

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYSABRİ 300 mg IV infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 15 ml'lik konsantre çözeltinin her ml'si 20 mg natalizumab içerir.

Seyreltildiğinde (bkz. Bölüm 6.6), infüzyonluk çözelti yaklaşık olarak 2.6 mg/ml natalizumab içerir.

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

Yardımcı maddeler:

Monobazik sodyum fosfat monohidrat
Dibazik sodyum fosfat heptahidrat
Sodyum klorür

Her flakon 2.3 mmol (ya da 52 mg) sodyum içermektedir. 100 ml 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür çözeltisinde seyreltildiğinde tıbbi ürün 17.7 mmol (ya da 406 mg) sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tüm listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti içeren flakon.

Konsantre çözelti; renksiz, berrak ile hafif opalesan olup partikül içermez.

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 özürllülük 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.

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 Lökensefalopati (PML) riski-hakkında yeniden bilgilendirilmeli ve bakıcıları ile birlikte PML'nin erken bulgu ve semptomları hakkında eğitilmelidirler.

MRG kullanımı ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının idaresi için gereken kaynaklar mevcut olmalıdır.

Bazı hastalar immünosupressif tıbbi ürünlere (ör. mitoksantron, siklofosfamid, azotiyoprin) 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:

TYSABRİ 300 mg, her dört haftada bir intravenöz infüzyon ile uygulanır.

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

Natalizumabın etkililiği ve güvenliliği 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) antikor 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.

Uygulama şekli:

TYSABRİ intravenöz kullanım içindir.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün seyreltilmesi hakkındaki talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Seyreltildikten sonra (bkz. Bölüm 6.6), infüzyon yaklaşık olarak 1 saat üzerinde uygulanmalı ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirti ve semptomları açısından hastalar infüzyon sırasında ve infüzyon tamamlandıktan 1 saat sonrasına kadar gözlenmelidir.

TYSABRİ bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

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 Lökoensefalopati (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),
- 10 yaş altındaki hastalarda,

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (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, TYSABRI 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 TYSABRI'nin PML riski hakkında yeniden bilgilendirilmelidir.
- TYSABRI 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 TYSABRI tedavisi alan ve öncesinde immünosupresan tedavi gören) hastalarda, PML riskinde önemli ölçüde artış vardır.

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

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

Anti-JCV antikor testi

Anti-JCV antikor testi, TYSABRI tedavisinin risk kademelendirmesi için destekleyici bilgi sağlamaktadır. Serum anti-JCV antikorunun test edilmesi TYSABRI tedavisine başlanmadan önce veya tıbbi ürün kullanan hastaların antikor durumu bilinmiyorsa önerilmektedir. Anti-JCV antikor 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 (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 kullanarak 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 (ör. 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.

PML ve IRIS (Yeniden Yapılanan İmmün İnflamatuvar Sendrom)

Örneğin plazma değişimi (bkz. Bölüm 5.2) ile tıbbi 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. PML'si olan TYSABRİ ile tedavi edilen hastalarda plazma değişiminden sonra, günler ile birkaç hafta içinde oluşan 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

Anlamlı 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).

Aşırı duyarlılık

Ciddi sistemik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.8) da dahil olmak üzere, TYSABRİ ile birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle infüzyon sırasında veya 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 aşırı duyarlılık reaksiyonu riski en fazladır. Ancak, aşırı duyarlılık reaksiyonu riski her infüzyon uygulandığında düşünülmelidir.

Hastalar infüzyon sırasında ve infüzyonun tamamlanmasından 1 saat sonrasına kadar gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Aşırı duyarlılık reaksiyonlarına müdahale için gerekenler hazır bulundurulmalıdır.

Aşırı duyarlılığın ilk semptomları ve belirtilerinde, TYSABRİ uygulaması kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda TYSABRİ ile tedavi daimi olarak kesilmelidir.

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.

İmmunosupresif ya da immünomodülatör terapiler ile yapılan önceki tedaviler
İmmunosupresan tıbbi ürünler ile tedavi hikayesi olan hastalarda PML riski fazladır. Önceden immunosupresan 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).

İmmunosupresan 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 (immunosupresanlardan 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.

Fingolimod'un 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 klerensi 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 ayda daha kısa olmamalıdır. Teriflunomid'den 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 alemtuzumab'dan sonra TYSABRİ ile tedaviye başlanması önerilmemektedir.

İmmunojenisite:

Hastalık alevlenmeleri veya infüzyona 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.

Hepatik Olaylar:

Pazarlama sonrası dönemde, karaciğer hasarına yönelik spontan ciddi yan etkiler bildirilmiştir. 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.

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 (ör. 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 immünosupressif 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.

