

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYSABRİ 150 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Çözeltinin her mL'si 150 mg natalizumab içerir.

Natalizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle murin hücre hattında üretilen; rekombinant, hümanize edilmiş anti- α 4-integrin antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Monobazik sodyum fosfat monohidrat 1,13 mg

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat 0,48 mg

Sodyum klorür 8,18 mg

Yardımcı maddelerin tüm listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti

Renksiz ila hafif sarı, hafif opalesan ila opalesan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TYSABRİ, yetişkinlerde yüksek derecede aktif relapsing remitting multipl sklerozda hastalığı modifiye edici tek tedavi olarak, aşağıdaki hasta grupları için endikedir:

- En az bir hastalığı modifiye edici tedavi (DMT) ile tam ve yeterli bir tedaviye rağmen yüksek derecede aktif hastalığı olan hastalar (arınma dönemi hakkındaki istisnalar ve bilgi için Bölüm 4.4 ve 5.1'e bakınız)

Veya

- Bir önceki mevcut MRG ile kıyaslandığında, T2 lezyon yükünde anlamlı bir artış veya beyin MRG'sinde bir veya daha fazla Gadolinium tutan lezyonları olan ve bir yıl içinde iki veya daha fazla özürllük yaratan relapslar ile tanımlanan; hızlı gelişen şiddetli relapsing-remitting multipl sklerozlu hastalar.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TYSABRİ tedavisi, MRG erişiminin her an mümkün olduğu merkezlerde, nörolojik hastalıkların teşhis ve tedavisinde tecrübeli olan uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve sürekli gözlem altında yürütülmelidir.

Evde tedavi önerilmemektedir. Uygulama bir sağlık uzmanı tarafından yapılmalı ve hastalar Progresif Multifokal Lökoensefalopati'nin (PML) erken belirtileri ve semptomları açısından izlenmelidir.

TYSABRİ ile tedavi edilen hastalara hasta uyarı kartı verilmelidir ve bu hastalar tıbbi ürünün riskleri konusunda bilgilendirilmelidir (Ayrıca bkz. Kullanma Talimatı). İki yıllık tedaviden sonra, hastalar TYSABRİ'nin riskleri – özellikle artan Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) riski-hakkında yeniden bilgilendirilmeli ve bakıcıları ile birlikte PML'nin erken bulgu ve semptomları hakkında eğitilmelidirler.

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yönetimi ve MRG'ye erişim için kaynaklar mevcut olmalıdır. Daha önce TYSABRİ ile tedavi görmemiş hasta popülasyonunda subkutan formülasyon için sınırlı veri vardır (bkz. Bölüm 4.4).

Bazı hastalar immünosupresif tıbbi ürünlere (örn. mitoksantron, siklofosfamid, azatioprin) maruz kalmış olabilir. Bu tıbbi ürünler, doz kesildikten sonra dahi uzamış immünosupresyona neden olabilirler. Bu nedenle, doktorlar bu durumdaki hastalarda TYSABRİ ile tedaviye başlamadan önce, immün sistemin baskılanmamış olduğundan emin olmalıdır (Ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Deri altı uygulama için önerilen doz 4 haftada bir 300 mg'dır. Her kullanıma hazır enjektör 150 mg/mL natalizumab içerdiğinden, hastaya iki kullanıma hazır enjektörü uygulanmalıdır.

6 ay boyunca terapötik bir fayda göstermeyen hastalarda tedaviye devam edilmesi dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

Natalizumabın etkililiği ve güvenliliği (intravenöz infüzyon) üzerine 2 yıllık veriler kontrollü, çift-kör çalışmalardan elde edilmiştir. 2 yıl sonra tedaviye devam edilmesi, sadece yarar ve risk potansiyelinin yeniden değerlendirilmesinden sonra düşünülmelidir. Hastalar; tedavi süresi, TYSABRİ almadan önceki immünosupresan kullanımı ve anti-John Cunningham virüs (JCV) antikör varlığı gibi PML risk faktörleri hakkında yeniden bilgilendirilmelidirler (Ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Yeniden uygulama

Yeniden uygulamanın etkililiği belirlenmemiştir; güvenliliği için Bölüm 4.4.'e bakınız.

Tıbbi ürünün uygulama yolundaki herhangi bir değişiklik, önceki dozdan 4 hafta sonra yapılmalıdır.

Uygulama şekli:

TYSABRİ bir sağlık profesyoneli tarafından deri altı enjeksiyonu içindir.

İki kullanıma hazır enjektörün enjeksiyonları (toplam doz 300 mg), önemli bir gecikme olmaksızın birbiri ardına uygulanmalıdır. İkinci enjeksiyon, ilk enjeksiyondan en geç 30 dakika sonra uygulanmalıdır.

Deri altı enjeksiyon bölgeleri uyluk, karın veya üst kolun arka yüzüdür. Enjeksiyon, cildin tahriş olduğu, kızardığı, berelendiği, enfekte olduğu veya herhangi bir şekilde yara izi bulunan vücudun herhangi bir bölgesine yapılmamalıdır. Enjektörü enjeksiyon yerinden çıkarırken, iğne düz bir şekilde dışarı çekilirken piston bırakılmalıdır. Pistonu bırakmak, iğne korumasının iğneyi kapatmasına izin verecektir. İkinci enjeksiyon, ilk enjeksiyon yerinden 3 cm'den daha uzak olmalıdır (Kullanma Talimatı'nın sonunda yer alan uygulama talimatlarına bakınız).

Hastalar, subkutan enjeksiyonlar sırasında ve 1 saat sonra aşırı duyarlılık dahil enjeksiyon reaksiyonlarının belirti ve semptomları açısından gözlenmelidir.

Daha öncesinde natalizumab kullanmamış hastalar, enjeksiyon sırasında ve ilk 6 natalizumab dozu için aşırı duyarlılık dahil olmak üzere enjeksiyon reaksiyonlarının belirti ve semptomları için enjeksiyondan sonraki 1 saat boyunca gözlemlenmelidir. Halihazırda natalizumab almakta olan ve ilk 6 doz için kullanılan natalizumab uygulama yoluna bakılmaksızın en az 6 doz almış hastalar için herhangi bir enjeksiyon reaksiyonu yaşanmadıysa, sonraki subkutan enjeksiyonlar için enjeksiyon sonrası 1 saatlik gözlem süresi klinik yargıya göre azaltılabilir veya kaldırılabilir.

Kullanıma hazır enjektör içindeki TYSABRİ 150 mg/mL enjeksiyonluk solüsyon intravenöz infüzyon için tasarlanmamıştır ve sadece subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin etkilerini incelemek için çalışmalar yürütülmemiştir.

Popülasyon farmakokinetiğinden elde edilen sonuçlar ve eliminasyon mekanizması, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını belirtmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

TYSABRİ'nin etkililik ve güvenliliği, çocuklar ve 18 yaşına kadar olan adolesanlarda belirlenmemiştir. Pozoloji üzerine herhangi bir öneride bulunulamaz. Mevcut veriler Bölüm 4.8 ve 5.1'de tanımlanmıştır.

Geriatrik popülasyon:

TYSABRİ'nin, bu popülasyondaki veri eksikliğinden dolayı, 65 yaşın üzerindeki hastalarda kullanımı önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Natalizumab veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda,
- Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)’de,
- İmmün sistemi baskılanmış hastaların (immünosupresif tedavi görmekte olan veya daha önceden gördükleri tedaviler dolayısıyla bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları da kapsamaktadır; bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8) da dahil olduğu, fırsatçı enfeksiyon riski artmış olan hastalarda,
- Diğer hastalığı modifiye edici tedaviler (DMT’ler) ile kombinasyon durumunda,
- Bilinen aktif malignitelerde (Kütanöz bazal hücre karsinomu olan hastalar hariç),

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)

TYSABRİ’nin kullanımı, ölümcül olabilen veya ciddi özürlülük yaratan JC virüsün neden olduğu bir fırsatçı enfeksiyon olan PML riskinde artış ile ilişkilidir. PML gelişimindeki artmış risk nedeniyle; TYSABRİ tedavisinin faydaları ve riskleri uzman hekim ve hasta tarafından kişiye özgü biçimde değerlendirilmelidir; hastalar tedavi süresince düzenli aralıklarla izlenmeli ve bakıcıları ile birlikte PML’nin erken bulgu ve semptomları hakkında eğitilmelidirler. JC virüs aynı zamanda, TYSABRİ ile tedavi edilen hastalarda raporlanan JCV granül hücreli nöronopatiye (GCN) neden olmaktadır. JCV GCN semptomları, PML semptomları ile benzerdir (örn. serebellar sendrom).

