

Handwritten signature

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој лек подлежи на дополнителен мониторинг. Тоа ќе овозможи побрзо препознавање на нови информации за безбедноста. Од професионалните здравствени работници е побарано да пријават какви било сомнителни несакани реакции. Види дел 4.8 за тоа како да пријавите несакани реакции.

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИ ПРОИЗВОД

TYSABRI® 300 mg концентрат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој ml концентрат содржи 20 mg натализумаб.

Кога е разреден (види дел 6.6), растворот за инфузија содржи околу 2.6 mg / ml натализумаб. Натализумаб е рекомбинирано хуманизирано анти - $\alpha 4$ - интегрин антителио произведено во глувчешка клеточна линија со технологија на рекомбинирана ДНК.

Ексципиенс со познат ефект

Секоја вијала содржи 2.3 mmol (или 52 mg) натриум. Кога ќе се раствори во 100 ml натриум хлорид 9 mg / ml (0.9%) лекот содржи 17.7 mmol (или 406 mg) натриум.

За целата листа на помошни состојки, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија.
Безбоен, бистар или слабо опалесцентен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

TYSABRI® се посочува како променлива терапија кај возрасни за една болест кај многу активна повратно - повторувачка мултиплекс склероза за следните групи на пациенти:

- Пациенти со голема активност на болеста и покрај целосен и соодветен третман најмалку една терапија за модифицирана болест (ДМТ). (за исклучоци и информации за периодот без терапија " washout" период Ве молиме погледнете Дел 4.4 и 5.1).

или



- Пациенти со брзо евалуирачка сериозна повратно - повторувачка мултиплекс склероза дефинирана со две или повеќе онеспособувачки враќања на болеста во една година, и со една или повеќе гадолиниум - подобрени лезии на магнетната резонанца на мозокот или значително зголемување на оптоварувањето на T2 лезиите во споредба со претходната магнетна резонанца.

4.2 Дозирање и начин на примена

Терапијата со TYSABRI® треба да биде започната и постојано надгледувана од специјализирани лекари со искуство во дијагностицирањето и третманот на невролошки состојби, во центри со навремен пристап до магнетна резонанца.

На пациентите третирани со лекот TYSABRI® мора да им се даде картон за пациент со предупредување и да бидат информирани за ризиците од лекот (видете го упатството во пакувањето). По две години третман, пациентите треба да бидат повторно информирани за ризиците од лекот TYSABRI®, особено зголемениот ризик од прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ), и треба да бидат обучени заедно со нивните негуватели да ги препознаат раните знаци и симптоми на ПМЛ.

Треба да бидат достапни ресурси за управување со хиперсензитивните реакции, како и пристап до магнетна резонанца.

Некои пациенти може да биле изложени на имunosупресивни лекови (пр. митоксантрон, циклофосфамид, азатиоприн). Овие лекови имаат потенцијал да предизвикаат продолжена имunosупресија, дури и откако ќе се прекине со земањето на дозите. Заради тоа докторот мора да потврди дека таквите пациенти не се имунокомпромитирани пред да започнат со третманот со лекот TYSABRI® (види дел 4.4).

Дозирање

TYSABRI® 300 mg се администрира со интравенозна инфузија еднаш на секои 4 недели.

Континуираната терапија мора внимателно да се преиспита кај пациенти кои не покажуваат доказ на терапевтска корист по 6 месеци.

Податоците за безбедноста и ефикасноста на натализумаб за 2 години биле создадени од контролирана, двојно - „слепа“ студија. По две години постојана терапија овој лек треба да се земе предвид само по преиспитување на потенцијалот за корист и ризик. Пациентите треба да бидат повторно информирани за факторите на ризик од ПМЛ, како времетраењето на третманот, употреба на имunosупресив пред примање на лекот TYSABRI® и присуството на анти - Џон Канингам (JCV) антитела (види Дел 4.4).

Повторна администрација

Ефикасноста на повторната администрација не е одредена, за безбедност види дел 4.4.



Посебни популации

Постари лица

Лекот TYSABRI® не се препорачува за употреба кај пациенти на 65 години или повеќе заради недостаток на податоци за оваа популација.

Бубрежно и хепатално нарушување

Не се спроведени студии за истражување на ефектите од бубрежно и хепатално нарушување.

Механизмот за елиминација и резултатите од фармакокинетиката на популацијата укажуваат дека нема да биде неопходно приспособувањето на дозата кај пациентите со бубрежно и хепатално нарушување.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на TYSABRI® кај деца и адолесценти до 18 години не е утврдена. Неможе да се направи прилагодување на дозата. Податоци кои се моментално достапни се опишани во дел 4.8 и 5.1.

Метод на администрација

TYSABRI® е за интравенозна употреба.

За упатство за дилуирање на лекот пред администрација, види дел 6.6.

По дилуирањето (види дел 6.6), инфузијата треба да биде администрирана во рок од околу 1 час и пациентите треба да бидат набљудувани за време на инфузијата и 1 час по завршувањето на инфузијата заради појава на знаци и симптоми на хиперсензитивни реакции.

Лекот TYSABRI® не смее да се администрира како интравенска инјекција.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензибилност на натализумаб или на некој од ексципиенсите, наведени во дел 6.1.

Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)

Пациентите со зголемен ризик за опортунистички инфекции, вклучувајќи имунокомпромитирани пациенти (вклучувајќи ги оние кои во моментот примаат имуносупресивни терапии или тие кои се имунокомпромитирани од претходни терапии, (види дел 4.4 и 4.8).

Во комбинација со друга терапија за модифицирана болест (ДМТ).

Познати активни малигнитети, освен за пациенти со карциноми на базалните клетки на кожата.



4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)

Употребата на лекот TYSABRI® се поврзува со зголемен ризик од ПМЛ, опортунистичка инфекција предизвикана од ЦК (Џон Канингам) вирус, која може да биде фатална или да резултира со сериозен инвалидитет. Како резултат на овој зголемен ризик од развивање на ПМЛ, придобивките и ризиците од третманот со лекот TYSABRI® треба индивидуално да се разгледаат од страна на лекарот – специјалист и пациентот; пациентите треба да се следат на редовни интервали во текот на третманот и треба да бидат обучени заедно со нивните негуватели да ги препознаат раните симптоми на ПМЛ. ЦК вирус исто така предизвикува JCV грануларна клеточна неуронпатија (GCN) која е забележана кај пациенти лекувани со TYSABRI®. Симтомите на GCN се слични како симптомите на ПМЛ (односно церебрален синдром).

Следните фактори на ризик се поврзуваат со зголемен ризик од ПМЛ.

- Присуство на анти - JCV антитела
- Времетраење на третманот, особено подолго до 2 години. После 2 години, пациентите треба повторно да бидат информирани за ризикот од ПМЛ при употреба на TYSABRI®
- Употреба на имunosупресант пред примањето на лекот TYSABRI®.