TYSABRİ tıbbi ürününün her bir flakonu 2.3 mmol (veya 52 mg) sodyum içermektedir. 9 mg/ml (% 0.9) sodyum klorür içeren 100 ml çözelti içerisinde seyreltildiğinde, bu tıbbi ürün

her doz başına 17.7 mmol (veya 406 mg) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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 hüморal 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 hüморal immün yanıt gözlenmiştir. Canlı aşılar ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

TYSABRİ'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Eğer TYSABRİ kullanırken hasta hamile kalırsa, TYSABRİ tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

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.

Yayınlanmış literatürlerden elde edilen vakalar, gebeliklerinin üçüncü trimestrisinde TYSABRİ'ye maruz kalan kadınların bebeklerinde gözlenen geçici hafif ila orta

trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Bu nedenle, gebeliğinin üçüncü trimestrisinde tıbbi ürüne maruz kalan kadınların yenidoğanlarının potansiyel hematolojik anomaliler açısından izlenmesi önerilmektedir.

TYSABRİ kullanımı sırasında hasta hamile kalırsa, tıbbi ürünün kesilmesi düşünülmelidir. Gebelikte TYSABRİ kullanımına ilişkin yarar-risk değerlendirmesinde, tıbbi ürün kesildikten sonra hastanın klinik durumu ve hastalık aktivitesinin olası geri dönüşü göz önünde bulundurulmalıdır.

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 fertilitasını 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 yeteneğine etkileri üzerine çalışma gerçekleştirilmemiştir. Fakat yaygın olarak sersemlik bildirildiği göz önüne alınacak olursa, bu advers etkiyi deneyimleyen hastaların, bu durum çözülene kadar araç veya makine kullanması tavsiye edilmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

1617 MS hastasının yer aldığı plasebo kontrollü çalışmalarda, hastalar 2 yıla kadar natalizumab ile tedavi görmüştür (plasebo:1135). Tedavinin kesilmesine yol açan advers olaylar natalizumab ile tedavi gören hastaların % 5.8'inde oluşmuştur (Plasebo: % 4.8). Çalışmaların 2 yıllık süresi boyunca, natalizumab ile tedavi gören hastaların % 43.5'inde advers reaksiyonlar bildirilmiştir (plasebo: % 39.6).

Önerilen dozda natalizumab verilen multipl sklerozlu hastalarda yapılan plasebo-kontrollü çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonlardan en yüksek insidansa sahip olanlar; infüzyon ile ilişkili sertlik, ürtiker, bulantı ve sersemlik hissi olarak bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların tablolştırılmış listesi

Natalizumab ile bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının insidansı plasebo ile bildirilenlerden % 0.5 daha fazla olup, bunlar aşağıda gösterilmiştir.

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

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$);

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

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyonlar	Sıklık Kategorisi
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Üriner sistem enfeksiyonu	Yaygın
	Nazofarenjit	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Ürtiker	Yaygın
	Aşırı duyarlılık reaksiyonları	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın
	Sersemlik	Yaygın
	Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma	Yaygın
	Bulantı	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Sertlik	Yaygın
	Ateş	Yaygın
	Yorgunluk	Yaygın

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması:

İnfüzyon reaksiyonları

MS hastalarında yapılan 2 yıllık kontrollü klinik çalışmalarda, infüzyon süresince veya infüzyonun tamamlanmasını takip eden 1 saat içerisinde meydana gelen infüzyonla ilişkili bir olay, advers olay olarak tanımlanmıştır. Bunlar, natalizumab ile tedavi edilen MS hastalarının % 23.1'inde meydana gelmiştir (plasebo: % 18.7). Plaseboya kıyasla, natalizumab ile daha yaygın olarak bildirilen olaylar içerisinde; sersemlik, bulantı, ürtiker ve sertlik vardır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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. Aşırı duyarlılık 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 aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir: Hipotansiyon, hipertansiyon, göğüs ağrısı, göğüste sıkışma, dispne, anjiyoödem, bunlara ek olarak döküntü ve ürtiker gibi daha çok rastlanan semptomlar.

İmmünojenisite

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).

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, 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. Bölüm 4.3'e bakınız.

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.

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

Hiçbir aşırı doz vakası rapor edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Selektif immünosupresanlar

ATC kodu: L04AA23

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 endotelial 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; endotelial 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.

Klinik etkililik

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 TYSABRİ 300 mg (n=627) almak üzere, 2:1 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 tabloda sunulmuştur:

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 (0-33)	5.0 (0-34)
Yıl olarak teşhisten itibaren geçen ortalama süre (aralık)	2.0 (0-23)	2.0 (0-24)
Önceki 12 ay içinde görülen relapsların ortalaması (aralığı)	1.0 (0-5)	1.0 (0-12)
Başlangıç-EDSS değerinin ortalaması (aralığı)	2 (0-6.0)	2 (0-6.0)
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 CI ₉₅ 0.26 ; 0.41	
2 yıl	Vuku oranı 0.32 CI ₉₅ 0.26 ; 0.40	
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, CI ₉₅ 0.43; 0.73, p<0.001	
İlerleme oranı ¹ (24-haftalık doğrulama)	% 23	% 11
	Risk oranı 0.46, CI 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	11.0	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 ≥ 1.0 değerinin 12 ve ya 24 hafta süre ile en az 1.0 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 ($p<0.001$). Özürülükteki 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.