Aşağıdaki risk faktörleri, PML riskinde artış ile ilişkilidir:

- Anti-JCV antikorlarının varlığı.
- Tedavi süresi, özellikle tedavinin ikinci yılından sonra. 2 yıl sonra bütün hastalar TYSABRİ’nin PML riski hakkında yeniden bilgilendirilmelidir.
- TYSABRİ tedavisinden önceki immünosupresan kullanımı.

Anti-JCV antikoru negatif olan hastalar ile karşılaştırıldığında, anti-JCV antikoru pozitif olan hastalarda PML gelişme riski artmaktadır. PML için üç risk faktörünün hepsine sahip olan (Yani; anti-JCV antikoru pozitif olan ve 2 yıldan uzun süredir TYSABRİ tedavisi alan ve öncesinde immünosupresan tedavi gören) hastalarda, PML riskinde önemli ölçüde artış vardır.

Daha önce immünosupresan kullanmamış anti-JCV antikor pozitif olan TYSABRİ ile tedavi edilen hastalarda, anti-JCV antikor yanıtının seviyesi (index) PML riskinin seviyesi ile ilişkilidir.

Anti-JCV antikoru pozitif olan hastalarda, TYSABRİ’nin uzatılmış aralıklı dozlama (ortalama doz aralığı yaklaşık 6 hafta) onaylanmış dozlama ile karşılaştırıldığında daha düşük bir PML riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Uzatılmış aralıklı dozlama kullanılıyorsa, uzatılmış aralıklı dozlamanın etkinliği belirlenmediği ve ilişkili fayda risk dengesi şu anda bilinmediği için dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). PML riskindeki azalma intravenöz uygulama yolundan elde edilen verilere dayanmaktadır. Subkutan uygulama yolu ile bu uzatılmış aralıklı dozlamanın güvenliliği veya etkililiğine ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Daha fazla bilgi için, Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzu referans alınabilir.

Yüksek risk taşıdığı düşünülen hastalarda TYSABRİ ile tedavi sadece yararların zararlarından fazla olması durumunda sürdürülmelidir. Farklı hasta alt gruplarında PML riskinin tahmini için; Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzu referans alınabilir.

Anti-JCV antikor testi

Anti-JCV antikor testi, TYSABRİ tedavisinin risk kademelendirmesi için destekleyici bilgi sağlamaktadır. Serum anti-JCV antikorumun test edilmesi TYSABRİ tedavisine başlanmadan önce veya tıbbi ürün kullanan hastaların antikor durumu bilinmiyorsa önerilmektedir. Anti-JCV antikoru negatif olan hastalar, yeni bir JCV enfeksiyonu, dalgalı antikor durumu ya da yanlış bir negatif test sonucu gibi nedenlerle hala PML riski altındadır. Her 6 ayda bir, anti-JCV antikoru negatif olan hastaların yeniden test edilmesi önerilmektedir. Daha önce immünosupresan hikayesi olmayan düşük indeksli hastaların, 2 yıllık tedavi noktasına ulaşıldıktan sonra her 6 ayda bir test edilmesi önerilmektedir.

Anti-JCV antikor tayini (ELISA) PML'yi teşhis etmek için kullanılmamalıdır. Plazmaferez / plazma değişimi (PLEX) ya da intravenöz immünoglobulin (IVIg) kullanımı serum anti-JCV antikor testinin anlamlı yorumlanmasını etkileyebilir. Serumdan antikorların uzaklaştırılması nedeni ile PLEX uygulamasından sonra 2 hafta içinde ya da IVIg uygulamasından sonra 6 ay içinde (6 ay = immünoglobulinler için 5x yarılanma ömrü) hastalar anti-JCV antikorları için test edilmemelidir.

Anti-JCV antikor testi hakkında daha detaylı bilgi için lütfen Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzu'na bakınız.

PML için MR görüntüleme

TYSABRİ ile tedaviye başlamadan önce, yakın zamanda yapılan (genellikle son 3 ay içinde) MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) referans olarak bulunmalı ve bu referansı güncel tutmak adına rutin olarak en az yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Kısaltılmış bir protokol kullanılarak yapılan daha sık MRG'ler (örn. 3 ila 6 aylık bazda) PML riski daha yüksek olan hastalarda düşünülmelidir. Bunlar:

- PML için üç risk faktörünün tamamını taşıyan hastalar (örn. anti-JCV pozitif olan ve 2 yıldan daha uzun süre TYSABRİ tedavisi alan ve daha önce immünosupresan tedavi almış olan),

ya da

- İki yıldan daha uzun süre TYSABRİ tedavisi almış ve daha önce immünosupresan tedavi hikayesi olmayan, yüksek anti-JCV antikor indeksi olan hastalar.

Mevcut veriler; 0,9 veya altındaki indekslerde PML riskinin düşük olduğunu ve bu riskin, 2 yıldan fazla TYSABRİ tedavisi görmekte olup indeksi 1,5'in üzerinde olan hastalarda büyük oranda arttığını ortaya koymaktadır (daha detaylı bilgi için Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzu'na bakınız).

İmmünosupresan etkili DMT'lerden geçildiğinde, TYSABRİ'nin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek için hiçbir çalışma yürütülmemiştir. Bu tedavilerden TYSABRİ'ye geçen hastalarda artmış PML riskine sahip olduğu bilinmemektedir, bu nedenle bu hastalar daha sık izlenmelidir (immünosupresanlardan TYSABRİ'ye geçen hastalara benzer şekilde).

PML, MRG'de nörolojik semptomlar ve/veya yeni beyin lezyonları şeklinde kendini gösteren, TYSABRİ alan herhangi bir MS hastasında farklılık gösteren bir tanı olarak düşünülmelidir. MRG ve serebrospinal sıvıda pozitif JCV DNA'ya dayanan asemptomatik PML vakaları raporlanmıştır.

Hekimler TYSABRİ ile tedavi edilen hastalarda PML riskinin yönetimi hakkında daha detaylı bilgi için Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzu'nu referans almalıdır.

Eğer PML'den veya JCV GCN'den şüpheleniliyorsa; PML şüphesi geçinceye kadar, ileriki dozlar ertelenmelidir.

Semptomların nörolojik bozukluğun göstergesi olup olmadığını saptamak için klinisyen hastayı değerlendirmelidir. Eğer öyleyse; bu semptomların tipik MS semptomları ya da PML'yi veya JCV GCN'yi düşündüren olası semptomlar olup olmadığı belirlenmelidir. Eğer herhangi bir şüphe varsa; tercihen kontrast maddeli MRG taramasını (tedavi öncesinde çekilen temel MRG ile karşılaştırılır), JC Viral DNA'sı için beyin omurilik sıvısı (BOS) veya kan (serum) incelemesi ve nörolojik değerlendirmenin tekrarlanmasını içeren daha ileriki değerlendirme, Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzu'nda anlatıldığı şekilde yürütülmelidir (eğitim kılavuzuna bakınız). Klinisyen PML ve/veya JCV GCN tanısını dışladığında (eğer gerekliyse, klinik şüphe devam ediyorsa; klinik incelemenin, görüntüleme ve/veya laboratuvar tetkiklerinin tekrarlanması ile), TYSABRİ uygulamasına yeniden başlanabilir.

Hekim, hastanın fark edemeyebileceği, PML'yi veya JCV GCN'yi düşündüren semptomlar bakımından özellikle dikkatli olmalıdır (örn. kognitif, psikiyatrik semptomlar veya serebellar sendrom). Ayrıca hastalara, tedavileri hakkında eşlerine ve bakıcılarına bilgi vermesi tavsiye edilmelidir. Çünkü bu kişiler, hastanın farkında olmadığı belirtileri fark edebilirler.

TYSABRİ'nin kesilmesi sırasında PML şüphesi bulunmayan hastalarda, TYSABRİ'nin kesilmesinin ardından PML bildirilmiştir. Hastalar ve doktorlar, TYSABRİ'nin kesilmesini takip eden yaklaşık 6 ay boyunca, aynı izleme protokolünü takip etmeli ve PML'yi akla getirebilecek herhangi bir yeni bulgu veya semptom konusunda dikkatli olmaya devam etmelidir. Eğer hastada PML gelişirse, TYSABRİ uygulaması daimi olarak kesilmelidir.

PML gelişen immün sistemi baskılanmış hastalarda, immün sistemin yeniden yapılanmasını takiben iyileşme gözlenir.

Onayından bu yana natalizumab ile tedavi edilen hastaların retrospektif analizine göre, PML tanısı sonrası 2 yıllık sağkalımda PLEX alan hastalar ile almayan hastalar arasında fark gözlenmedi. PML tedavisinde PLEX kullanımı düşünüldüğünde doktorlar medikal yargıda bulunmalıdır.