Пациентите кои се позитивни за анти - JCV антитела се со зголемен ризик за развивање на ПМЛ во споредба со тие кои се негативни за анти - JCV антитела. Пациентите кои ги имаат сите три ризици за ПМЛ (т.е. позитивни за анти - JCV антитела и примале повеќе од две години терапија со лекот TYSABRI®, и претходно примале имunosупресивна терапија) имаат значително поголем ризик од ПМЛ.

Кај пациенти кои се позитивни за анти - JCV антитела, лекувани со TYSABRI® а кои претходно не употребувале имunosупресиви, степенот на анти - JCV антитела одговор (индекс) е поврзан со степенот за ризик од ПМЛ.

Кај пациентите за кои се смета дека имаат голем ризик, третманот со лекот TYSABRI® треба да се продолжи единствено доколку придобивките се поголеми од ризиците. За проценка на ризиците од ПМЛ кај различни подгрупи на пациенти, ве молиме повикајте се на информации за лекарот и упатства за раководење.

Тестирањето за анти - JCV антитела

Тестирањето за анти - JCV антитела обезбедува информации за поддршка за стратификација на третманот со лекот TYSABRI®. Се препорачува тестирање за серум анти - JCV антитела пред почнувањето на терапијата со лекот TYSABRI® или кај пациентите кои го примаат лекот со непознат статус на антитела. Пациентите негативни за анти - JCV антитела можат сепак да бидат во ризик од ПМЛ заради причини како нова JCV инфекција, променлив статус на антитела или лажен негативен резултат на тестот. Се препорачува повторно тестирање на пациентите негативни за анти - JCV антитела на секои 6 месеци. Се препорачува повторно тестирање на пациентите со мал ризик кои



немаат историја за претходна употреба на имunosупресиви, на секои 6 месеци, после две години од лекувањето со TYSABRI®.

Анализата за анти - JCV антитела (ELISA) не треба да се користи за дијагностицирање на ПМЛ. Употребата на плазмаферезис (PLEX) или интравенски имуноглобулин (IVIg) може значително да влијае врз интерпретацијата на тестот за серумски анти - JCV антитела. Пациентите не треба да бидат тестирани за анти - JCV антитела во тек на 2 недели при PLEX поради отстранување на антителата од серумот, или во тек на 6 месеци при IVIg (т.е 6 месеци = 5x периодот на полуживот на имуноглобулини)

За подетални информации за Тестирањето за анти - JCV антитела Ве молиме погледнете ги Информации за лекарот и Упатства за раководење.

MRI (магнетна резонанца) Скрининг

Пред почетокот на третманот со лекот TYSABRI®, неодамнешна (вообичаено не постара од 3 месеци) магнетна резонанца треба да биде достапна како референца, и да се извршува најмалку еднаш годишно. Почеста магнетна резонанца (на пр. еднаш на 3 до 6 месеци) со користење на скратен протокол треба да биде достапна за пациенти со висок ризик од ПМЛ. Ова вклучува:

- Пациенти кои ги имаат сите три ризик фактори за ПМЛ (се позитивни за анти - JCV антитела и биле на терапија со TYSABRI® подолго од 2 години и претходно употребувале имunosупресивна терапија)

или

- Пациенти со висок анти - JCV антитела индекс кои биле на терапија со TYSABRI® подолго од 2 години и кои немаат историја за претходна употреба на имunosупресивна терапија

Моменталните докази укажуваат на тоа дека ризикот од ПМЛ е низок при индекс еднаков или под 0.9 и значително се зголемува над 1.5 кај пациенти кои биле на терапија со TYSABRI® подолго од 2 години (за подетални информации Ве молиме погледнете Информации за лекарот и Упатства за раководење)

Не се изведени студии за да се процени ефикасноста и безбедноста на лекот TYSABRI® при промена на терапија на пациенти од ДМТ со имunosупресивен ефект. Не е познато дали пациенти кои имале премин од ваква терапија на TYSABRI® имаат зголемен ризик од појава на ПМЛ, затоа овие пациенти треба да се следат почесто (т.е слично на пациенти кои имале премин од имunosупресивна терапија на TYSABRI®)

ПМЛ треба да се смета како диференцијална дијагноза кај секој пациент со МС кој употребува TYSABRI® со манифестација на невролошки симптоми и/или нови мозочни лезии на MRI. Пријавени се случаи на асимтоматична ПМЛ врз основа на MRI и позитивна JCV DNA во цереброспиналната течност.

Лекарот за подетални информации за управување со ризикот од ПМЛ кај пациенти на терапија со TYSABRI® треба да се води по Информациите за лекарот и Упатствата за раководење.

Доколку постои сомнеж за ПМЛ или JCV GCN, понатамошното дозирање мора да биде запрено сè додека не се исклучи можноста за ПМЛ.



Лекарите треба да го проценат пациентот за да одредат дали симптомите укажуваат на невролошка дисфункција, и доколку е така, дали тие симптоми се вообичаени за мултиплекс склероза или можеби укажуваат на ПМЛ или JCV GCN. Доколку постојат сомнежи, понатамошната проценка, вклучувајќи и скенирање со магнетна резонанца по можност со контраст (споредено со основната магнетната резонанца пред третманот), испитување на цереброспинална течност (CSF) за JC вирусна ДНК и повторни невролошки процени, треба да се земат предвид како што е опишано во информации за лекарот и упатства за раководење (види едукативни упатства). Откако лекарот ја исклучил ПМЛ и/или JCV GCN (доколку е неопходно, со повторување на снимањата, клиничките и / или лабораториските испитувања доколку останале клинички сомнежи), дозирањето со TYSABRI® може да продолжи.

Лекарот треба да биде особено внимателен во однос на симптомите кои укажуваат на ПМЛ или JCV GCN кои пациентот би можел да не ги забележи (пр. когнитивни, психијатриски симптоми или церебрален синдром). Пациентите, исто така, треба да бидат советувани да го информираат нивниот партнер или негувателите за нивниот третман, бидејќи тие може да забележат симптоми за кои пациентот не е свесен.

ПМЛ била пријавена по прекинување на лекот TYSABRI® кај пациенти кои немале наоди кои укажувале на ПМЛ во времето на прекинување. Пациентите и лекарите треба да продолжат да го следат истиот протокол за следење и да внимаваат за некакви нови знаци или симптоми кои би можеле да укажуваат на ПМЛ околу 6 месеци по прекинувањето на лекот TYSABRI®.

Доколку пациентот развива ПМЛ дозирањето со лекот TYSABRI® мора да биде трајно прекинато.

По реконструкцијата на имуниот систем кај имунокомпромитирани пациенти со ПМЛ било забележано подобрување.

