinkuje pravilno, in zdravljenje po potrebi ustavi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Tysabri, se posvetujte z zdravnikom. Pri uporabi tega zdravila vedno upoštevajte napotke v tem navodilu ali navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

**4. Možni neželeni učinki**

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

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

**Znaki resne okužbe možganov:**

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

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

**Znaki drugih resnih okužb:**

* nepojasnjena zvišana telesna temperatura,
* huda driska,
* zasoplost,
* dolgotrajna omotica,
* glavobol,
* hujšanje,
* brezvoljnost,
* motnja vida,
* bolečina ali pordelost očesa.

**Znaki alergijske reakcije:**

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

Najverjetneje je, da se bodo le-ti pojavili med infundiranjem ali kmalu zatem.

**Znaki morebitnih težav z jetri:**

* porumenelost kože ali beločnic,
* nenavadno temen urin,
* nenormalni testi delovanja jeter.

**Takoj se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro**, če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov ali če mislite, da imate okužbo. **Opozorilno kartico za bolnika** in to navodilo za uporabo **pokažite** vsakemu zdravniku ali medicinski sestri, ki vas zdravi, ne le nevrologu.

**Drugi neželeni učinki**

**Zelo pogosti** (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

* okužbe sečil,
* vnetje žrela in zamašen nos ali nosni izcedek,
* glavobol,
* omotica,
* siljenje na bruhanje (*navzea*),
* bolečine v sklepih,
* utrujenost,
* omotica, siljenje na bruhanje (*navzea*), srbenje in mrzlica med infundiranjem ali kmalu zatem.

**Pogosti** (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov):

* anemija (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledo kožo in zasoplost ali pomanjkanje energije),
* alergija (*preobčutljivost*),
* tresavica,
* srbeč izpuščaj (*koprivnica*),
* bruhanje,
* zvišana telesna temperatura,
* težave z dihanjem (*dispneja*),
* pordelost obraza ali telesa (*zardevanje*),
* okužba s herpesom,
* nelagodje okoli mesta infundiranja. Lahko se pojavijo modrice, pordelost, bolečina, srbenje ali oteklina.

**Občasni** (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov):

* huda alergija (*anafilaktična reakcija*),
* progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML),
* vnetna motnja po prenehanju uporabe zdravila,
* otekanje obraza,
* povečano število belih krvnih celic (*eozinofilija*),
* zmanjšanje števila trombocitov,
* hitro pojavljanje modric (*purpura*).

**Redki** (prizadenejo lahko največ 1 od 1000 bolnikov):

* herpetična okužba očesa,
* huda anemija (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledo kožo in zasoplost ali pomanjkanje energije),
* huda podkožna oteklina,
* visoke ravni bilirubina v krvi (*hiperbilirubinemija*), ki lahko povzročijo simptome, kot so porumenelost oči ali kože, zvišana telesna temperatura in utrujenost.

**Neznana** (pogostnosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov):

* neobičajne okužbe (tako imenovane *oportunistične okužbe*),
* poškodbe jeter.

Če mislite, da se je pri vas pojavila okužba, **nemudoma govorite s svojim zdravnikom**.

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

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Tysabri**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

**Zaprta viala:**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**Razredčena raztopina:**

Priporoča se, da razredčeno raztopino takoj uporabite. Razredčeno raztopino, ki je ne porabite takoj, morate shraniti pri temperaturi med 2 °C in 8 °C in infundirati v roku 24 ur po razredčitvi.

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

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Tysabri**

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

Druge sestavine so:

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev klorid (glejte poglavje 2, *Zdravilo Tysabri vsebuje natrij*)

polisorbat 80 (E 433)

voda za injekcije

**Izgled zdravila Tysabri in vsebina pakiranja**

Zdravilo Tysabri je bistra, brezbarvna ali rahlo motna tekočina.

Vsaka škatla vsebuje eno stekleno vialo.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemska

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +32 2 219 12 18 | **Lietuva**  Biogen Lithuania UAB  Tel: +370 5 259 6176 |
| **България**  ТП ЕВОФАРМА  Teл.: +359 2 962 12 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +352 2 219 12 18 |
| **Česká republika**  Biogen (Czech Republic) s.r.o.  Tel: +420 255 706 200 | **Magyarország**  Biogen Hungary Kft.  Tel.: +36 (1) 899 9883 |
| **Danmark**  Biogen (Denmark) A/S  Tlf.: +45 77 41 57 57 | **Malta**  Pharma MT limited  Tel: +356 213 37008/9 |
| **Deutschland**  Biogen GmbH  Tel: +49 (0) 89 99 6170 | **Nederland**  Biogen Netherlands B.V.  Tel: +31 20 542 2000 |
| **Eesti**  Biogen Estonia OÜ  Tel: +372 618 9551 | **Norge**  Biogen Norway AS  Tlf: +47 23 40 01 00 |
| **Ελλάδα**  Genesis Pharma SA  Τηλ: +30 210 8771500 | **Österreich**  Biogen Austria GmbH  Tel: +43 1 484 46 13 |
| **España**  Biogen Spain SL  Tel: +34 91 310 7110 | **Polska**  Biogen Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 351 51 00 |
| **France**  Biogen France SAS  Tél: +33 (0)1 41 37 95 95 | **Portugal**  Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda  Tel: +351 21 318 8450 |
| **Hrvatska**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +358 (0) 1 775 73 22 | **România**  Johnson & Johnson Romania S.R.L.  Tel: +40 21 207 18 00 |
| **Ireland**  Biogen Idec (Ireland) Ltd.  Tel: +353 (0)1 463 7799 | **Slovenija**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 511 02 90 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Biogen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 323 340 08 |
| **Italia**  Biogen Italia s.r.l.  Tel: +39 02 584 9901 | **Suomi/Finland**  Biogen Finland Oy  Puh/Tel: +358 207 401 200 |
| **Κύπρος**  Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  Τηλ: +357 22 76 57 15 | **Sverige**  Biogen Sweden AB  Tel: +46 8 594 113 60 |
| **Latvija**  Biogen Latvia SIA  Tel: +371 68 688 158 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