PML ve IRIS (Yeniden Yapılanan İmmün İnflamatuvar Sendrom)

Ürünün durdurulmasından veya kesilmesinden sonra, neredeyse bütün TYSABRİ PML hastalarında IRIS gelişmektedir. Ciddi nörolojik komplikasyonlara hatta ölüme sebep olabilen IRIS'in, PML hastalarında immün sistemin yeniden yapılanması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. IRIS gelişiminin takip edilmesi ve PML'nin iyileşme süresince ilgili inflamasyonun uygun şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir (detaylı bilgi için bkz. Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzu).

Diğer Fırsatçı Enfeksiyonları içeren enfeksiyonlar

Anlamalı ko-morbiditesi mevcut olan veya özellikle immün sistemi baskılanmış Crohn hastalarında, TYSABRİ kullanımı ile diğer fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir. Ancak; bu ko-morbiditeleri bulunmayan hastalarda tıbbi ürünün kullanımıyla diğer fırsatçı enfeksiyon riskinde artış olmayacağı mevcut durum için söylenemez. Monoterapi olarak TYSABRİ ile tedavi edilen MS hastalarında da fırsatçı enfeksiyonlar saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

TYSABRİ, herpes simplex ve varicella zoster virüslerinin neden olduğu ensefalit ve menenjit gelişme riskini artırır. TYSABRİ alan multipl skleroz hastalarında ciddi, hayatı tehdit eden ve bazen ölümcül vakalar pazarlama sonrası düzenlemelerde bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer herpes encephalitis gelişirse, tıbbi ürün kesilmeli ve herpes encephalitis veya meningitis için uygun tedavi uygulanmalıdır.

Akut retinal nekroz (ARN), retinada nadiren ve ani gelişen herpes virüs (örn. varicella zoster) ailesinin neden olduğu viral bir enfeksiyondur. ARN, TYSABRİ uygulanan hastalarda görülmüştür ve potansiyel olarak körlüğe neden olabilir. Azalmış görme keskinliği, kızarıklık, ağrılı göz gibi göz semptomları sergileyen hastalar, ARN için retinal taramaya yönlendirilmelidir. ARN'nin klinik tanısını takiben bu hastalarda TYSABRİ'nin kesilmesi değerlendirilmelidir.

Reçeteyi yazan doktor; TYSABRİ tedavisi boyunca olası diğer fırsatçı enfeksiyonların görülme ihtimaline karşı dikkatli olmalı ve TYSABRİ ile tedavi gören hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonların ayırıcı teşhislerini yapmalıdır. Eğer bir fırsatçı enfeksiyondan şüpheleniyorsa, ileri tetkikler ile bu enfeksiyonların bulunmadığı anlaşıncaya kadar TYSABRİ uygulaması durdurulmalıdır.

Eğer TYSABRİ alan bir hastada fırsatçı enfeksiyon gelişirse, tıbbi ürünün uygulaması daimi olarak kesilmelidir.

Eğitim kılavuzu

TYSABRİ'yi reçetelemeyi düşünen bütün doktorlar, Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzu'nu iyi bildiğinden emin olmalıdır.

Doktorlar, TYSABRİ tedavisinin yarar ve zararlarını hasta ile tartışmalı ve onlara hasta uyarı kartı vermelidir. Hastalar, eğer herhangi bir enfeksiyon gelişirse doktorlarını TYSABRİ kullandıkları konusunda bilgilendirmeleri için uyarılmalıdır.

Doktorlar hastalarını, tedavinin sürekliliğinin -özellikle tedavinin başlangıç aylarında- önemli olduğu konusunda uyarmalıdır (bkz. aşırı duyarlılık).

Hipersensitivite

Ciddi sistemik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.8) da dahil olmak üzere, TYSABRİ ile birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Bu reaksiyonlar genellikle infüzyonun tamamlanmasından sonraki bir saat içinde oluşur. Kısa bir süre (bir veya iki infüzyon) başlangıç tedavisi almış ve uzun dönem (üç ay veya daha fazla) tedavi almamış hastalara tekrar TYSABRİ uygulanması ve başlangıç infüzyonları ile hipersensitivite reaksiyonu riski en fazladır. Ancak, hipersensitivite reaksiyonu riski her infüzyon uygulandığında düşünülmelidir.

Hastalar subkutan enjeksiyonlar sırasında ve sonrasında 1 saat boyunca hipersensitivite dahil enjeksiyon reaksiyonlarının belirti ve semptomları açısından gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Hipersensitivite reaksiyonlarına müdahale için gerekenler hazır bulundurulmalıdır.

Hipersensitivitenin ilk semptomları ve belirtilerinde, TYSABRİ uygulaması kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır. Hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastalarda TYSABRİ ile tedavi daimi olarak kesilmelidir.

TYSABRİ ilaç tedavisi uygulanmamış hasta popülasyonunda subkutan formülasyon için sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

İmmünosupresanlarla birlikte kullanım

Diğer immünosupresif ve antineoplastik tedavilerle kombine edildiğinde, TYSABRİ'nin etkililiği ve güvenliliği tam olarak bilinmemektedir. TYSABRİ ile bu ajanların birlikte kullanımı, fırsatçı enfeksiyonlar dahil, enfeksiyon riskini artırabilir ve kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Faz 3 MS klinik çalışmalarında, relapsların kısa süreli kortikosteroidlerle tedavisi enfeksiyon oranında artışla ilişkili bulunmamıştır. Kortikosteroidler, TYSABRİ ile kombine olarak kısa süreli uygulanabilir.

İmmünosupresif ya da immünomodülatör terapiler ile yapılan önceki tedaviler

İmmünosupresan tıbbi ürünler ile tedavi hikayesi olan hastalarda PML riski fazladır. Hastaları immünosupresan etkisi olan DMT'lerden değiştirirken tıbbi ürünün etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bu tedavilerden bu tıbbi ürüne geçen hastalarda PML riskinin artıp artmadığı bilinmemektedir, bu nedenle bu hastalar daha sık izlenmelidir (yani immünosupresanlardan bu tıbbi ürüne geçiş yapan hastalara benzer şekilde, PML için MRI taramasına bakınız).

Önceden immünosupresan alan hastalarda immün fonksiyonun yeniden düzelmesine yetecek zaman tanınmalı ve dikkatli olunmalıdır. Doktorlar, TYSABRİ ile tedaviye başlamadan önce, immünolojik baskılanma belirtileri olup olmadığını tayin etmek için her bir vakayı bireysel bazda değerlendirmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

İmmünoşupresan etkili DMT'lerden geçildiğinde TYSABRİ'nin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek için hiçbir çalışma yürütülmemiştir.

Bu tedavilerden TYSABRİ'ye geçen hastalarda artmış PML riskine sahip olduğu bilinmemektedir, bu nedenle bu hastalar daha sık izlenmelidir (immünoşupresanlardan TYSABRİ'ye geçen hastalara benzer şekilde, PML için MR görüntülemeye bakınız).

Diğer DMT'den TYSABRİ'ye geçildiğinde, hastalığın tekrar aktive olma riskini minimize ederken additif immün etkiden kaçınmak için diğer terapinin yarı ömrü ve etki şekli değerlendirilmelidir. Önceki tedavinin immün etkilerinin (örn. sitopeni) giderildiğinden emin olmak için TYSABRİ'ye başlamadan önce tam kan sayımı (CBC, lenfositler dahil) önerilmektedir.

Hastalar, beta interferon veya glatiramer asetattan nötropeni ve lenfopeni gibi tedavi ile ilgili anomalilere ilişkin herhangi bir belirti vermeyen TYSABRİ'ye direkt geçebilirler.

Dimetil fumarattan geçildiğinde, TYSABRİ ile tedaviye başlamadan önce lenfosit sayımı için arınma dönemi yeterli olmalıdır.

Fingolimodun kesilmesini takiben, lenfosit sayısı tedavi kesildikten sonra 1-2 ay içinde gittikçe normal aralığa dönmektedir. TYSABRİ ile tedaviye başlamadan önce lenfosit sayımı için arınma dönemi yeterli olmalıdır.

Teriflunomid plazmadan yavaş bir şekilde elimine edilmektedir. Hızlandırılmış bir eliminasyon prosedürü olmaksızın, plazmadan teriflunomid klirensi birkaç aydan 2 yıla kadar sürebilir. Teriflunomid Kısa Ürün Bilgisi'nde tanımlanan gibi bir hızlandırılmış eliminasyon prosedürü önerilmektedir veya alternatif olarak arınma periyodu 3,5 aydan daha kısa olmamalıdır. Teriflunomidden TYSABRİ'ye geçildiğinde potansiyel eş zamanlı immün etki ile ilgili dikkatli olunmalıdır.