ПМЛ и IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – Воспалителен синдром добиен од обновување на имунитет .

IRIS се појавува кај речиси сите пациенти со ПМЛ кои го примаат лекот по повлекувањето или отстранувањето на TYSABRI®, пр. со размена на плазма (види дел 5.2). Се смета дека IRIS се појавува како резултат на обновата на функцијата на имунитетот кај пациентите со ПМЛ, што може да доведе до сериозни невролошки компликации и може да биде фатално. Треба да се превземе набљудување за развој на IRIS, кое трае од неколку дена до неколку недели по размената на плазма кај пациентите со ПМЛ третирани со лекот TYSABRI®, и соодветен третман на придружното воспаление за време на закрепнувањето од ПМЛ (види информации за лекарот и упатства за раководење за дополнителни информации).

Инфекции кои вклучуваат други опортунистички инфекции

Други опортунистички инфекции биле пријавени со употребата на TYSABRI®, првично кај пациенти со Кронава болест кои биле имунокомпромитирани или каде постоел значаен коморбидитет, меѓутоа зголемениот ризик од други опортунистички инфекции со употреба на лекот кај пациентите без овие коморбидитети не може во моментот да се исклучи. Опортунистички инфекции биле, исто така, забележани кај пациенти со мултиплекс склероза третирани со TYSABRI® како монотерапија (види дел 4.8).



TYSABRI® го зголемува ризикот од развој на енцефалитис и менингитис предизвикан од herpes simplex или varicella zoster. Сериозни, опасни по живот а понекогаш и случаи кои резултираат со смрт од енцефалитис и менингитис предизвикан од herpes simplex или varicella zoster биле пријавени кај пациенти со мултиплекс склероза кои употребувале TYSABRI® (види Дел 4.8). Во случај на појава на херпес енцефалитис или менингитис употребата на лекот треба да се прекине и да се започне со употреба на соодветен третман за херпес енцефалитис или менингитис.

Акутна ретинална некроза (ARN) е ретка изразена вирусна инфекција на ретината предизвикана од страна на фамилијата на херпес вируси (т.е. варичела зостер). ARN е забележана кај пациенти кои употребувале TYSABRI®. ARN потенцијано може да резултира со губење на видот. Пациенти кои имаат очни симптоми како на пример намалена острина на видот, црвенило или болка во очите, треба да се упатат на скрининг на ретината за ARN. По потвдување на присуство на ARN, треба да се прекине употребата на лекот TYSABRI®.

Лекарите кои го препишуваат лекот треба да бидат свесни дека и други опортунистички инфекции може да се појават за време на терапијата со TYSABRI® и дека истите треба да ги вклучат во диференцијалната дијагноза на инфекции кои се појавуваат кај пациентите третирани со TYSABRI®. Доколку постои сомнеж за опортунистичка инфекција, дозирањето со TYSABRI® треба да биде прекинато додека таквите инфекции не се исклучат преку понатамошни оценувања.

Доколку пациент кој прима TYSABRI® развие опортунистичка инфекција, дозирањето со лекот мора да биде трајно прекинато.

Едукативни упатства

Сите лекари кои имаат намера да го препишат лекот TYSABRI® мора да се осигураат дека се запознаени со информациите за лекари и упатствата за управување.

Лекарите мора да разговараат за користа и ризиците од терапијата со TYSABRI® со пациентот и да му обезбедат Картон за пациент со предупредување. На пациентите треба да им биде кажано дека доколку развијат некаква инфекција треба да го информираат нивниот лекар дека биле третирани со TYSABRI®.

Лекарите треба да ги советуваат пациентите за важноста на непрекинатото дозирање, особено во првите месеци на третманот (види хиперсензитивност).

Хиперсензитивност

Со TYSABRI® се поврзуваат и некои хиперсензитивни реакции, вклучувајќи сериозни системски реакции (види дел 4.8). Овие реакции обично се појавуваат за време на инфузијата или 1 час по завршувањето на инфузијата. Ризикот за хиперсензитивност бил најголем кај првите инфузии и кај пациентите кои биле повторно изложени на TYSABRI® по почетното кратко изложување (една или две инфузии) и подолг период (три месеци или повеќе) без третман. Меѓутоа ризикот од хиперсензитивни реакции треба да се земе предвид за секоја администрирана инфузија.



Пациентите треба да бидат набљудувани за време на инфузијата и час по завршувањето на инфузијата (види дел 4.8). Треба да бидат достапни ресурси за управување со хиперсензитивните реакции.

Прекинете со администрацијата на TYSABRI® и започнете соодветна терапија при првите симптоми или знаци на хиперсензитивност.

Пациентите кои имале хиперсензитивна реакција мора да бидат трајно исклучени од третман со TYSABRI®.

Истовремен третман со имunosупресиви

Безбедноста и ефикасноста на TYSABRI® во комбинација со други имunosупресиви и антинеопластични терапии досега не била целосно одредена. Истовремената употреба на овие агенси со TYSABRI® може да го зголеми ризикот од инфекции, вклучувајќи опортунистички инфекции, и заради тоа не се препорачува.

Во клиничките испитувања за мултиплекс склероза Фаза 3, истовремениот третман на повторни враќања на болеста со краток тек на кортикостероиди не бил поврзан со зголемената стапка на инфекција. Кратките текови на кортикостероиди може да се искористат во комбинација со TYSABRI®.

Претходен третман со имunosупресиви или имуномодулатори

Не се изведени студии за да се процени ефикасноста и безбедноста на лекот TYSABRI® при промена на терапија на пациенти од ДМТ со имunosупресивен ефект. Не е познато дали пациенти кои имале премин од ваква терапија на TYSABRI® имаат зголемен ризик од појава на ПМЛ, затоа овие пациенти треба да се следат почесто (т.е слично на пациенти кои имале премин од имunosупресивна терапија на TYSABRI®, види MRI (магнетна резонанца) Скрининг за ПМЛ)

Треба да се води грижа кај пациентите кои претходно примале имunosупресиви за да се дозволи доволно време за да настане обнова на имуната функција. Лекарите мора да го оценат секој индивидуален случај за да одредат дали постои доказ за имunosупресивна состојба пред почнувањето со третманот со TYSABRI® (види дел 4.3).

Кога пациенти кои употребуваат друга терапија за модифицирано заболување се префрлуваат на TYSABRI®, периодот на полураспаѓање и начинот на делување на другата терапија мора да се земат во предвид со цел да се спречи адитивен имунолошки ефект а во исто време да се минимизира ризикот од реактивација на болеста. Се препорачува да се направи комплетна крвна слика (вклучувајќи лимфоцити) пред почеток на терапија со TYSABRI® за да постои сигурност дека се отстранети имунолошки ефекти (т.е цитопенија) од претходната терапија.