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

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

1. Pred razredčitvijo in dajanjem zdravila Tysabri preverite, ali so v viali delci. Če opazite delce in/ali če raztopina v viali ni brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna, viale ne smete uporabiti.

2. Pri pripravi raztopine tega zdravila uporabite aseptično tehniko. Z viale odstranite dvižno zaporko. Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi središče gumijastega zamaška in izvlecite 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

3. 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje dodajte 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje. Nežno obrnite raztopino, da se povsem premeša. Ne stresajte.

4. Zdravila Tysabri se ne sme mešati z drugimi zdravili ali topili.

5. Pred dajanjem vizualno preverite razredčeno raztopino glede delcev ali obarvanja. Obarvane raztopine ali raztopine, v kateri so delci, ne smete uporabiti.

6. Raztopino uporabite takoj, ko je mogoče, vendar najpozneje 24 ur po razredčitvi. Raztopina, ki se shrani pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (ne zamrzujte), se mora pred infundiranjem segreti na sobno temperaturo.

7. Razporejeno na 1 uro infundirajte približno 2 ml razredčene raztopine na minuto.

8. Po končanem infundiranju sperite intravensko linijo z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.

9. Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

10. Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime zdravila (Tysabri) in številko serije uporabljenega zdravila.

11. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

**Navodilo za uporabo**

**Tysabri 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi**

natalizumab

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

Poleg teh navodil boste prejeli tudi opozorilno kartico za bolnika, če si zdravilo dajete sami ali če vam zdravilo daje skrbnik, pa tudi Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila. Ta gradiva vsebujejo pomembne informacije v zvezi z varnostjo, za katere morate vedeti, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom Tysabri in med samim zdravljenjem s tem zdravilom.

* Navodilo in opozorilno kartico za bolnika shranite. Morda ju boste želeli ponovno prebrati. Navodilo in opozorilno kartico za bolnika shranite med zdravljenjem in šest mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila, ker se lahko neželeni učinki pojavijo celo po končanem zdravljenju. Če si zdravilo dajete sami ali če vam zdravilo daje skrbnik, je treba pred vsakim odmerkom pregledati Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila.
* Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
* Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
* Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Tysabri in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tysabri

3. Kako se daje zdravilo Tysabri

4. Možni neželeni učinki

1. Shranjevanje zdravila Tysabri

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. **Kaj je zdravilo Tysabri in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Tysabri se uporablja za zdravljenje multiple skleroze (MS). Vsebuje učinkovino natalizumab, ki se imenuje monoklonsko protitelo.

MS povzroča vnetje v možganih, ki poškoduje živčne celice. To vnetje se zgodi, ko bele krvne celice pridejo v možgane in hrbtenjačo. To zdravilo belim krvnim celicam preprečuje vstop v možgane. Poškodbe živčnih celic, ki jih povzroča MS, se tako zmanjšajo.

**Simptomi multiple skleroze**

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

Vključujejo lahko: težave s hojo, odrevenelost obraza, rok ali nog, težave z vidom, utrujenost, občutek neuravnoteženosti ali slabotnosti, težave z mehurjem ali črevesjem, težave z razmišljanjem in koncentracijo, depresijo, akutne ali kronične bolečine, težave s spolnostjo, otrdelost mišic, mišične krče.

Izbruh teh simptomov se imenuje *recidiv* (tudi poslabšanje bolezni ali zagon). Pri recidivu lahko simptome opazite nenadno, v nekaj urah, ali počasi napredujoče nekaj dni. Običajno se simptomi postopoma izboljšujejo (to se imenuje remisija).

**Kako lahko zdravilo Tysabri pomaga**

V preskušanjih je to zdravilo približno prepolovilo nastanek nezmožnosti, ki jo povzroča MS, in zmanjšalo število zagonov MS za približno dve tretjini. Med zdravljenjem s tem zdravilom morda ne boste opazili izboljšanja, vendar lahko še vedno preprečuje poslabšanje MS.

1. **Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tysabri**

Preden začnete z zdravljenjem s tem zdravilom, je pomembno, da se z zdravnikom pogovorite o morebitnih pričakovanih koristih tega zdravljenja in o tveganjih, ki so z njim povezana.