Alemtuzumab immün sistem üzerinde uzun süreli şiddetli baskılama etkisine sahiptir. Bu etkilerin gerçek süresi bilinmediği gibi, her bir hasta için yarar riske ağır basmadıkça alemtuzumabdan sonra TYSABRİ ile tedaviye başlanması önerilmemektedir.

İmmünojenisite

Hastalık alevlenmeleri veya enjeksiyona ilişkin olaylar natalizumaba karşı antikor gelişiminin bir göstergesi olabilir. Bu olaylar oluştuğunda, antikor varlığı değerlendirilmelidir. En az 6 hafta sonra bu, doğrulayıcı testlerde pozitif olarak kalırsa, tedavi kesilmelidir. Çünkü, kalıcı antikor pozitifliği TYSABRİ'nin etkililiğinde önemli azalma ve aşırı duyarlılık reaksiyonları insidansında artış ile ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.8).

Kısa bir süre TYSABRİ başlangıç tedavisi almış ve sonra uzun bir süre tedavisiz dönem geçirmiş hastalar, tekrar TYSABRİ tedavisi aldığı anda anti-natalizumab antikorları ve/veya aşırı duyarlılık gelişimi açısından daha fazla risk altındadırlar. Antikor varlığı araştırılmalı ve eğer en az 6 hafta sonra doğrulayıcı testlerde pozitif olarak kalırsa hasta sonraki TYSABRİ tedavisini

almamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Hepatik olaylar

Pazarlama sonrası dönemde, karaciğer hasarına yönelik spontan ciddi yan etkiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu karaciğer hasarı, tedavi boyunca herhangi bir zamanda oluşabileceği gibi, ilk dozdan sonra da gelişebilir. Bazı durumlarda, TYSABRİ tekrar verildiğinde reaksiyon yeniden oluşabilir. Geçmişte anormal karaciğer fonksiyon testi öyküsü olan bazı hastalarda, bu testlerde TYSABRİ alırken daha çok alevlenmeler görülmüştür. Hastalar, anormal karaciğer fonksiyon testleri açısından uygun şekilde gözlemlenmeli ve sarılık, kusma gibi karaciğer hasarında görülen belirti ve semptomların varlığında doktorlarına danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Anlamlı karaciğer hasarının geliştiği olgularda TYSABRİ tedavisi kesilmelidir.

Trombositopeni

Natalizumab kullanımı ile immün trombositopenik purpura (ITP) dahil olmak üzere trombositopeni bildirilmiştir. Trombositopeninin tanı ve tedavisindeki gecikme, ciddi ve yaşamı tehdit eden sekillere yol açabilir. Olağandışı veya uzun süreli kanama, peteşi veya spontan morarma belirtileri yaşarlarsa, hastalara derhal doktorlarına haber vermeleri talimatı verilmelidir. Trombositopeni tespit edilirse, natalizumabın kesilmesi düşünülmelidir.

TYSABRİ tedavisinin kesilmesi

Eğer natalizumab ile tedavinin durdurulması kararı alınırsa, doktor natalizumabın kanda bulunacağını ve en son dozu izleyen yaklaşık 12 hafta boyunca farmakodinamik etkilerini (örn. lenfosit sayısında artma) sürdüreceğini göz önünde bulundurmalıdır. Bu dönemde diğer tedavilere başlanması eş zamanlı natalizumab maruziyeti ile sonuçlanır. Klinik çalışmalarda interferon ve glatiramer asetat gibi tıbbi ürünler için eş zamanlı maruziyet güvenlik riskiyle ilişkilendirilmemiştir. MS hastalarında immünosupresan ilaçlarla eş zamanlı kullanımı ile ilgili veri mevcut değildir. Natalizumab kesilmesinden hemen sonra bu tıbbi ürünlerin kullanımı additif bir immünosupresif etkiye yol açabilir. Bu, vaka bazında dikkatle değerlendirilmeli ve natalizumab eliminasyon periyodu uygun olmalıdır. Klinik çalışmalarda, relapsları tedavi etmek için kullanılan kısa dönem steroidler enfeksiyonlardaki artış ile ilişkilendirilmemiştir.

Sodyum içeriği

Bu ilaç her 300 mg natalizumab doz başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TYSABRİ'nin diğer DMT'ler ile kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

İmmünizasyon

Relapslı MS'i olan 60 kişilik hasta grubunda yapılan randomize, açık etiketli çalışmada; antijene (tetanoz toksoidi) bağışıklığın artmasına karşı hümorale immün yanıtta önemli bir farklılık bulunmamıştır. Tedavi edilmeyen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 6 aydır TYSABRİ ile tedavi edilen hastalarda bir neoantijene karşı (keyhole limpet haemocyanin) sadece kısmen daha yavaş ve azalmış hümorale immün yanıt gözlenmiştir. Canlı aşılarda ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bir kadın bu tıbbi ürünü alırken hamile kalırsa, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Bu tıbbi ürünün hamilelik sırasında kullanımının yarar/risk değerlendirmesi, hastanın klinik durumunu ve tıbbi ürünü bıraktıktan sonra hastalık aktivitesinin olası geri dönüşünü hesaba katmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, prospektif gebelik kayıtları, pazarlama sonrası vakalar ve mevcut literatürler, gebelik sonuçlarında TYSABRİ maruziyetinin etkisi hakkında fikir vermemektedir.

Tamamlanmış prospektif TYSABRİ gebelik kayıtları, uygun şekilde sonuçlanan 355 gebelik içermektedir. 316 canlı, doğum kusurları olduğu bildirilen 29 doğum bulunmuştur. 29 doğumun 16'sı majör kusur olarak sınıflandırılmıştır. Kusurların oranı, MS hastalarını kapsayan diğer gebelik kayıtlarında raporlanan kusur oranlarını karşılamaktadır. TYSABRİ ile doğum kusurlarının spesifik bir modelinin kanıtı bulunmamaktadır.

Gebe kadınlarda natalizumab tedavisine ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Pazarlama sonrası ortamda, hamilelik sırasında natalizumaba maruz kalan kadınlardan doğan bebeklerde trombositopeni ve anemi vakaları bildirilmiştir.

Hamilelik sırasında natalizumaba maruz kalan kadınlardan doğan yenidoğanlarda trombosit sayılarının ve hemoglobinin izlenmesi önerilir.

Bu ilaç hamilelik sırasında sadece açıkça ihtiyaç duyulduğunda kullanılmalıdır. Bir kadın natalizumab alırken hamile kalırsa, natalizumabın kesilmesi düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Natalizumab anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Yenidoğanlarda/infantlarda natalizumabın etkisi bilinmemektedir. TYSABRİ tedavisi süresince, emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda kullanılan dozun aşırı dozları ile yapılan bir çalışmada, dişi kobayların fertilitesinde azalma görülmüştür; natalizumab erkek fertilitesini etkilememiştir.

Tavsiye edilen maksimum dozun alınmasının ardından, insanlardaki fertilite durumunu etkilemesinin uzak bir ihtimal olduğu düşünülmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TYSABRİ'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük bir etkisi vardır. Natalizumab uygulamasını takiben baş dönmesi meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Deri altından uygulanan natalizumab için gözlemlenen güvenlik profili, enjeksiyon bölgesi ağrısı dışında intravenöz olarak uygulanan natalizumabın bilinen güvenlik profili ile tutarlı olmuştur. Deri altı uygulama yoluyla her 4 haftada bir 300 mg natalizumab alan gönüllüler için enjeksiyon bölgesi ağrısının genel sıklığı %4 (3/71) yaygındır.

Natalizumab (intravenöz infüzyon) ile 2 yıla kadar (plasebo: 1.135) tedavi edilen 1.617 MS hastasında yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, natalizumab ile tedavi edilen hastaların %5,8'inde (plasebo: %4,8) tedavinin kesilmesine neden olan advers olaylar meydana geldi. Çalışmaların 2 yıllık süresi boyunca, natalizumab ile tedavi edilen hastaların %43,5'i advers reaksiyonlar bildirmiştir (plasebo: %39,6).

Natalizumab (intravenöz infüzyon ve subkutan enjeksiyon) ile tedavi edilen 6.786 hastada yapılan klinik çalışmalarda, en sık görülen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%32), nazofarenjit (%27), yorgunluk (%23), idrar yolu enfeksiyonu (%16), natalizumab uygulamasıyla ilişkili bulantı (%15), artralji (%14) ve baş dönmesi (%11).

Advers reaksiyonların tablolştırılmış listesi

Klinik çalışmalar, ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmaları ve spontan raporlardan kaynaklanan advers reaksiyonlar aşağıdaki Tablo 1'de sunulmuştur.