Пациентите може директно да се префрлат од терапија со бета интерферони или глатирамер ацетат на терапија со TYSABRI® притоа мора со сигурност дека нема присуство на релевантни знаци на абнормалности поврзани со третманот т.е неутропенија и лимфопенија.



Кога се префрлаат пациенти кои употребувале диметил фумарат, периодот без терапија ("washout" период) треба да биде доволно долг за да бројот на лимфоцити биде повторно во нормални вредности пред да се започне со терапија со лекот TYSABRI®

По прекин на терапија со финголимод, бројот на лимфоцити постепено се враќа во нормални вредности 1 до 2 месеци по прекин на терапијата. Периодот без терапија ("washout" период) треба да биде доволно долг за да бројот на лимфоцити биде повторно во нормални вредности пред да се започне со терапија со лекот TYSABRI®

Терифлуномид бавно се елиминира од плазмата. Без постапка на забрзана елиминација, клиренсот на терифлуномид од плазмата може да трае од неколку месеци до 2 години. Како што е наведено во Збирниот извештај за особините на лекот терифлуномид се препорачува постапка на забрзана елиминација или алтернативно периодот без терапија ("washout" период) не треба да биде пократок од 3,5 месеци. Потребна е претпазливост поврзани со потенцијални истовремени имунолошки ефекти кога се префрлаат пациенти кои употребувале терифлуномид на терапија со лекот TYSABRI®

Алемтузумаб има длабоки продолжени имunosупресивни ефекти. Поради тоа што времетраењето на овие ефекти е непознато, започнување на терапија со лекот TYSABRI® не се препорачува освен ако користа од употребата на таа терапија е поголема од ризикот индивидуално за секој пациент.

Имуногеност

Егзацербации на болеста или настани поврзани со инфузија може да укажуваат на развој на антитела против натализумаб. Во овие случаи присуството на антитела треба да биде проценето и доколку тие останат позитивни во тестот за потврдување по најмалку 6 недели, третманот треба да биде прекинат, бидејќи постојаните антитела се поврзуваат со значајно намалување во ефикасноста на TYSABRI® и зголемена појава на хиперсензитивни реакции (види дел 4.8).

Бидејќи пациентите кои имале почетно кратко изложување на TYSABRI®, а потоа следел долг период без третман имаат зголемен ризик од развој на антитела против натализумаб и/или хиперсензитивност по повторното дозирање, присуството на антитела треба да биде проценето и доколку остане позитивно и на тестот за потврдување по најмалку 6 недели, пациентот не треба да продолжи со третманот со TYSABRI®

Хепатални настани

Спонтани сериозни несакани реакции на повреда на црниот дроб биле пријавени за време на постмаркетиншката фаза. Овие повреди на црниот дроб може да се појават кога било за време на третманот, дури и по првата доза. Во некои случаи, реакцијата повторно се појавила кога TYSABRI® бил повторно користен. Некои пациенти со претходна медицинска историја на тест за абнормален црн дроб доживеале егзацербација на тестот за абнормален црн дроб за време на примањето на TYSABRI®. Пациентите треба да бидат соодветно следени за нарушена функција на црниот дроб, и да им биде кажано дека треба да го контактираат нивниот лекар во случај на појава на знаци и симптоми кои укажуваат на појава на повреда на црниот дроб, како што се жолтица и повраќање. Во



случаи на значајни повреди на црниот дроб TYSABRI® треба да биде прекинат. Запирање на терапијата со TYSABRI®

Доколку е донесена одлука за запирање на третманот со натализумаб, докторот треба да биде свесен дека натализумаб останува во крвта, и има фармакодинамски ефекти (пр. зголемен број на лимфоцити) за околу 12 недели по последната доза. Започнување на други терапии за време на овој интервал ќе резултира со истовремено изложување на натализумаб. За лекови како што се интерферон и глатирамер ацетат, истовременото изложување со вакво времетраење не било поврзано со ризици по безбедноста во клиничките испитувања. Не се достапни никакви податоци за пациенти со мултиплекс склероза во однос на истовременото изложување со имуносупресивен лек. Употребата на овие лекови кратко време по прекинувањето на натализумаб може да доведе до дополнителен имуносупресивен ефект. Ова треба внимателно да се разгледа врз основа на разликите од случај до случај, а може да биде соодветен и период на прочистување од натализумаб. Кратките текови на стероиди кои се користат за третирање на повторното враќање на болеста не биле поврзани со зголемените инфекции во клиничките истражувања.

Содржина на натриум во TYSABRI®

TYSABRI® содржи 2,3 mmol (или 52 mg) натриум во една вијала од лекот. Кога ќе се дилуира во 100 ml натриум хлорид 9 mg / ml (0.9 %) овој лек содржи 17.7 mmol (или 406 mg) натриум по доза. Да се земе предвид од страна на пациенти кои се на диета заради контрола на натриумот.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

TYSABRI® не се препорачува во комбинација со други ДМТ (види дел 4.3).

Имунизации

Во рандомизирана студија од отворен вид на 60 пациенти во повторно враќање на мултиплекс склероза не постоела значајна разлика во хуморалниот имунолошки одговор на сензибилизирачки антиген (тетанус токсид) и само малку побавен и намален хуморален имунолошки одговор на неоантиген (хемоцијанин од школки) бил забележан кај пациенти кои биле третирани со лекот TYSABRI® во времетраење од 6 месеци во споредба со нетретирана контролна група. Живите вакцини не биле проучени.

4.6 Фертилност, бременост и доење

Бременост

Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Податоци од клинички студии, потенцијални евиденции на бременост, пост маркетиншки случаи и достапната литература не укажуваат на ефект на изложеност на TYSABRI врз исходот на бременоста.

Пополнетиот потенцијален регистар на бремености на TYSABRI содржи 355 бремености со достапни резултати. Од нив имало 316 живи новороденчиња, од кои 29 со пријавени дефекти при раѓање. Шестнаесет од тие 29 биле класифицирани како големи дефекти. Стапката на дефекти одговара на стапките на дефекти пријавени во други



регистри на бременост кои вклучувале пациенти со МС. Не постои доказ за специфичен облик на дефект при раѓање со TYSABRI.

Случаи од објавена литература пријавиле минлива блага до умерена тромбоцитопенија и анемија забележани кај бебињата родени од жени изложени на TYSABRI во третиот триместар од бременоста. Поради тоа, се препорачува новороденчињата на жени изложени на TYSABRI во текот на третиот триместар од бременоста да се следат за потенцијални хематолошки абнормалности.

Доколку жена забремени за време на третманот со TYSABRI®, треба да се размисли за прекинување на третманот со лекот. Евалуација на корист/ризик од употребата на TYSABRI за време на бременоста треба да се земе во предвид во клиничката состојба на пациентот и можното враќање на болеста по прекинот на лекот.