**Zdravila Tysabri ne smete dobiti:**

* če ste **alergični** na natalizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
* če vam je bila **postavljena diagnoza PML** (*progresivna multifokalna levkoencefalopatija*), ki je občasna okužba možganov;
* če imate resne težave z **imunskim sistemom**; to je lahko zaradi bolezni (kot je HIV) ali zaradi zdravil, ki jih jemljete ali ste jih jemali v preteklosti (glejte spodaj);
* če jemljete **zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem**, vključno z nekaterimi drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje MS, saj se ta zdravila ne smejo uporabljati z zdravilom Tysabri;
* če **imate raka** (razen v primeru vrste kožnega raka, ki se imenuje *bazocelularni karcinom*).

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

**Z zdravnikom se morate pogovoriti,** ali je zdravilo Tysabri za vas najprimernejše zdravljenje. To naredite, preden začnete uporabljati to zdravilo in ko ga prejemate že več kot dve leti.

**Beleženje informacij**

Z namenom izboljšanja sledljivosti tega zdravila naj vaš zdravnik ali farmacevt v vašo kartoteko zabeleži ime in številko serije zdravila, ki ste ga prejeli. Prav tako si lahko te informacije zabeležite tudi vi, če vas bodo v prihodnosti morda kdaj prosili zanje.

**Možna možganska okužba (PML)**

Nekateri ljudje, ki prejemajo to zdravilo (manj kot 1 od 100), so imeli občasno okužbo možganov, imenovano PML (*progresivna multifokalna levkoencefalopatija*). PML lahko povzroči resno invalidnost ali smrt.

* Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik za **vse bolnike uredil krvne preiskave** za odkrivanje okužbe z virusom JC. Virus JC je pogost virus, zaradi katerega običajno ne zbolite. Vendar pa je PML povezana s povečanjem virusa JC v možganih. Vzrok za to povečanje pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tysabri, ni jasen. Pred zdravljenjem in med njim bo zdravnik opravil krvne preiskave, da preveri, ali imate protitelesa proti virusu JC, kar je znak, da ste okuženi z njim.
* Vaš zdravnik bo za vas uredil **magnetno resonančno slikanje (MRS)**, ki bo med zdravljenjem ponovljeno, da se izključi PML.
* **Simptomi PML** so lahko podobni recidivu MS (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). PML lahko dobite tudi do 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Tysabri.

**Čim prej obvestite zdravnika,** če opazite slabšanje MS in če med zdravljenjem z zdravilom Tysabri ali še do 6 mesecev po njem opazite nove simptome.

* **Svojemu partnerju ali skrbniku** povejte, na kaj je treba biti pozoren (glejte tudi poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). Nekatere simptome boste morda težko sami opazili, na primer spremembe razpoloženja ali vedenja, zmedenost, težave z govorom in komunikacijo. Če se pojavi kar koli od tega, **boste morda morali opraviti dodatne preiskave**. V naslednjih 6 mesecih po prenehanju zdravljenja z zdravilom Tysabri bodite še naprej pozorni na simptome.
* Shranite opozorilno kartico za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik. Ta vsebuje zadevne informacije. Pokažite jo svojemu partnerju ali skrbniku.

Če si zdravilo dajete sami ali vam ga daje vaš skrbnik, **pred vsakim odmerkom** preglejte Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila.

**Tri stvari lahko povečajo tveganje za PML** z zdravilom Tysabri.Če imate dva ali več teh dejavnikov tveganja, se tveganje še poveča:

* **Če imate** v krvi **protitelesa proti virusu JC**. Ta so znak, da je virus v vašem telesu. Pred zdravljenjem z zdravilom Tysabri in med njim boste opravili preiskave.
* **Če se dolgotrajno zdravite z zdravilom Tysabri**, zlasti, če je to dlje kot dve leti.

* **Če ste jemali zdravilo, imenovano *imunosupresiv***, ki zmanjša aktivnost vašega imunskega sistema.

Virus JC lahko povzroči tudi **drugo bolezen**, imenovano JCV GCN (*JCV nevropatija zrnastih celic*), o kateri so poročali pri nekaterih bolnikih, ki so prejemali to zdravilo. Simptomi JCV GCN so podobni simptomom PML.

Zdravnik lahko teste pri bolnikih, **pri katerih je tveganje za PML manjše**, redno ponavlja za ugotavljanje, da:

* Še vedno nimate protiteles proti virusu JC v krvi;
* Če se zdravite dlje kot 2 leti; če imate še vedno nižje ravni protiteles proti virusu JC v krvi.

**Če kdo dobi PML**

PML se lahko zdravi in zdravljenje z zdravilom Tysabri se ustavi. Vendar nekateri ljudje **dobijo reakcijo**, ker se zdravilo Tysabri odstrani iz telesa. Ta reakcija (znana kot **IRIS** ali vnetni sindrom obnove imunskega sistema) lahko povzroči, da se vam bolezen poslabša, kar vključuje tudi poslabšano delovanje možganov.

**Bodite pozorni na druge okužbe**

Nekatere okužbe, ki niso PML, so lahko tudi resne in so lahko posledica virusov, bakterij in drugih vzrokov.

**Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro,** če menite, da imate okužbo (glejte tudi poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

**Spremembe ravni trombocitov**

Natalizumab lahko zmanjša število trombocitov, ki so odgovorni za strjevanje krvi. To lahko povzroči stanje, imenovano trombocitopenija (glejte poglavje 4), kar pomeni, da se vaša kri morda ne strjuje dovolj hitro za zaustavitev krvavitve. To lahko privede do pojava modric in resnejših težav, kot je čezmerna krvavitev. Če se vam pojavijo nepojasnjene modrice, rdeče ali vijoličaste pike na koži (imenovane petehije), krvavitev iz kožnih ureznin, ki ne preneha oziroma se še naprej izceja, dolgotrajna krvavitev iz dlesni ali nosu, kri v urinu ali blatu ali krvavitev v beločnicah, se takoj posvetujte z zdravnikom.

**Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne smete dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

**Druga zdravila in zdravilo Tysabri**

Obvestite zdravnika, če prejemate, ste pred kratkim prejeli ali pa boste morda začeli prejemati katero koli drugo zdravilo.

* **Tega zdravila ne smete dobiti**, če se zdaj zdravite z drugimi zdravili, ki vplivajo na **imunski sistem**, vključno z nekaterimi zdravili za zdravljenje multiple skleroze.
* Če ste **predhodno** prejemali zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, morda ne boste mogli uporabljati tega zdravila.

**Nosečnost in dojenje**

* **Ne uporabljajte tega zdravila, če ste noseči**, razen če ste se tako dogovorili z zdravnikom. Zdravnika nemudoma obvestite, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev.
* **Zdravilo Tysabri se med dojenjem ne sme uporabljati**. Zdravnik vam bo pomagal, da se odločite, ali boste prenehali dojiti ali uporabljati to zdravilo.

Če ste noseči ali dojite, mislite, da bi lahko bili noseči ali nameravate zanositi, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo upošteval tveganje za dojenčka in koristi za mater.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Omotica je zelo pogost neželeni učinek in če se pojavi pri vas, ne smete voziti ali upravljati strojev.

**Zdravilo Tysabri vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 300 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

1. **Kako se daje zdravilo Tysabri**

Injekcije zdravila Tysabri vam bo predpisal zdravnik z izkušnjami v zdravljenju MS. Če vaše predhodno zdravljenje ni povzročilo nobenih težav, vam lahko zdravnik drugo zdravilo za MS neposredno zamenja z zdravilom Tysabri.

* Zdravnik bo naročil **krvne preiskave**, da ugotovi, ali imate protitelesa proti virusu JC in druge morebitne težave.
* Zdravnik bo za vas uredil **slikanje z MR**, ki se bo med zdravljenjem ponovilo.
* **Pri prehodu z nekaterih zdravil za MS** vam bo zdravnik mogoče svetoval, da določen čas počakate, da bo večina predhodnega zdravila odstranjena iz vašega telesa.
* Če vaše zdravstveno stanje to dopušča, se bo zdravnik z vami morda pogovoril o možnosti, da bi dobivali injekcije izven klinike (npr. na domu). Te injekcije lahko daje zdravstveni delavec, vi sami ali skrbnik, pod pogojem, da izpolnjujete določena merila. **Kljub temu boste še vedno morali obiskovati kliniko ali bolnišnico za preglede, vključno s tistimi za redne krvne preiskave in slikanje z MR.**
* Če zdravnik odloči, da si lahko zdravilo dajete sami (ali da vam ga lahko daje vaš skrbnik), vas bo zdravstveni delavec nadzoroval pri dajanju prvih dveh odmerkov (po 2 injekciji vsak).
* Zdravstveni delavec bo pred prvo uporabo injekcijskih brizg vam ali vašemu skrbniku podal podrobna navodila in pokazal, kako pripraviti in injicirati zdravilo.
* Če zdravnik odloči, da si lahko zdravilo dajete sami ali da vam ga lahko daje vaš skrbnik, morate poskrbeti za to, da boste **pred vsakim odmerkom** prebrali opozorilno kartico za bolnika ter pregledali seznam simptomov PML in Kontrolni seznam pred dajanjem zdravila. Če se pojavijo ali poslabšajo kateri koli simptomi, ne dajajte odmerka in takoj obvestite zdravnika.
* Priporočeni odmerek za odrasle je 300 mg na vsake štiri tedne.
* Vsak odmerek se daje v obliki **dveh injekcij** pod kožo v stegno, trebuh (vsaj 6 cm stran od popka) ali hrbtno stran nadlahti (slednje le v primeru, ko injekcijo daje zdravstveni delavec ali skrbnik). To traja do 30 minut.
* Informacije o pripravi in dajanju tega zdravila so na koncu tega navodila.

**Če se prenehate zdraviti z zdravilom Tysabri**

Redno odmerjanje tega zdravila je pomembno, zlasti v prvih mesecih zdravljenja. Pomembno je, da z zdravljenjem nadaljujete tako dolgo, dokler vi in vaš zdravnik menita, da vam koristi. **Ne prenehajte uporabljati zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.** Pri bolnikih, ki so prejeli enega ali dva odmerka zdravila Tysabri, nato pa prekinili zdravljenje za 3 mesece ali več, je bila večja verjetnost za pojav alergijskih reakcij, ko so ponovno pričeli z zdravljenjem.