Bu reaksiyonlar, MedDRA primer sistem organ sınıfı altında belirtilen MedDRA sınıflandırma terimleri şeklinde bildirilmiştir. Sıklıkları aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (Eldeki verilerle tahmin edilemiyor)

Her sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sunulmuştur.

Tablo 1: Advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonların sıklığı				
	<i>Çok yaygın</i>	<i>Yaygın</i>	<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Bilinmiyor</i>
<i>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</i>	Nazofarenjit Üriner sistem enfeksiyonu	Herpes enfeksiyonu	Progresif multifokal lökoensefalopati	Herpes oftalmik	Meningoensefalit herpetik JC virüsü granül hücreli nöropati Nekrotizan herpetik retinopati
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i>		Anemi	Trombositopeni İmmün trombositopenik purpura (ITP) Eozinofili	Hemolitik anemi Çekirdekli kırmızı hücreler	
<i>Bağışıklık sistemi hastalıkları</i>		Hipersensitivite	Anafilaktik tepki Bağışıklığın yeniden yapılandırılması inflamatuvar sendromu		
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>	Sersemlik Baş ağrısı				
<i>Vasküler hastalıklar</i>		Flushing			
<i>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</i>		Dispne			
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>	Bulantı	Kusma			
<i>Hepato-biliyer hastalıklar</i>				Hiperbilirubinemi	Karaciğer zedelenmesi
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>		Kaşıntı Döküntü Ürtiker		Anjiyoödem	
<i>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</i>	Artralji				
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>	Yorgunluk	Pireksi Titreme İnfüzyon bölgesi reaksiyonu Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	Yüz ödemi		
<i>Araştırmalar</i>		Karaciğer enzimi artışı İlaca özgü antikor oluşumu			
<i>Yaralanma, zehirlenme ve ilgili komplikasyonlar</i>	İnfüzyonla ilgili reaksiyon				

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması:

Hipersensitivite reaksiyonları

Hipersensitivite reaksiyonları genellikle subkutan enjeksiyonların tamamlanmasından sonraki bir saat içinde meydana gelmiştir. DELIVER ve REFINE çalışmalarında analiz edilen hasta sayısı düşüktü (bkz. Bölüm 5.1).

MS hastalarında yapılan 2 yıllık kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların %4'üne kadar aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşmuştur. Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar, TYSABRİ kullanan hastaların %1'inden daha azında oluşmuştur. Hipersensitivite reaksiyonları genellikle infüzyon sırasında veya infüzyonun tamamlanmasından sonraki bir saat içinde oluşmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Pazarlama sonrası deneyimde, aşağıda sıralanan ilişkili semptomların biri veya daha fazlası ile birlikte görülen hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir: Hipotansiyon, hipertansiyon, göğüs ağrısı, göğüste sıkışma, dispne, anjiyoödem, bunlara ek olarak döküntü ve ürtiker gibi daha çok rastlanan semptomlar.

İmmunojenisite

MS hastalarında yapılan 2 yıllık kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların %10'unda natalizumaba karşı antikor oluştuğu saptanmıştır. Hastaların yaklaşık %6'sında kalıcı anti-natalizumab antikorları (en az 6 hafta sonra, yeniden test etmede bir pozitif test tekrarlanabilir) gelişmiştir. İlave edilen hastaların %4'ünde sadece tek bir vakada antikor saptanmıştır. Kalıcı antikorlar, TYSABRİ'nin etkililiğindeki önemli azalma ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansındaki artış ile ilişkilidir. Bunlara ek olarak, kalıcı antikorlarla birlikte oluşan infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar; sertlik, bulantı, kusma ve al basmasını içermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Daha önce natalizumaba maruz kalmamış MS hastalarında yapılan 32 haftalık DELIVER çalışmasında, natalizumabı subkutan olarak alan 26 gönüllüden 1'inde (%4) kalıcı anti-natalizumab antikorları gelişmiştir. Antikorlar diğer 5 gönüllüde (%19) sadece bir kez tespit edilmiştir. MS hastalarında yapılan 60 haftalık REFINE çalışmasında, natalizumab intravenöz uygulamadan subkutan uygulamaya geçen hiçbir gönüllüde (136 gönüllü) çalışma sırasında saptanabilir ADA görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Tedavinin yaklaşık olarak 6. ayından sonra, azalmış etkililik ya da infüzyon ile ilişkili olayların görülmesi sebebiyle kalıcı antikorlardan şüphelenilirse; bunlar saptanabilir ve ilk pozitif testten 6 hafta sonra yapılan bir sonraki test ile doğrulanabilir.

Kalıcı antikora sahip olan hastalarda etkililiğin azalacağı veya aşırı duyarlılık ya da infüzyon ile ilişkili reaksiyonların insidansının artacağı göz önünde bulundurulduğunda; kalıcı antikor oluşturan hastalarda tedavi kesilmelidir.

Enfeksiyonlar (PML ve fırsatçı enfeksiyonlar dahil)

MS hastalarında yapılan 2 yıllık kontrollü klinik çalışmalarda enfeksiyon oranı hem natalizumab hem de plasebo ile tedavi gören hastalarda, her hasta yılı için yaklaşık 1,5 bulunmuştur.

Enfeksiyonların yapısı, natalizumab ve plasebo ile tedavi gören hastalarda genellikle benzer olmuştur. MS klinik çalışmalarında bir *cryptosporidium* diyare vakası bildirilmiştir. Diğer klinik çalışmalarda, bazıları ölümcül olabilen ek fırsatçı enfeksiyon vakaları bildirilmiştir.

Hastaların büyük çoğu enfeksiyonlar sırasında natalizumab tedavisini kesmemiştir ve uygun tedavi ile iyileşme görülmüştür.

Klinik çalışmalarda (intravenöz formülasyon), herpes enfeksiyonları (Varicella-Zoster virüsü, Herpes-simplex virüsü) plasebo ile tedavi gören hastalara kıyasla natalizumab ile tedavi gören hastalarda biraz daha sık görülmüştür. Pazarlama sonrası deneyimde, TYSABRİ alan multipl skleroz hastalarında herpes simplex ve varicella zoster virüslerinin neden olduğu ciddi, hayatı tehdit eden ve bazen ölümcül ensefalit ve menenjit vakaları bildirilmiştir. TYSABRİ ile tedavinin devam süresi birkaç aydan birkaç yıla değişmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası deneyimlerde, TYSABRİ uygulanan hastalarda nadir ARN vakaları görülmüştür. Bazı vakalar, merkezi sinir sistemi (CNS) herpes enfeksiyonu olan hastalarda (örn. herpes meningitis ve encephalitis) meydana gelmiştir. Bir ya da iki gözü etkileyen ciddi ARN vakaları, bazı hastalarda körlüğe neden olmuştur. Bildirilen bu vakalarda tedavi, anti-viral tedavi ve bazı hastalarda cerrahidir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalar, pazarlama sonrası gözlemsel araştırmalar ve pazarlama sonrası pasif izlemlerde PML vakaları bildirilmiştir. PML genellikle ciddi özürüllüğe veya ölüme yol açmaktadır (bkz. Bölüm 4.4). JCV GCN vakaları TYSABRİ'nin pazarlama sonrası kullanımı sırasında bildirilmiştir. JCV GCN semptomları PML'ye benzemektedir.

Hepatik olaylar

Pazarlama sonrası dönemde; ciddi karaciğer hasarının spontan vakaları, karaciğer enzimlerinde artış, hiperbilirubinemi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Anemi ve hemolitik anemi

Seyrek, ciddi anemi ve hemolitik anemi vakaları, pazarlama sonrası gözlemsel çalışmalarda TYSABRİ ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir.

Maligniteler

2 yılı aşan tedavi süresince, natalizumab ve plasebo ile tedavi gören hastalar arasında, insidans oranlarında veya malignitelerin yapısında farklılık görülmemiştir.

Ancak; maligniteler üzerinde natalizumab etkisi dışlanmadan önce, uzun süren tedavi periyodları boyunca gözlem yapmak gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laboratuvar testlerine etkisi

MS hastalarında yapılan 2 yıllık kontrollü klinik çalışmalarda TYSABRİ tedavisi; kan dolaşımındaki lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil ve çekirdekli kırmızı kan hücrelerinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Nötrofil sayısında artış görülmemiştir.

Bireye özgü hücre tipleri için; lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofilin başlangıç değerlerine göre artışları %35 ile %140 aralığındadır. Ancak ortalama hücre sayısı, normal aralıklar içerisinde kalmıştır. TYSABRİ tedavisi boyunca hemoglobin (ortalama düşüş 0,6 g/dL), hematokrit (ortalama düşüş %2) ve kırmızı kan hücre sayılarında (ortalama düşüş $0,1 \times 10^6/L$) küçük düşüşler görülmüştür.