Доење

Натализумаб се излучува во мајчиното млеко. Ефектот од натализумаб врз новороденчиња / мали деца е непознат. Доењето треба да се прекине за време на третманот со TYSABRI®.

Фертилноста

Намалувања на фертилноста кај женските гвинејски прасиња биле забележани во една студија при дози кои ја надминуваат човечката доза; натализумаб не влијае врз машката фертилноста.

Се смета дека е веројатноста натализумаб да влијае врз фертилноста кај луѓето многу мала по максималната препорачана доза.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Не биле изведени студии за влијанието врз способноста за возење и управување со машини од TYSABRI®. Меѓутоа, со оглед на вртоглавиците кои биле најчесто пријавени, пациентите кои ја имале оваа несакана реакција треба да бидат советувани да не возат или управуваат машини додека таа не се разреши.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Кај плацебо - контролираните испитувања врз 1.617 пациенти со мултиплекс склероза третирани со натализумаб до 2 години (плацебо: 1.135), несаканите настани кои водат кон прекин на терапијата се појавиле кај 5,8 % од пациентите третирани со натализумаб (плацебо: 4.8 %). Во текот на 2 - годишното времетраење на студиите, 43,5 % од пациентите третирани со натализумаб пријавиле несакани реакции (плацебо: 39.6 %) ¹.

Највисоката стапка на појава на идентификувани несакани реакции од плацебо - контролираните истражувања кај пациенти со мултиплекс склероза со натализумаб администриран според препорачаната доза, се пријавени како вртоглавица, гадење, уртикарија и трески поврзани со инфузииите.



Табела со листа на несакани реакции

Несаканите реакции пријавени со натализумаб со стапка на појава од 0,5% поголема од пријавената со плацебо се покажани подолу.

Реакциите се пријавени како претпочитани поими во Медицинскиот речник за регулаторни активности според примарниот систем на класа на органи. Фреквенциите се дефинирани според следното:

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), ретки ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)

Во рамките на секоја група на фреквенција, несаканите реакции се претставени по редослед на намалување на сериозноста.

MedDRA Систем Орган Класа	Несакана реакција	Фреквенција
<u>Инфекции и инфестации</u>	Инфекција на уринарниот тракт	Чести
	Назофарингитис	Чести
<u>Нарушувања на имуниот систем</u>	Уртикарија	Чести
	Хиперсензитивност	Ретки
<u>Нарушување на нервниот систем</u>	Главоболка Вртоглавица	Чести
	Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)	Ретки
<u>Гастроинтестинални нарушувања</u>	Повраќање Гадење	Чести
<u>Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво</u>	Артралгија	Чести
<u>Општи нарушувања и состојба на локацијата за администрација</u>	Трески Пирексија Замор	Чести

Опис на избраните несакани реакции

Реакции на инфузија

Кај 2 - годишни контролирани клинички студии врз пациенти со мултиплекс склероза, настан поврзан со инфузијата бил дефиниран како несакан настан настанат за време на инфузијата или во рок од 1 час по завршувањето на инфузијата. Тоа се случило кај 23,1 % од пациентите со мултиплекс склероза третирани со натализумаб (плацебо: 18,7 %). Настаните почесто пријавени со натализумаб отколку со плацебо вклучувале вртоглавица, гадење, уртикарија и трески.



Хиперсензитивни реакции

Кај 2 - годишни контролирани клинички студии врз пациенти со мултиплекс склероза, хиперсензитивни реакции настанале кај најмногу 4 % од пациентите. Анафилактички / анафилактоидни реакции се појавиле кај помалку од 1 % од пациентите кои примале лек TYSABRI®. Хиперсензитивните реакции најчесто се случувале за време на инфузијата или во рок од 1 час по завршувањето на инфузијата (види дел 4.4). Во постмаркетиншкото искуство, постојат извештаи за хиперсензитивни реакции кои настанале со еден или повеќе од следните поврзани симптоми: хипотензија, хипертензија, болка во градите, непријатност во градите, диспнеа, ангиоедем, во прилог на почестите симптоми како исип и уртикарија.

Имуногеност

Кај 10 % од пациентите биле забележани антитела против натализумаб во 2 - годишни контролирани клинички студии врз пациенти со мултиплекс склероза. Постојани анти - натализумаб антитела (еден позитивен тест кој може да се изведе повторно барем 6 недели подоцна) се развиле кај околу 6 % од пациентите. Антителата биле забележани само во една прилика кај дополнителни 4 % од пациентите. Постојани антитела биле поврзани со значително намалување во ефективноста на TYSABRI® и зголемена стапка на хиперсензитивни реакции. Дополнителни реакции поврзани со инфузијата со постојани антитела вклучувале трески, гадење, повраќање и вцрвенување (види дел 4.4).

Доколку, по околу 6 месеци од терапијата, постои сомнеж за постојани антитела, или како резултат на намалена ефикасност или како резултат на појава на настани поврзани со инфузија, тие може да бидат забележани и потврдени со подоцнежен тест 6 недели по првиот позитивен тест. Имајќи ја предвид дека ефикасноста може да биде намалена или степенот на појава на хиперсензитивност или реакции поврзани со инфузија може да биде зголемен кај пациент со постојани антитела, третманот треба да биде прекинат кај пациенти кои развиваат постојани антитела.

Инфекции, вклучувајќи ПМЛ и опортунистички инфекции

Кај 2 - годишни контролирани клинички студии врз пациенти со мултиплекс склероза, стапката на инфекција била околу 1,5 на пациент - годишно кај пациентите третирани со плацебо и кај пациентите третирани со натализумаб. Природата на инфекциите била главно слична кај пациентите третирани и со плацебо и со натализумаб. Случај на *криптоспоридиум* дијареа бил пријавен во клиничките испитувања кај мултиплекс склероза. Во други клинички испитувања биле пријавени случаи на дополнителни опортунистички инфекции, дел од кои биле фатални. Мнозинството пациенти не ја прекинале терапијата со натализумаб за време на инфекциите и заздравувањето се случило со соодветен третман.