**Preverjanje alergijskih reakcij**

Nekaj bolnikov je imelo alergijsko reakcijo na to zdravilo. Zdravnik bo med injiciranjem in še eno uro po tem morda preverjal alergijske reakcije. Če si zdravilo dajete sami ali vam ga daje skrbnik in se vam pojavi alergijska reakcija, takoj prekinite injiciranje in poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 4, *Možni neželeni učinki*.

**Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tysabri**

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

Za dajanje celotnega odmerka je treba uporabiti dve injekcijski brizgi. Pomembno je, da uporabite **obe injekcijski brizgi** in da ju uporabite ob predpisanem času jemanja zdravila. Če injekcije dajete vi ali vaš skrbnik in ste pozabili uporabiti odmerek ali ste injicirali le eno injekcijsko brizgo, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

**Bo zdravilo Tysabri vedno delovalo?**

Pri nekaterih bolnikih, ki prejemajo zdravilo Tysabri, lahko naravna zaščita telesa sčasoma ustavi pravilno delovanje zdravila, saj telo razvije protitelesa proti zdravilu. Zdravnik se lahko na podlagi krvnih preiskav odloči, ali pri vas to zdravilo ne učinkuje pravilno, in zdravljenje po potrebi ustavi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Tysabri, se posvetujte z zdravnikom. Pri uporabi tega zdravila vedno upoštevajte napotke v tem navodilu ali navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Subkutano je na nalepki injekcijske brizge okrajšano kot s.c.

**4. Možni neželeni učinki**

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

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

**Znaki resne okužbe možganov:**

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

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

**Znaki drugih resnih okužb:**

* nepojasnjena zvišana telesna temperatura,
* huda driska,
* zasoplost,
* dolgotrajna omotica,
* glavobol,
* hujšanje,
* brezvoljnost,
* motnja vida,
* bolečina ali pordelost očesa.

**Znaki alergijske reakcije:**

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

Najverjetneje je, da se bodo le-ti pojavili med injiciranjem ali kmalu zatem.

**Znaki morebitnih težav z jetri:**

* porumenelost kože ali beločnic,
* nenavadno temen urin,
* nenormalni testi delovanja jeter.

**Takoj se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro**, če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov ali če mislite, da imate okužbo. **Opozorilno kartico za bolnika** in to navodilo za uporabo **pokažite** vsakemu zdravniku ali medicinski sestri, ki vas zdravi, ne le nevrologu.

**Drugi neželeni učinki**

**Zelo pogosti** (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

* okužbe sečil,
* vnetje žrela in zamašen nos ali nosni izcedek,
* glavobol,
* omotica,
* siljenje na bruhanje (*navzea*),
* bolečine v sklepih,
* utrujenost.

**Pogosti** (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov):

* anemija (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledo kožo in zasoplost ali pomanjkanje energije),
* alergija (*preobčutljivost*),
* tresavica,
* srbeč izpuščaj (*koprivnica*),
* bruhanje,
* zvišana telesna temperatura,
* težave z dihanjem (*dispnej*a),
* pordelost obraza ali telesa (*zardevanje*),
* okužba s herpesom,
* nelagodje okoli mesta injiciranja. Lahko se pojavijo bolečina, modrica, rdečina, srbenje ali oteklina.

**Občasni** (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov):

* huda alergija (*anafilaktična reakcija*),
* progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML),
* vnetna motnja po prenehanju uporabe zdravila,
* otekanje obraza,
* povečano število belih krvnih celic (*eozinofilija*),
* zmanjšanje števila trombocitov,
* hitro pojavljanje modric (*purpura*).

**Redki** (prizadenejo lahko največ 1 od 1000 bolnikov):

* herpetična okužba očesa,
* huda anemija (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledo kožo in zasoplost ali pomanjkanje energije),
* huda podkožna oteklina,
* visoke ravni bilirubina v krvi (*hiperbilirubinemija*), ki lahko povzročijo simptome, kot so porumenelost oči ali kože, zvišana telesna temperatura in utrujenost.

**Neznana** (pogostnosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov):

* neobičajne okužbe možganov in oči,
* poškodbe jeter.

Če mislite, da se je pri vas pojavila okužba, **nemudoma govorite s svojim zdravnikom**.

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

**Poročanje o neželenih učinkih**

**Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Tysabri**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

Ne zamrzujte.

Injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjene injekcijske brizge lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za celotni skupni čas do največ 24 ur, vključno s časom, potrebnim za segrevanje zdravila na sobno temperaturo pred dajanjem. Injekcijske brizge je mogoče vrniti v hladilnik in uporabiti pred datumom izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Datum in čas odstranitve pakiranja iz hladilnika je treba zabeležiti na škatlo. Zavrzite injekcijske brizge, če so bile zunaj hladilnika več kot 24 ur. Ne uporabljajte zunanjih virov toplote, kot je na primer vroča voda, za segrevanje napolnjenih injekcijskih brizg.

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

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Tysabri**

Učinkovina je natalizumab.

Vsaka 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg natalizumaba.

Druge sestavine so:

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev klorid (glejte poglavje 2, *Zdravilo Tysabri vsebuje natrij*)

polisorbat 80 (E 433)

voda za injekcije

**Izgled zdravila Tysabri in vsebina pakiranja**

Zdravilo Tysabri je brezbarvna do rahlo rumenkasta, rahlo motna do motna tekočina.

Vsaka škatla vsebuje dve injekcijski brizgi.