Hematolojik değişkenlerdeki tüm değişiklikler, genellikle tıbbi ürünün son dozunun 16 hafta içerisinde tedavi öncesindeki değerlerine dönmüştür ve değişiklikler klinik semptomlar ile ilişkilendirilmemiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, klinik semptomu olmayan eozinofili (eozinofil sayısı $>1500/mm^3$) bildirimleri de mevcuttur. Bu gibi vakalarda TYSABRİ tedavisi kesildiği zaman, yüksek eozinofil seviyeleri ortadan kalkmıştır.

Trombositopeni

Pazarlama sonrası deneyimde, yaygın olmayan sıklıkta trombositopeni ve immün trombositopenik purpura (ITP) bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Ciddi advers olaylar, bir meta-analiz kapsamında bulunan 621 pediyatrik MS hastasında değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu verilerin sınırlamaları dahilinde, bu hasta popülasyonunda tanımlanan yeni güvenlik sinyali bulunmamaktadır. Meta-analizde bir herpes meningitis vakası bildirilmiştir. Meta-analizde herhangi bir PML vakası tanımlanmamıştır; ancak pazarlama sonrası deneyimlerde, natalizumab ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda PML bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

300 mg’dan yüksek dozların güvenliği yeterince değerlendirilmemiştir. Güvenli bir şekilde uygulanabilecek maksimum natalizumab miktarı belirlenmemiştir.

Natalizumab doz aşımı için bilinen bir panzehir yoktur. Tedavi, tıbbi ürünün kesilmesinden ve gerektiğinde destekleyici tedaviden oluşur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, immünosupresanlar, monoklonal antikorlar

ATC kodu: L04AG03

Farmakodinamik etkiler

Natalizumab, selektif adhezyon-molekül inhibitörü olup, nötrofiller haricinde tüm lökositlerin yüzeyinde oldukça fazla görülen insan integrinlerinin $\alpha 4$ -alt ünitelerine bağlanır. Spesifik olarak natalizumab $\alpha 4\beta 1$ integrinine bağlanır, vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), kendi reseptörü ile etkileşimini bloke eder, osteopontine bağlanır ve segment-1 (CS-1) ile birleşerek alternatif olarak fibronektine bağlanır. Natalizumab $\alpha 4\beta 7$ integrin ile mukozal adressin hücre adhezyon molekülü-1 (MadCAM-1) etkileşimini bloke eder. Bu moleküler etkileşimin kesilmesi tek çekirdekli lökositlerin endotelyumdan inflamasyonlu parankimal dokuya göçünü engeller. Natalizumabın bir başka etki mekanizması ise; parankimal hücrelerde ve hücre dışı matrikste ligandları ile $\alpha 4$ - eksprese eden lökositlerin etkileşimini inhibe ederek hastalıklı dokularda süren inflamatuvar reaksiyonların baskılanması şeklinde olabilir. Bu şekilde, natalizumab hastalık bölgesinde bulunan inflamatuvar aktiviteyi baskımlarken inflamasyonlu dokulara immün hücrelerin daha fazla girişini inhibe eder.

MS'te lezyonların aktive edilmiş T-lenfositleri kan beyin bariyerini (KBB) geçtiğinde oluştuğuna inanılır. Kan beyin bariyerini geçen lökosit göçü, damar duvarının endotelyal hücreleri ve inflamasyonlu hücreler üzerindeki adhezyon molekülleri arasındaki etkileşimi içerir. $\alpha 4\beta 1$ ve hedefleri arasındaki etkileşim, beyindeki patolojik inflamasyonun önemli bir bileşenidir ve bu etkileşimlerin kesilmesi inflamasyonda azalmaya yol açar. Normal koşullar altında VCAM-1 beyin parenkimasında eksprese edilmez. Fakat pro-inflamatuvar sitokinlerin varlığında VCAM-1; endotelyal hücre üzerinde ve muhtemelen inflamasyon bölgesi yakınındaki glial hücreler üzerinde upregüle olur. MS'te santral sinir sistemi inflamasyonunun oluşmasında $\alpha 4\beta 1$ 'in VCAM-1, CS-1 ve osteopontin ile etkileşimi söz konusudur; ayrıca adhezyon oluşmasına, beyin parankimasına lökositlerin göçüne aracılık eder. Santral sinir sistemi dokularında inflamatuvar yolağı aktive eder. $\alpha 4\beta 1$ 'in hedefleri ile moleküler etkileşimin blokajı MS'te beyinde bulunan inflamatuvar aktiviteyi azaltır ve inflamasyonlu dokuya immün hücrelerin daha fazla girişi inhibe olur; bu da MS lezyonlarının oluşmasını veya genişlemesini azaltır.

Güncellenmiş popülasyon farmakokinetik/farmakodinamik modelinde kurulan PK/ $\alpha 4\beta 1$ integrin bağlanma ilişkilerine dayalı olarak, natalizumabın $\alpha 4\beta 1$ integrine bağlanmasının EC50'sinin bir popülasyon farmakokinetiği/farmakodinamik modeline dayalı olarak 2,04 mg/L olduğu tahmin edilmektedir. Her 4 haftada bir 300 mg natalizumab subkutan veya intravenöz olarak uygulandıktan sonra $\alpha 4\beta 1$ integrin bağlanmasında hiçbir fark yoktu. Ortalama PD (mononükleer hücreler lenfosit hücreleri üzerinde alfa-4 doygunluğu), intravenöz uygulama Q6W ve Q4W rejimleri arasında benzerdi, ortalama % alfa-4 doygunluğu farkı %9 ila %16 arasındaydı.

Klinik etkililik

Intravenöz ve subkutan uygulama arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik benzerliklere dayalı olarak, intravenöz infüzyondan ve subkutan enjeksiyon alan hastalardan elde edilen etkililik verileri sağlanır.

AFFIRM klinik çalışması

Tek tedavi olarak etkililik, Kurtzke Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) skoru 0 ile 5 arasında olan, çalışmaya girmeden önceki yıl içinde en az bir klinik relapsı olan relapsing-remitting multipl sklerozlu hastalarda 2 yıl süren (AFFIRM çalışması) randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Ortalama yaş 37 iken, ortalama hastalık süresi 5 yıldır. Hastalar, 30 infüzyona kadar her 4 haftada bir plasebo (n=315) veya TYSABRI 300 mg (n=627) almak üzere, 1:2 oranında randomize edildi. Nörolojik değerlendirmeler relapstan şüphelenilen zamanlarda ve her 12 haftada bir uygulandı. T2-hiperintens lezyonları ve T1-ağırlıklı gadolinium (Gd) tutan lezyonlar için MRG değerlendirmeleri yıllık olarak uygulandı.

Çalışma özellikleri ve sonuçları aşağıdaki Tablo 2’de sunulmuştur:

Tablo 2: AFFIRM çalışması: Ana özellikler ve sonuçlar		
Proje	Monoterapi; randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, 120 haftalık paralel-grup çalışması	
Vakalar	RRMS (McDonald kriteri)	
Tedavi	Plasebo/Natalizumab 300 mg (Her 4 haftada bir, I.V. olarak)	
Bir yıl sonlanım noktası	Relaps oranı	
İki yıl sonlanım noktası	EDSS’de ilerleme	
İkincil sonlanım noktası	Relaps oranı ile türetilen değişkenler / MRG-türevi değişkenler	
Vakalar	Plasebo	Natalizumab
Randomize edilenler (Rastgele bölünenler)	315	627
1 yılı tamamlayanlar	296	609
2 yılı tamamlayanlar	285	589
Yıl olarak ortalama yaş (aralık)	37 (19-50)	36 (18-50)
Yıl olarak ortalama MS-öyküsü (aralık)	6 (0-33)	5 (0-34)
Yıl olarak teşhisten itibaren geçen ortalama süre (aralık)	2 (0-23)	2 (0-24)
Önceki 12 ay içinde görülen relapsların ortalaması (aralığı)	1 (0-5)	1 (0-12)
Başlangıç-EDSS değerinin ortalaması (aralığı)	2 (0-6)	2 (0-6)
SONUÇLAR		
Yıllık atak oranı		
1 yıl sonra (Birincil sonlanım noktası)	0,805	0,261
İki yıl sonra	0,733	0,235
1 yıl	Vuku oranı 0,33 GA%95 0,26; 0,41	
2 yıl	Vuku oranı 0,32 GA% 95 0,26; 0,4	
Relapssız		
1 yıl sonra	%53	%76

2 yıl sonra	%41	%67
Özürlülük		
İlerleme oranı ¹ (12 haftalık doğrulama; primer sonuç)	%29	%17
	Risk oranı 0,58, GA%95 0,43; 0,73, p<0,001	
İlerleme oranı ¹ (24-haftalık doğrulama)	%23	%11
	Risk oranı 0,46, GA%95 0,33; 0,64, p<0,001	
MRG (0-2 yıl)		
T2 hiperintense lezyon hacminde ortalama % değişiklik	+%8,8	-%9,4 (p<0,001)
Yeni veya yeni genişleyen T2-hiperintense lezyonlarının ortalama sayısı	11	1,9 (p<0,001)
T1-hipointense lezyonlarının ortalama sayısı	4,6	1,1 (p<0,001)
Gd-artırıcı lezyonların ortalama sayısı	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Özürlülükte ilerleme, başlangıç EDSS = 0 değerinin 12 veya 24 hafta süre ile en az 1,5 puan artması veya başlangıç EDSS ≥1 değerinin 12 veya 24 hafta süre ile en az 1 puan artması olarak tanımlanmıştır.		