Во клинички испитувања, херпесни инфекции (Варичела - зостер вирус, Вирус херпес – симплекс) се случувале малку почесто кај пациентите третирани со натализумаб отколку кај пациентите третирани со плацебо. Во постмаркетиншкото искуство, сериозни, опасни по живот а понекогаш и случаи кои резултираат со смрт од енцефалитис и менингитис предизвикан од herpes simplex или varicella zoster биле пријавени кај пациенти со



мултиплекс склероза кои употребувале TYSABRI® Времетраењето на третманот со TYSABRI® пред појавата било од неколку месеци до неколку години. (види Дел 4.4)
Случаи на JCV GCN се пријавени исто така во тек на постмаркетиншка употреба на TYSABRI®. Симтомите на JCV GCN се слични со симтомите на ПМЛ

Во постмаркетиншка употреба, кај пациенти кои употребувале TYSABRI® биле забележани ретки случаи на ARN. Некои случаи се појавиле кај пациенти со херпес инфекции на централниот нервен систем (ЦНС) (на пр. херпес менингитис и енцефалитис). Сериозни случаи на ARN, на едното или двете очи можат да доведат до слепило кај некој пациенти. Во третман кај овие случаи била вклучена анти-вирусна терапија, а во некои случаи и хируршка интервенција (види Дел 4.4)

Случаи на ПМЛ биле пријавени од клинички испитувања, постмаркетиншки надзорни студии и постмаркетиншки пасивен надзор. ПМЛ обично води до сериозно попречување или смрт (види дел 4.4).

Хепатални настани

Ненадејните случаи на сериозни повреди на црниот дроб, зголемени ензими во црниот дроб, хипербилирубинемија биле пријавени за време на постмаркетиншката фаза (види дел 4.4).

Анемија и хемолитична анемија

Ретки, сериозни случаи на анемија и хемолитична анемија биле пријавени кај пациенти лекувани со TYSABRI® во пост-маркетиншки студии.

Малигнитети

Никакви разлики во стапките на појава или природата на малигнитетите не биле забележани во текот на 2 - годишниот третман меѓу пациентите третирани со плацебо и пациентите третирани со натализумаб. Меѓутоа, потребно е набљудување на подолги периоди на третман пред да се исклучи каков бил ефект на натализумаб врз малигнитетите. Види дел 4.3.

Ефекти врз лабораториски тестови

Кај 2 - годишни контролирани клинички студии врз пациенти со мултиплекс склероза третманот со TYSABRI® бил поврзан со зголемување во циркулацијата на лимфоцитите, моноцитите, еозинофилите, базофилите и нуклеираните црвени крвни зрнца. Не биле забележани зголемувања кај неутрофилите. Зголемувањата од основната линија за лимфоцитите, моноцитите, еозинофилите и базофилите се движеле од 35 % со 140 % за индивидуални видови на клетки но средните броеви на клетките остануваат во нормални граници. За време на третманот со TYSABRI® биле забележани мали намалувања во хемоглобинот (средно намалување 0,6 g / dl), хематокритот (средно намалување 2 %) и бројот на црвени крвни клетки (средно намалување $0,1 \times 10^6/l$). Сите промени во хематолошките варијабли се вратиле на вредностите пред третманот, вобичаено во рок



од 16 недели од последната доза на лекот и промените не биле поврзани со клинички симптоми. Во постмаркетинското искуство, исто така, постојат извештаи за еозинофилија (еозинофили $> 1,500 / \text{mm}^3$) без клинички симптоми. Во таквите случаи каде TYSABRI® бил прекинат се решило нивото со зголемените еозинофили.

Педијатриска популација

Сериозни несакани дејства биле евалуирани во 621 педијатриски пациенти со МС вклучени во мета-анализа (види дел 5.1). Во рамките на овие податоци, немало нови знаци за безбедноста кои биле идентификувани во оваа група на пациенти. 1 случај на херпес менингитис бил пријавен во мета-анализата. Немало пријавени случаи на ПМЛ во мета – анализата, сепак, ПМЛ е пријавена кај педијатриски пациенти третирани со натализумаб. во пост маркетинг.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по добиеното одобрение за промет на лекот е важно. Тоа дозволува следење на рамнотежата меѓу корист / ризик на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават какви било сомнителни несакани реакции во Агенцијата за лекови и медицински средства.

4.9 Предозирање

Не бил пријавен случај на предозирање.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Селективен Имуносупресивен Агенс, АТС код: L04AA23

Фармакодинамички ефекти

Натализумаб е селективен адхезио-молекуларен инхибитор и се врзува за $\alpha 4$ - поединицата на човечки интегрини, кој е високо изразен на површината на сите леукоцити, со исклучок на неутрофилите. Поточно, натализумаб се врзува на $\alpha 4\beta 1$ интегринот, блокирајќи ја интеграцијата со неговиот сроден рецептор, васкуларната клеточна адхезиона молекула-1 (VCAM - 1), и лиганди остеопонтин, и алтернативно споениот домен на фибронектин, сврзен сегмент-1 (CS-1). Натализумаб ја блокира интеракцијата на $\alpha 4\beta 1$ интегринот со мукозната адресивна клеточна адхезиона молекула -1 (MadCAM-1). Нарушувањето на интеракциите меѓу овие молекули спречува преминување на мононуклеарните леукоцити низ ендотелот во воспалените паренхимски ткива. Дополнителниот механизам на дејство на натализумабот може да биде прекинување на актуелните инфламаторни реакции во заболените ткива со инхибирање на интеракцијата на $\alpha 4$ -експресивните леукоцити со нивните лиганди во екстрацелуларниот матрикс и паренхимните клетки. Како таков, натализумабот може да дејствува во прекинувањето на инфламаторните активности присутни на локацијата на болеста, и да го инхибира понатамошното примање на имуни клетки во воспалените ткива.



Кај мултиплекс склероза, се верува дека лезиите настануваат кога активираните Т-лимфоцити ја преминуваат крвно - мозочната бариера (BBB). Движењето на леукоцитите низ крвно-мозочната бариера вклучува интеракција меѓу адхезивните молекули на инфламаторните клетки и ендотелните клетки на ѕидот на садот. Интеракцијата меѓу $\alpha 4\beta 1$ и нејзините цели е важна компонента од патолошката инфламација во мозокот и нарушувањето на тие интеракции води со намалена инфламација. При нормални услови, VCAM-1 не е изразен во мозочниот паренхим. Меѓутоа, во присуство на про-инфламаторните цитокини, VCAM-1 е надрегулирана на ендотелијалните клетки и евентуално на глијални клетки во близина на местата на воспаление. При инфламација на централниот нервен систем (ЦНС) кај пациенти со мултиплекс склероза, интеракцијата на $\alpha 4\beta 1$ со VCAM-1, CS-1 и остеопонтин е таа која ја посредува стабилната адхезија и премин на леукоцитите во мозочниот паренхим и може да ја продолжи инфламаторната каскада во ткивото на ЦНС. Блокирањето на молекуларните интеракции на $\alpha 4\beta 1$ со неговите цели ја намалува инфламаторната активност присутна во мозокот кај пациентите со мултиплекс склероза и спречува понатамошно примање на имуни клетки во воспалените ткива, на тој начин намалувајќи го формирањето или проширувањето на лезиите на мултиплекс склероза.