Zdravilo Tysabri je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo dve injekcijski brizgi.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemska

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +32 2 219 12 18 | **Lietuva**  Biogen Lithuania UAB  Tel: +370 5 259 6176 |
| **България**  ТП ЕВОФАРМА  Teл.: +359 2 962 12 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +352 2 219 12 18 |
| **Česká republika**  Biogen (Czech Republic) s.r.o.  Tel: +420 255 706 200 | **Magyarország**  Biogen Hungary Kft.  Tel.: +36 (1) 899 9883 |
| **Danmark**  Biogen (Denmark) A/S  Tlf.: +45 77 41 57 57 | **Malta**  Pharma MT limited  Tel: +356 213 37008/9 |
| **Deutschland**  Biogen GmbH  Tel: +49 (0) 89 99 6170 | **Nederland**  Biogen Netherlands B.V.  Tel: +31 20 542 2000 |
| **Eesti**  Biogen Estonia OÜ  Tel: +372 618 9551 | **Norge**  Biogen Norway AS  Tlf: +47 23 40 01 00 |
| **Ελλάδα**  Genesis Pharma SA  Τηλ: +30 210 8771500 | **Österreich**  Biogen Austria GmbH  Tel: +43 1 484 46 13 |
| **España**  Biogen Spain SL  Tel: +34 91 310 7110 | **Polska**  Biogen Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 351 51 00 |
| **France**  Biogen France SAS  Tél: +33 (0)1 41 37 95 95 | **Portugal**  Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda  Tel: +351 21 318 8450 |
| **Hrvatska**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +358 (0) 1 775 73 22 | **România**  Johnson & Johnson Romania S.R.L.  Tel: +40 21 207 18 00 |
| **Ireland**  Biogen Idec (Ireland) Ltd.  Tel: +353 (0)1 463 7799 | **Slovenija**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 511 02 90 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Biogen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 323 340 08 |
| **Italia**  Biogen Italia s.r.l.  Tel: +39 02 584 9901 | **Suomi/Finland**  Biogen Finland Oy  Puh/Tel: +358 207 401 200 |
| **Κύπρος**  Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  Τηλ: +357 22 76 57 15 | **Sverige**  Biogen Sweden AB  Tel: +46 8 594 113 60 |
| **Latvija**  Biogen Latvia SIA  Tel: +371 68 688 158 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

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

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA**

**Tysabri 150 mg**

**raztopina za injiciranje**

**natalizumab**

**injekcija za subkutano (podkožno) uporabo**

**celotni odmerek = dve napolnjeni injekcijski brizgi**

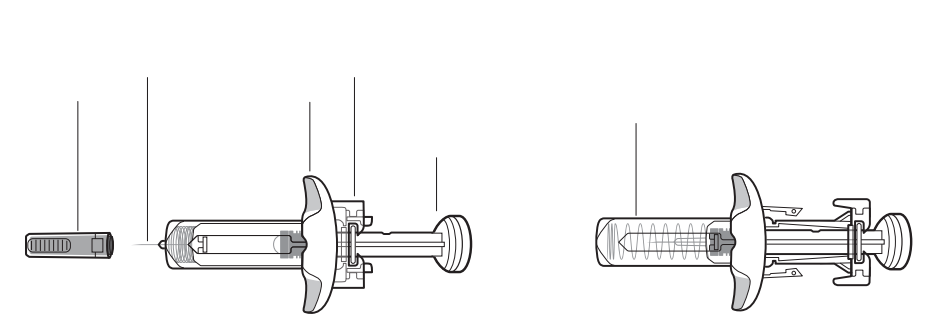
Ta »Navodila za uporabo« vsebujejo informacije o tem, kako injicirati napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Tysabri.

Preden začnete uporabljati napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Tysabri (v teh navodilih imenovano »injekcijska brizga«) in nato vsakič, ko prejmete novo zalogo zdravila preberite ta navodila za uporabo. Možno je, da bodo na voljo nove informacije.

Te informacije ne morejo nadomestiti pogovora z zdravstvenim delavcem o vaši bolezni ali zdravljenju.

**Sestavni deli medicinskega pripomočka z zdravilom Tysabri**

Ne odstranite prirobnice za prst. Prirobnica za prst vam bo omogočila, da injekcijsko brizgo med postopkom injiciranja držite bolj trdno.



bat

Ščitnik igle je zasnovan tako, da pokrije celotno iglo, ko je injekcijska brizga izpraznjena in je bat sproščen.

igla

zaporka igle

prirobnica za prst

ščitnik igle

**Pred uporabo**

**Po uporabi**

**Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred injiciranjem zdravila Tysabri**

Zdravilo Tysabri je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi (ki jo v teh navodilih imenujemo »injekcijska brizga«). Vsaka škatla zdravila Tysabri vsebuje dve injekcijski brizgi. Za celoten odmerek boste morali uporabiti obe injekcijski brizgi, s presledkom manj kot 30 minut.