Hızlı ilerleyen relapsing-remitting MS tedavisinin endike olduğu hasta alt gruplarında (2 veya daha fazla relapslı ve 1 veya daha fazla Gd+ lezyonlu) yıllık atak oranı; TYSABRİ ile tedavi gören grupta (n=148) 0,282, plasebo grubunda (n=61) ise 1,455'tir (p<0,001). Özürlülükteki ilerleme için risk oranı 0,36'dır (%95 güven aralığı: 0,17; 0,76) (p=0,008). Bu sonuçlar *post hoc* istatistiksel analizinden elde edilmiştir ve dikkatle yorumlanmalıdır. Çalışmada hastaların katılımından önce relapsların şiddeti üzerine bilgi mevcut değildir.

TYSABRİ Gözlemsel Programı (TOP)

Devam eden TYSABRİ Gözlemsel Program (TOP)'ından, faz 4 çok merkezli tek kollu bir çalışma (n=5.770), elde edilen sonuçların (Mayıs 2015 tarihinden itibaren) interim analizi beta interferondan (n=3.255) veya glatiramer asetattan (n=1.384), yıllık atak oranında (p<0,0001) uzun süreli, önemli bir azalma gösteren TYSABRİ'ye geçen hastaları göstermektedir. Ortalama EDSS skorları 5 yıl boyunca stabil kalmıştır. Beta interferondan veya glatiramer asetattan TYSABRİ'ye geçen hastalar için elde edilen sonuçlar ile uygun olarak, fingolimoddan (n=147) TYSABRİ'ye geçen hastalar için yıllık atak oranında (ARR) 2 yıl boyunca stabil kalan önemli ölçüde bir azalma gözlenmiştir ve ortalama EDSS skorları başlangıçtan 2. yıla benzer kalmıştır. Hastaların bu alt grubu için sınırlı numune boyutu ve TYSABRİ maruziyetinin süresi, bu veriler yorumlandığında değerlendirilmelidir.

Pediyatrik Popülasyon

Pazarlama sonrası meta-analiz, TYSABRİ ile tedavi edilen 621 pediyatrik MS hastasından elde edilen veriler kullanılarak yürütülmüştür (ortalama yaş 17, aralık 7-18 yaş, %91'i 14 yaşında ya da 14 yaşından büyük). Bu analizde, tedaviden önce mevcut verilere sahip olan hastaların sınırlı bir alt kümesinde (621 hastanın 158'i) yıllık atak oranında tedavi öncesi 1,466'den (%95 GA 1,337; 1,604) 0,110'a (%95 GA 0,094; 0,128) bir azalma görülmüştür.

Uzatılmış Aralıklı Dozlama

ABD’de anti-JCV antikoru pozitif TYSABRİ hastalarının (TOUCH kaydı) önceden belirlenmiş, retrospektif analizinde, PML riski, onaylanmış doz aralığı ile tedavi edilen hastalar ile maruziyetin son 18 ayında tanımlandığı gibi uzatılmış aralıklı doz (EID, yaklaşık 6 haftalık ortalama doz aralıkları) ile tedavi edilen hastalar arasında karşılaştırılmıştır. EID ile dozlanan hastaların çoğunluğu (%85), EID’ye geçmeden önce ≥ 1 yıl boyunca onaylanmış dozu almıştır. Ara analiz, EID ile tedavi edilen hastalarda PML riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir (tehlike oranı = 0,06 %95 güven aralığının tehlike oranı = 0,01-0,22). EID ile uygulandığında TYSABRİ’nin etkinliği belirlenmemiştir ve bu nedenle EID’nin fayda / riski bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Etkinlik, ≥ 1 yıl onaylı TYSABRİ dozundan sonra daha uzun dozlamaya geçen ve geçişten önceki yıl nüksetme yaşamayan hastalar için modellenmiştir.

Mevcut farmakokinetik/farmakodinamik istatistiksel modelleme ve simülasyon, daha uzun doz aralıklarına geçiş yapan hastalar için MS hastalık aktivitesi riskinin, vücut ağırlığı >80 kg olan veya doz aralığı ≥ 7 hafta olan hastalar için daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Bu bulguları doğrulamak için prospektif klinik çalışma tamamlanmamıştır.

Subkutan uygulama yolu ile bu uzatılmış aralıklı dozlamamanın güvenliği veya etkinliği hakkında klinik veri mevcut değildir.

REFINE klinik çalışması (deri altı formülasyon, minimum 12 ay boyunca natalizumab [intravenöz infüzyon] ile önceden tedavi edilen popülasyon)

Subkutan uygulama, 60 haftalık bir süre boyunca nükseden remitting multipl sklerozu olan yetişkin gönüllülerde (n=290) natalizumabın çoklu rejimlerinin (4 haftada bir 300 mg intravenöz, 4 haftada bir 300 mg subkutan, 12 haftada bir 300 mg intravenöz, 12 haftada bir 300 mg subkutan, 12 haftada bir 150 mg intravenöz ve 12 haftada bir 150 mg subkutan) güvenliliğini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini araştıran randomize, kör, paralel gruplu, faz 2 bir çalışmada (REFINE) değerlendirilmiştir.

Gönüllüler en az 12 ay boyunca natalizumab almış ve randomizasyondan önceki 12 ay boyunca nüksetmemiştir.

Bu çalışmanın primer objektifi, RRMS’li gönüllülerde natalizumabın çoklu rejimlerinin hastalık aktivitesi ve güvenliği üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası, birleşik benzersiz aktif (CUA) MRG lezyonlarının kümülatif sayısıdır (beyin MRG’sinde yeni Gd+ lezyonların ve T1 ağırlıklı taramalarda Gd+ ile ilişkili olmayan yeni veya yeni genişleyen T2 hiperintens lezyonların toplamı). Her 4 haftada bir 300 mg subkutan kol için ortalama CUA düşüktür (0,02) ve her 4 haftada bir 300 mg intravenöz kol ile karşılaştırılabilir düzeydedir (0,23). Her 12 haftada bir tedavi kollarındaki CUA, her 4 haftada bir tedavi kollarından önemli ölçüde daha yüksekti ve bu da her 12 haftada bir kollarının erken kesilmesine neden oldu.

Bu çalışmanın keşif niteliğinde olması nedeniyle, resmi etkinlik karşılaştırmaları yapılmamıştır.

DELIVER klinik çalışma (deri altı formülasyon, natalizumab ilaç tedavisi uygulanmamış popülasyon)

Natalizumab daha önce deneyimlenmemiş MS popülasyonunda subkutan uygulama için natalizumabın etkililiği ve güvenliliği, bir faz 1 randomize, açık etiketli, doz aralıklı çalışmada (DELIVER) değerlendirilmiştir. RRMS'li 12 gönüllü ve ikincil ilerleyici MS'li 14 gönüllü subkutan tedavi kollarına alındı. Çalışmanın birincil amacı, multipl sklerozlu (MS) hastalarda tek subkutan veya intramüsküler 300 mg natalizumab dozları ile intravenöz 300 mg dozlarda natalizumabın farmakokinetiğini (PK) ve farmakodinamiklerini (PD) karşılaştırmaktır. İkincil hedefler, tekrarlanan subkutan ve intramüsküler natalizumab dozlarının güvenliği, tolere edilebilirliği ve immünojenisitesinin araştırılmasını içeriyordu. Bu çalışmanın keşif amaçlı bir son noktası, başlangıçtan 32. haftaya kadar beyin MRG'sindeki yeni Gd+ lezyonlarının sayısını içermiştir. Natalizumab ile tedavi edilen gönüllülerin hiçbirinde, hastalık evrelerinden bağımsız olarak (RRMS veya ikincil ilerleyici MS), atanan uygulama yoluna veya başlangıçta Gd+ lezyonların varlığına bakılmaksızın, başlangıçtan sonra herhangi bir Gd+ lezyonu görülmedi. RRMS ve ikincil ilerleyici MS popülasyonlarında, natalizumab 300 mg deri altı grubundaki 2 hasta, natalizumab 300 mg intravenöz infüzyon grubundaki 3 hasta ile karşılaştırıldığında nüks yaşadı. Küçük numune boyutları ve hastalar arası ve hastalar arası değişkenlik, gruplar arasında etkinlik verilerinin anlamlı karşılaştırmalarını engeller.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Subkutan uygulamadan sonra natalizumabın farmakokinetiği 2 çalışmada değerlendirilmiştir. DELIVER, MS'li (RRMS veya sekonder progresif MS) hastalarda subkutan ve intramüsküler natalizumabın farmakokinetiğini değerlendirmek için yapılan bir faz 1, randomize, açık etiketli, doz aralıklı çalışmadır (n = 76) (REFINE çalışmasının açıklaması için Bölüm 5.1'e bakınız).