Клиничка ефикасност

Ефикасноста како монотерапија била оценета во една рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија со траење од 2 години (AFFIRM студија) кај пациенти со повторно враќање - повторување на мултиплекс склероза кои имале барем 1 клиничко враќање на болеста за време на годината пред да влезат во студијата и имале резултат меѓу 0 и 5 на Скалата за оценка на инвалидниот статус на Курцке (EDSS). Средната возраст била 37 години, со средно траење на болеста од 5 години. Пациентите биле случајно избрани со однос 2:1 за да примаат TYSABRI® 300 mg (n = 627) или плацебо (n = 315) секои 4 недели до 30 инфузии. Невролошките оценувања биле изведувани на секои 12 недели и за време на сомнежите за повторно враќање на болеста. Оценувањата на магнетната резонанца за T1 - зголемен гадолиниум (Gd) - подобрувачки лезии и T2 - хиперинтензивни лезии биле спроведувани еднаш годишно.

Карактеристиките и резултатите од студијата се претставени во табелата подолу.



AFFIRM студија: Главни карактеристики и резултати		
Дизајн	Монотерапија, рандомизирано двојно-„слепо“ плацебо-контролирано испитување на паралелни групи од 120 недели	
Субјекти	RRMS (Мекдоналд критериум)	
Третман	Плацебо / Натализумаб 300 mg интравенозно на секои 4 недели	
Крајна точка по една година	Стапка на повторно враќање на болеста	
Крајна точка по две години	Прогресија на EDSS	
Секундарни крајни точки	Варијабли кои потекнуваат од стапката на повторно враќање на болеста / варијабли кои потекнуваат од магнетната резонанца	
Субјекти	Плацебо	Натализумаб
По случаен избор	315	627
Завршиле 1 година	296	609
Завршиле 2 години	285	589
Возраст во години, средна (опсег)	37 (19-50)	36 (18-50)
Историја на мултиплекс склероза во години, средна (опсег)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Време од дијагнозата во години, средна (опсег)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Повторно враќање на болеста во изминатите 12 месеци, средна (опсег)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Основна EDSS, средна (опсег)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
РЕЗУЛТАТИ		
Годишна стапка на повторно враќање на болеста		
По една година (примарна крајна точка)	0,805	0,261
По две години	0,733	0,235
Една година	Однос на стапка 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Две години	Однос на стапка 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Без повторно враќање на болеста		
По една година	53 %	76 %
По две години	41 %	67 %
Попреченост		
Процент на напредок ¹ (потврдување од 12 недели; примарен исход)	29 %	17 %
	Однос на опасност 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	



Процент на напредок ¹ (потврдување од 24 недели)	23 %	11 %
	Однос на опасност 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
Магнетна резонанца (0-2 години)		
Средна % промена во волуменот на T2-хиперинтензивната лезија	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Среден број на нови и ново- проширени T2 - хиперинтензивни лезии	11,0	1,9 (p<0,001)
Среден број на T1 - хиперинтензивни лезии	4,6	1.1 (p<0,001)
Среден број на Gd - подобрувачки лезии	1,2	0.1 (p<0,001)

¹Прогресијата на попреченост била дефинирана со зголемување од најмалку 1,0 на EDSS од основната EDSS ≥ 1.0 одржано за 12 или 24 недели или зголемување од најмалку 1,5 на EDSS од основната EDSS =0 одржано за 12 или 24 недели.

Во подгрупата пациенти наменети за третман на брзо развивачко повторно враќање на мултиплекс склероза (пациенти со 2 или повеќе повторни враќања и 1 или повеќе Gd+ лезии), годишната стапка на повторно враќање била 0,282 во групата третирана со TYSABRI® (n = 148) и 1,455 во плацебо групата (n = 61) (p < 0,001). Односот на опасност за напредок на попреченоста бил 0,36 (95% CI : 0,17, 0,76) p = 0,008. Овие резултати биле добиени од *post hoc* анализа и треба да се толкуваат со внимание. Не се достапни информации за сериозноста од повторните враќања на болеста пред вклучувањето на пациентите во студијата.

Привремени анализи на резултатите (од мај 2015) од TYSABRI Обсервационата програма (TOP) која е во тек, фаза 4, мултицентрична, со една група испитаници, студија (n=5770) покажала дека кога пациенти се префрлаат од терапија со бета интерферони (n= 3255) или глатирамер ацетат (n= 1384) на терапија со TYSABRI, покажала одржлив, значителни намален годишен репалс степен (p< 0.0001). Средна вредност на ЕДСС оценка останала стабилна во текот на 5 години. Во согласност со резултатите од ефикасноста забележани кај пациенти кои се префрлаат од терапија со бета интерферони или глатирамер ацетат на терапија со TYSABRI, кај пациенти кои се префрлаат од терапија со финголимод (n=147) на терапија со TYSABRI, било забележано значително намалување во годишната стапка на релапс (APP), кое останало стабилно во текот на 2 години, што значи дека Средната вредност на ЕДСС оценка останала слична базичната до онаа на Година 2. При интерпретација на овие податоци треба да се земе во предвид ограничената големина и пократката изложеност на лекот TYSABRI за оваа подгрупа на пациенти.

Била изведена пост- маркетинг мета-анализа со користење на податоци од 621 педијатриски пациенти со МС третирани со TYSABRI (средна возраст 17 години, опсег 7-18 години, 91% на возраст ≥ 14 години). Во рамките на оваа анализа, ограничена подгрупа на пациенти со достапни податоци пред третманот (158 од 621 пациенти) покажале намалување на APP од 1.466 (95% CI 1.337, 1.604) пред третман на 0.110 (95% CI 0,094, 0,128) .



5.2 Фармакокинетика

По повторената интравенозна администрација од 300 mg доза на натализумаб кај пациенти со мултиплекс склероза, средната максимална забележана серумска концентрација била $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. Средната просечна стабилна состојба преку концентрации на натализумаб над периодот за дозирање се движела од $23 \mu\text{g/ml}$ до $29 \mu\text{g/ml}$. Предвиденото време на стабилна состојба било околу 36 недели.

Била спроведена фармакокинетичка анализа врз примерок од популацијата со над 1.100 пациенти со мултиплекс склероза кои добивале дози меѓу 3 и 6 mg/kg натализумаб. Од нив, 581 пациент добивале фиксна доза од 300 mg како монотерапија. Средното \pm SD расчистување до стабилна состојба било $13.1 \pm 5.0 \text{ ml/h}$, со средно \pm SD на полуживот од 16 ± 4 дена. Анализата која ги истражува ефектите на избраните коваријации вклучуваат телесна тежина, возраст, род, хепатална и бубрежна функција, и присуство на анти - натализумаб антитела по фармакокинетиката. Само телесната тежина и присуството на анти - натализумаб антитела било откриено дека влијаат врз распределбата на натализумабот. Телесната тежина било откриено дека влијае врз расчистувањето на начин помалку од пропорционалната доза, така што 43% промена во телената тежина резултирала со промена во расчистувањето од 31% до 34%.Промената во расчистувањето не била клинички значителна. Присуството на постојани анти - натализумаб антитела го зголемуваат расчистувањето на натализумаб за околу 3 пати, согласно со намалените серумски концентрации на натализумаб забележани кај постојано позитивните пациенти на антитела (види дел 4.8).