* Če si zdravilo dajete sami ali vam ga daje skrbnik, mora zdravstveni delavec vam ali vašemu skrbniku pokazati, kako pripraviti in injicirati injekcijske brizge, preden jih prvič uporabite. Če injekcije dajete vi ali vam jih daje skrbnik in ste pozabili uporabiti odmerek ali ste injicirali samo eno injekcijsko brizgo, se posvetujte s farmacevtom ali lečečim zdravnikom.
* Injekcijske brizge so namenjene samo za subkutano (podkožno) injiciranje (injicirati je treba neposredno v maščobno plast pod kožo).
* Vsaka injekcijska brizga se sme uporabiti samo enkrat (enkratna uporaba). Ne smete jih ponovno uporabiti.
* Ne delite injekcijskih brizg z drugimi ljudmi, tudi če imajo enako bolezen kot vi. Lahko bi namreč povzročili okužbo pri njih ali sebi.

**Opomba za zdravstvene delavce:**

Bolnike je treba **med subkutanimi injiciranji in še 1 uro po njih opazovati** glede znakov in simptomov reakcij na injiciranje, vključno s preobčutljivostjo. **Po prvih šestih odmerkih zdravila Tysabri**, ne glede na pot uporabe, je treba bolnike po subkutanem injiciranju opazovati skladno s klinično presojo.

**Shranjevanje zdravila Tysabri**

* Injekcijsko brizgo in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!
* Injekcijske brizge shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).
* **Po potrebi se lahko injekcijske brizge shranjujejo pri sobni temperaturi (do 30 °C) do največ 24 ur. Če so bile injekcijske brizge zunaj hladilnika več kot 24 ur, jih ne uporabljajte.**
* Injekcijske brizge shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
* Injekcijskih brizg ne zamrzujte in jih ne izpostavljajte temperaturam nad 30 °C.
* Injekcijske brizge lahko vrnete nazaj v hladilnik in uporabite pred iztekom roka uporabnosti, navedenega na nalepki in škatli zdravila.

**Priprava na injiciranje zdravila Tysabri:**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Zberite potrebne pripomočke.**  * Zberite potrebne pripomočke in jih položite na čisto, ravno površino na dobro osvetljenem prostoru. | blazinica iz gaze  zbiralnik za ostre predmete  samolepilni obliž  alkoholni zloženec |
| 1. **Vzemite 2 injekcijski brizgi iz hladilnika in počakajte 30 minut.**  * Vzemite škatlo, ki **vsebuje DVE injekcijski brizgi**, iz hladilnika in počakajte vsaj 30 minut, da injekcijski brizgi dosežeta sobno temperaturo (do 30 °C). | NAVODILA ZA UPORABO  **30 min** |
| **Ne** uporabljate zunanjih virov toplote, kot je na primer topla voda, da bi ogreli injekcijski brizgi. |
| 1. **Umijte si roke in jih posušite.**  * Temeljito si umijte roke z milom in vodo. Nato osušite roke. | A drawing of a person washing their hands  Description automatically generated |
| 1. **Preglejte injekcijski brizgi.** 2. Preverite datum izteka roka uporabnosti na obeh injekcijskih brizgah (oznaka a). | A diagram of a device  Description automatically generated  LOT ABC0000  EXP LLLL-MM  LOT ABC0000  EXP LLLL-MM  LOT ABC0000  EXP LLLL-MM |
| **Ne** uporabljajte injekcijske brizge, če je datum izteka roka uporabnosti pretekel. |
| 1. Preglejte injekcijski brizgi, da vidite, ali sta poškodovani ali razpokani (oznaka b). |
| **Ne** uporabiteinjekcijske brizge, če je poškodovana ali razpokana. |
| 1. Prepričajte se, da je zdravilo v obeh injekcijskih brizgah brezbarvno do rahlo rumeno, prozorno do rahlo opalescentno (biserno) ter brez vidnih delcev (oznaka c). |
| **Ne** uporabljajte injekcijske brizge, če tekočina vsebuje vidne delce.  **Ne** uporabljajte injekcijske brizge, če je pred uporabo padla. Obvestite zdravstvenega delavca, če imate katero koli od teh težav z injekcijskimi brizgami. |
| V zdravilu boste morda opazili mehurčke. To je normalno.  **Opomba:** Videz zdravila se lahko spremeni, ko ga vzamemo iz hladilnika. To je normalno. |
| 1. **Izberite 1. mesto za injiciranje.**   **a.** Uporabite eno od naslednjih mest za injiciranje:  **- trebuh** (vsaj 6 centimetrov stran od popka).  **- sprednji del stegna**  **- zunanji del nadlahti** (samo če zdravilo daje skrbnik)  **b. Ne** injicirajte v dele telesa, kjer je koža občutljiva, pordela, okužena ali so na njej modrice ali brazgotine.  **c.** Med posameznimi injekcijami spreminjajte (izmenjujte) mesto za injiciranje. | **= injicira skrbnik**  **= injicira bolnik** |
|  |
| 1. **Očistite 1. mesto za injiciranje.**   **a.** Kožo očistite z alkoholnim zložencem.  **b.** Počakajte, da se koža posuši na zraku, preden injicirate odmerek. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |
| Očiščenega območja se **ne** dotikajte, ne mahajte nad njim in ne pihajte nanj. |