Endüstri standardı bir testle ölçülen 11 çalışma ve seri PK örneklemeli verilerden oluşan güncellenmiş bir popülasyon farmakokinetiği analizi (subkutan ve intravenöz olarak uygulanan natalizumab ile yapılan) yapılmıştır. Bu çalışmaya 1 ila 6 mg/kg arasında değişen dozlar ve 150/300 mg sabit dozlar alan 1.286'dan fazla gönüllü dahil edilmiştir.

Genel özellikler

Emilim:

SC uygulamasını takiben enjeksiyon bölgesinden sistemik dolaşıma absorpsiyon, model tahmini 3 saatlik bir gecikme ile birinci dereceden absorpsiyon ile karakterize edildi. Hiçbir ortak değişken tanımlanmadı.

Natalizumabın subkutan uygulamadan sonra biyoyararlanımı, güncellenmiş popülasyon farmakokinetiği analizi kullanılarak tahmin edildiği gibi %84'tür. 300 mg natalizumabın SC uygulanmasından sonra, doruk değerlere (C_{max}) yaklaşık 1 haftada ulaşılmıştır (t_{max} : 5,8 gün, 2 ila 7,9 gün aralığında).

RRMS katılımcıları için ortalama C_{maks} 35,44 µg/mL (aralık 22 ila 47,8 µg/mL) olup IV uygulamadan sonra elde edilen tepe değerlerin %33'üdür.

4 haftada bir uygulanan 300 mg'lık çoklu subkutan dozlar, 4 haftada bir intravenöz olarak uygulanan 300 mg ile karşılaştırılabilir C_{trough} ile sonuçlanmıştır.

Kararlı duruma kadar tahmini süre yaklaşık 24 haftaydı. Natalizumabın hem intravenöz hem de subkutan uygulamasında (4 haftada bir) C_{trough} değerleri, karşılaştırılabilir $\alpha 4\beta 1$ integrin bağlanması ile sonuçlanmıştır.

Dağılım:

Hem intravenöz hem de subkutan uygulama yolları, güncellenmiş popülasyon farmakokinetik analizinde tarif edildiği gibi aynı düzen PK parametrelerini (CL, V_{ss} ve $t_{1/2}$) ve aynı ortak değişken setlerini paylaştı. Medyan kararlı durum dağılım hacmi 5,58 L (5,27-5,92 L, %95 güven aralığı) idi.

Biyotransformasyon:

TYSABRI'nin metabolizasyonuna yönelik bir çalışma yürütülmemiştir (Karaciğer enzimleri yoluyla metabolizma çalışmaları gibi metabolizasyona yönelik çalışmalar bu ürün ile ilgili değildir).

Eliminasyon:

Lineer klirens için popülasyon medyan tahmini 6,21 mL/sa (5,6-6,7 mL/sa, %95 güven aralığı) ve tahmini medyan yarılanma ömrü 26,8 gündü. Terminal yarı ömrünün 95. yüzdelik aralığı 11,6 ila 46,2 gündür.

1.286 hastanın popülasyon analizi, vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet, anti-natalizumab antikorlarının varlığı ve formülasyon dahil olmak üzere seçilen ortak değişkenlerin farmakokinetik üzerindeki etkilerini araştırdı. Yalnızca vücut ağırlığı, anti-natalizumab antikorlarının varlığı ve faz 2 çalışmalarında kullanılan formülasyonun natalizumab eğilimini etkilediği bulundu. Natalizumab klirensi vücut ağırlığı ile orantılı olmayan bir şekilde arttı, öyle ki vücut ağırlığındaki +/-43'lük bir değişiklik klirenste sadece -%38 ila %36'luk bir değişiklikle sonuçlandı. Kalıcı anti-natalizumab antikorlarının varlığı, kalıcı olarak antikor pozitif hastalarda gözlenen düşük serum natalizumab konsantrasyonları ile tutarlı olarak natalizumab klirensini yaklaşık 2,54 kat arttırdı.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler; genotoksisite, tekrarlanan doz toksisitesi, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi çalışmalarına dayalı olarak insanlarda özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

Natalizumab farmakolojik aktivitesi ile uyumlu olarak *in vivo* çalışmaların çoğunda lenfosit göçündeki değişim, beyaz kan hücrelerinin artışı yanında artan dalak ağırlığı ile gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler geri dönüşümlüdür ve herhangi bir toksikolojik advers olaya neden olmadıkları görülmüştür.

Farelerde yürütülen çalışmalarda, lenfoblastik lösemi tümör hücreleri ve melanomun büyümesi ile metastazı natalizumab uygulanmasıyla artmamıştır.

Ames testi veya insan kromozomal sapma tayinlerinde natalizumabın klastojenik veya mutajenik etkileri gözlenmemiştir. Natalizumab, α 4-integrin-pozitif tümör hattu proliferasyonunun veya sitotoksitesinin in vitro tayinleri üzerine etki göstermemiştir.

İnsan dozunun aşırı dozlarındaki bir çalışmada dişi kobayın fertilitesinde azalmalar görülmüştür; natalizumab erkek fertilitisini etkilememiştir.

Üreme üzerine natalizumabın etkisi, 3'ü kobaylarda ve 2'si *cynomolgus* maymunlarında yapılan 5 çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar, yavruların gelişimi üzerine etki veya teratojenik etki ile ilgili herhangi bir kanıt göstermemiştir. Kobaylardaki bir çalışmada, yavru sağkalımında küçük bir azalma bildirilmiştir. Maymunlardaki bir çalışmada düşük sayısı, eşleşen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında natalizumab 30 mg/kg tedavi grubunda iki katıdır. Bu ikinci kohortta gözlenmeyen, fakat birinci kohortta tedavi gören gruplarda düşüklerin yüksek insidans ile görülmesinin bir sonucudur. Başka çalışmalarda düşük oranı üzerine bir etki bildirilmemiştir. Hamile *cynomolgus* maymunlarındaki bir çalışma fetüste; hafif anemi, platelet sayısında azalma, dalak ağırlığında artış ve karaciğer ile timüs ağırlıklarında azalmayı da içeren natalizumab ile ilişkili değişiklikler olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler; artan splenik ekstrasmedüller hematopoez, timüs atrofi ve azalan hepatik hematopoez ile ilişkilendirilmiştir. Platelet sayıları da doğuma kadar natalizumab ile tedavi gören annelerin doğmamış bebeklerinde azalmıştır. Ancak, bu bebeklerde anemiye ait herhangi bir kanıt yoktur. Tüm değişiklikler insan dozunun aşırı dozlarında görülmüş ve natalizumabın klirensi ile geri dönmüştür.

Doğuma kadar natalizumab ile tedavi gören *cynomolgus* maymunlarında, bazı hayvanların anne sütünde düşük düzeylerde natalizumab tayin edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Monobazik sodyum fosfat monohidrat

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat

Sodyum klorür

Polisorbat 80 (E433)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Uyumluluk çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).

Dondurmayınız.

Enjektörü ışıktan korumak için dış karton kutuda saklayınız.

Kullanıma hazır enjektörler (PFS) orijinal ambalajında oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) 24 saate kadar saklanabilir. PFS, buzdolabına geri konulmamalıdır. PFS'yi ısıtmak için sıcak su gibi harici ısı kaynakları kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her PFS, 1 mL solüsyon içeren kauçuk tıpa ve termoplastik sert iğne koruyuculu, camdan (Tip 1A) önceden doldurulmuş bir enjektörden oluşur. 27 gauge iğne enjektöre önceden yapıştırılmıştır. Her PFS, pistonu tam olarak basıldığında açıkta kalan iğneyi otomatik olarak kapatan bir iğne koruma sistemine sahiptir.

Her karton kutuda iki PFS bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biogen Turkey İlaç Ticaret Limited Şirketi
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/387

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:20/09/2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