Фармакокинетиката на натализумаб кај педијатриски пациенти со мултиплекс склероза не била потврдена. Фармакокинетиката на натализумаб кај пациенти со бубрежна или хепатална инсуфициенција не била проучувана.

Ефектот од размената на плазма врз расчистувањето на натализумаб и фармакодинамиката биле проценети во студија со 12 пациенти со мултиплекс склероза. Процентите за вкупното отстранување на натализумаб по 3 размени на плазма (над 5-8 дена интервал) било околу 70–80 %. Ова се споредува на околу 40% забележани во претходните студии во кои мерењата биле по прекинувањето на натализумаб во текот на сличен период на набљудување. Влијанието на размената на плазма врз повторното враќање на движењето на лимфоцитите и на крајот неговата клиничка корисност е непознато.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Предклиничките податоци откриваат специјални опасности за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедна фармакологија, повторената отровност на дозата и генотоксичност.

Заедно со фармаколошката активност на натализумаб се забележа сменето движење на лимфоцитите со зголемување на белите крвни зрнца како и со зголемената тежина на слезината во повеќето *in vivo* студии. Овие промени биле повратни и немале негативни токсиколошки последици.

Во студиите спроведени на глувци, израсоците и метастазите на меланом и туморните клетки на лимфоцитна леукемија не биле зголемени со користење на натализумаб.



Не биле забележани кластогени или мутагени ефекти на натализумаб кај Амес тестовите или анализите на абнормални хромозоми кај луѓето. Натализумаб не покажал ефекти на размножување или ситоксичност при *in vitro* анализите на α 4-интергрин–позитивна туморна линија.

Намалување на плодноста кај женското морско прасе е забележана во една студија при обилни дози поголеми од онаа препорачлива за луѓе; натализумаб не влијае на машката плодност.

Ефектот на натализумаб на репродукцијата е проценет во 5 студии, 3 на морски прасиња и 2 на *циномолгус* мајмуни. Овие студии не покажале докази за тератогени ефекти или ефекти на растење на младенче. Во една студија на морско прасе било забележано мало намалување на преживувањето на младенчиња. Во студија на мајмуни бројот на абортуси бил двојно зголемен во групите со третман 30 mg / kg наспроти соодветните контролни групи. Ова е резултат на голем број на абортуси кај групите третирани во првиот круг кои не биле набљудувани во вториот круг. Во другите студии не биле забележани ефекти на стапките на абортус. Студија на бремените *циномолгус* мајмуни покажала промени кај фетусот поврзани со натализумаб кои вклучуваат блага анемија, намален број на тромбоцити, зголемена тежина на слезината и намалена тежина на црн дроб и градна жлезда. Овие промени се поврзани со зголемена екстрамедуларна хематопоеза, атрофија на градна жлезда и намалена хепатална хематопоеза. Бројот на тромбоцити бил, исто така, намален кај младенчињата родени од мајки кои биле третирани со натализумаб до раѓањето, но сепак нема докази за анемија кај овие младенчиња. Сите промени биле забележани при дози поголеми од онаа препорачлива за луѓето и биле отстранети по чистење од натализумаб.

Кај *циномолгус* мајмуни третирани со натализумаб до раѓање биле забележани ниски нивоа на натализумаб во мајчиното млеко на некои животни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Екципиенси

Натриум фосфат, монобазен, монохидрат
Натриум фосфат, двобазен, хептахидрат
Натриум хлорид
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

TYSABRI® не смее да се меша со други лекови освен оние наведени во дел 6.6.

6.3 Рок на употреба

Неотворена вијала
4 години



Дилуиран раствор

По дилуирањето со натриум хлорид 9mg/ml (0.9%) раствор за инјекција, се препорачува непосредна употреба. Доколку не се користи веднаш, разредениот раствор мора да се чува на температура од 2°C - 8°C и да се користи во рок од 8 часа од дилуирањето. Времето на чување за употреба и условите пред употреба се одговорност на корисникот.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Чувајте го во фрижидер (2°C-8°C).

Не го замрзнувајте.

Чувајте го шишенцето во темно пакување за да го заштитите од светлина.

За услови за складирање по разредувањето на лекот види дел 6.3.

6.5 Природа и содржината на пакувањето

15 ml концентрат во вијала (вид I стакло) со затворац (бромобутилна гума) и запечатување (алуминиумско) со капаче на вртење.

Големина на пакет од една вијала по пакување.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друг вид на управување

Упатства за употреба:

- Проверете ја вијалата со TYSABRI® за честички пред дилуирањето и администрацијата. Доколку се забележуваат честички и / или течноста во вијалата не е безбојна, бистра или слабо опалесцентна, шишенцето не смее да се користи.
- Користете стерилна техника при подготовка на растворот на TYSABRI® за интравенозна (IV) инфузија. Отстранете го капачето од вијалата. Внесете ја иглата од шприцот во вијалата низ центарот од гумениот затворац и отстранете 15 ml концентрат за раствор за инфузија.
- Додајте ги 15 ml концентрат за раствор за инфузија на 100 ml натриум хлорид 9 mg / ml (0,9 %) раствор за инјектирање. Нежно превртете го TYSABRI® растворот за да се измеша. Не го протресувајте.
- TYSABRI® не смее да се меша со други лекови или разредувачи.
- Визуелно истражете го разредениот лек за честички или обезбојување пред администрацијата. Не го користете доколку е обезбоен или доколку се забележат страни честички.
- Дилуираниот препарат треба да се користи што е можно побрзо и во рок од 8 часа од дилуирањето. Доколку дилуираниот препарат се чува на температура од 2°C - 8°C (не замрзнат), дозволете растворот да се загрее на собна температура пред инфузијата.



- Дилуираниот раствор треба да се прими како интравенозна инфузија во тек од 1 час со стапка од околу 2 ml / минута.
- По завршувањето на инфузијата, исплакнете ја интравенозната линија со натриум хлорид 9 mg / ml (0,9 %) раствор за инјектирање.
- Секоја вијала е само за една употреба.
- Секој неискористен препарат или отпаден материјал мора да биде отстранет во согласност со локалните прописи.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

МЕДИС д.о.о. Претставништво Скопје
Ул.Наум Наумовски - Борче 50/2-6 – 1000 Скопје Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

- 15-6684/14 на 31.12.2014

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

- 15-6684/14 на 31.12.2014

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

-