**Injiciranje 1. injekcijske brizge**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Odstranite zaporko igle.**   **a.** Z eno roko držite telo injekcijske brizge, tako da je igla obrnjena navzgor.  **b.** Z drugo roko trdno primite zaporko igle in jo povlecite naravnost stran z igle.  **c.** Zaporko igle zavrzite takoj po odstranitvi.    **Opomba:** morda boste opazili kapljico tekočine na konici igle. To je normalno. | A close-up of a needle  Description automatically generated |
| * **Ne** dotikajte se injekcijske igle in **ne** natikajte zaporke nazaj nanjo. Lahko bi se namreč zbodli. * **Ne** vlecite bata brizge. |
| 1. **Vstavite iglo v 1. mesto za injiciranje.**   **a.** Stisnite kožo okoli očiščenega mesta za injiciranje.  **b.** Z drugo roko držite injekcijsko brizgo kot svinčnik in s hitrim vbodom vstavite iglo pod kotom od 45 do 90 stopinj, tako da je igla v celoti pod kožo. | **OK**  **45°**  **90°** |
| 1. **Dajte 1. injekcijo.**   **a.** Ko je igla vstavljena v kožo, sprostite stisnjeno kožo.  **b.** Počasi potisnite bat injekcijske brizge povsem navzdol, kolikor gre, da injicirate vse zdravilo. | bat |
| Poskrbite za to, da potisnete bat v celoti navzdol, da prejmete vso zdravilo in da se aktivira ščitnik igle. |
| 1. **Izvlecite iglo iz mesta injiciranja.**  * Ko je injekcijska brizga izpraznjena, začnite sproščati bat in naravnost izvlecite injekcijsko brizgo iz mesta injiciranja, dokler ni celotna igla pokrita s ščitnikom igle. | A drawing of a syringe  Description automatically generated |
| Če se ščitnik igle ne sproži, da bi pokril iglo, **ne** natikajte zaporke nazaj na injekcijsko brizgo. Odložite jo v zbiralnik za ostre predmete in se za pomoč obrnite na zdravstvenega delavca. |
| 1. **Preglejte in oskrbite mesto injiciranja.**  * Po potrebi mesto injiciranja prekrijte z blazinico iz gaze ali obližem. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |

**Injiciranje 2. injekcijske brizge**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Izberite 2. mesto za injiciranje.**   **a.** Izberite drugo mesto za injiciranje. Uporabite lahko eno od naslednjih mest za injiciranje:  **- trebuh** (vsaj 6 centimetrov stran od popka)  **- sprednji del stegna**  **- zunanji del nadlahti** (samo če zdravilo daje skrbnik)  **b. Ne** injicirajte v dele telesa, kjer je koža občutljiva, pordela, okužena ali so na njej modrice ali brazgotine.  **c.** Med posameznimi injekcijami spreminjajte (izmenjujte) mesto za injiciranje.  **d.** Če injicirate v isti del telesa, mora biti mesto za 2. injiciranje vsaj 3 centimetre oddaljeno od prvega mesta injiciranja. | **= injicira skrbnik**  **= injicira bolnik**    **Če injicirate v isti del telesa, naj bosta mesti injiciranja oddaljeni vsaj 3 cm.**  DRUGA injekcija  PRVA injekcija |
| 1. **Očistite 2. mesto za injiciranje.**   **a.** Kožo očistite z alkoholnim zložencem.  **b.** Počakajte, da se koža posuši, preden injicirate odmerek. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |
| Očiščenega območja se **ne** dotikajte, ne mahajte nad njim in ne pihajte nanj. |
| 1. **Dajte 2. injekcijo.**   **a.** **Za injiciranje DRUGE injekcijske brizge ponovite korake od 7 do 11**, da dobite celoten odmerek.  Dajte injekciji eno za drugo brez posebnega časovnega presledka. Drugo injekcijo je treba dati najkasneje 30 minut po prvi injekciji. | VAŠ  CELOTEN  ODMEREK  UPORABITE  2  INJEKCIJSKI BRIZGI ZA  CELOTEN ODMEREK  =  + |

**Zavrzite zdravila Tysabri**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Odvrzite obe injekcijski brizgi.**  * Po uporabi obe uporabljeni injekcijski brizgi takoj odvrzite v zbiralnik za ostre predmete. | A hand putting syringes into a red box  Description automatically generated |
| **Ne** odvrzite uporabljenega zbiralnika za ostre predmete ali katere koli uporabljene injekcijske brizge med gospodinjske odpadke. |
| Če nimate zbiralnika za ostre predmete, lahko zanj zaprosite zdravstvenega delavca ali pa uporabite gospodinjski zbiralnik, ki:   * je izdelan iz močne plastike; * ga lahko zaprete s tesno prilegajočim se pokrovom, odpornim na prebadanje, ki preprečuje izstop ostrih predmetov; * med uporabo ostane pokončen in stabilen; * preprečuje iztekanje tekočin in * je ustrezno označen, da opozarja na nevarne odpadke v notranjosti zbiralnika.   Ko bo vaš zbiralnik za ostre predmete skoraj poln, upoštevajte smernice, da ga boste pravilno odvrgli. Morda so v veljavi državni ali lokalni predpisi o tem, kako je treba odvreči uporabljene injekcijske brizge.  Ne odvrzite uporabljenega zbiralnika za ostre predmete med gospodinjske odpadke, razen če to dovoljujejo smernice.  Uporabljenega zbiralnika za ostre predmete ne smete reciklirati. | |