Devam eden TYSABRİ Gözlemsel Program (TOP)'undan, faz 4 çok merkezli tek kollu bir çalışma (n=5770), elde edilen sonuçların (Mayıs 2015 tarihinden itibaren) interim analizi beta interferondan (n=3255) veya glatiramer asetattan (n=1384), 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, fingolimod'dan (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.

Pazarlama sonrası meta-analiz, TYSABRİ ile tedavi edilen 621 pediatrik MS hastasından elde edilen verilen 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

MS hastalarına 300 mg natalizumab dozunun tekrarlanan intravenöz uygulamasını takiben, gözlenen maksimum serum konsantrasyonu ortalama 110 ± 52 mikrogram/ml'dir. Doz periyodu üzerinden ortalama kararlı durum natalizumab konsantrasyonu 23 mikrogram/ml- 29 mikrogram /mL aralığındadır. Kararlı duruma erişme süresi yaklaşık olarak 36 haftadır.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik analizleri, 3 ile 6 mg/kg aralığında natalizumab dozu alan 1100'ü aşkın MS hastasından alınan numuneler ile yürütülmüştür. Bunlardan; 581 hasta monoterapi olarak sabit 300 mg doz kullanmıştır. Ortalama $\pm$ SD yarı ömrü 16 ± 4 gün olmakla birlikte, ortalama $\pm$ SD kararlı durum klerensi 13.1 ± 5.0 ml/sa'tir.

Biyotransformasyon:

Farmakokinetiğe göre anti-natalizumab antikorlarının varlığını, hepatik ve renal fonksiyonu, cinsiyet, yaş ve vücut ağırlığını kapsayan seçilmiş ortak değişkenlerin etkisi analiz ile araştırılmıştır. Sadece vücut ağırlığının ve anti-natalizumab antikorlarının varlığının natalizumab dağılımını etkilediği bulunmuştur. Vücut ağırlığının orantısal olarak klerensi daha az etkilediği gösterilmiştir; vücut ağırlığındaki % 43 değişiklik klerenste % 31- % 34 değişiklik ile sonuçlanmıştır. Klerensteki değişiklik klinik olarak önemli değildir. Sürekli antikor-pozitif olan hastalarda gözlemlenen azalmış serum natalizumab konsantrasyonu ile

uyumlu olarak; kalıcı anti-natalizumab antikorlarının varlığı natalizumab klerensini yaklaşık 3 kat artırmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Pediyatrik MS hastalarında natalizumabın farmakokinetiği belirlenmemiştir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda natalizumabın farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Eliminasyon:

Natalizumab klerensi ve farmakodinamiği üzerine plazma değişiminin etkisi, 12 MS hastası ile yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. 3 plazma değişimden (5-8 günlük bir süre üzerinden) sonra toplam natalizumab uzaklaştırılması tahminen yaklaşık olarak % 70- 80'dir. Bu, daha önce benzer bir periyotta natalizumab kesilmesinin ardından gözlenen değerlerin yaklaşık % 40'ına karşılık gelmektedir. Lenfosit göçünün restitüsyonu (eski durumuna dönmesi) üzerine plazma değişiminin etkisi ve sonuçta bunun klinik olarak kullanışlılığı bilinmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler; genotoksosite, tekrarlanan doz toksisitesi, konvansiyonel güvenlik 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 atrofisi 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 klerensi 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

TYSABRİ, Bölüm 6.6’da bahsedilenler haricinde, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

48 ay

Seyreltilmiş çözelti:

Enjeksiyon için 9 mg/ml sodyum klorür (%0.9) çözeltisi ile seyreltildikten sonra hemen kullanılması önerilir. Eğer hemen kullanılmazsa seyreltilmiş çözelti 2°C - 8°C’de saklanmalı ve seyreltildikten sonraki 8 saat içerisinde infüzyonla verilmelidir. Kullanım öncesindeki saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğu altındadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).

Dondurmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için dış karton kutuda saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltildikten sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3’e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

“Flip-off” kapaklı mührü (alüminyum) ve tıpası (klorobütil kauçuk) ile birlikte bir flakon (tip 1 cam) içerisinde 15 ml TYSABRİ bulunmaktadır.

Her karton kutuda bir flakon bulunmaktadır.

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

Kullanma talimatları:

1. Seyreltmeden ve uygulamadan önce, TYSABRİ flakonlarını partiküller açısından inceleyiniz. Flakon içindeki sıvı renksiz, berrak ile hafif opalesan, değilse ve/veya partiküller gözlenirse flakon kullanılmamalıdır.

2. İntravenöz (IV) infüzyon için TYSABRİ çözeltisini hazırlarken aseptik teknik kullanınız. “Flip-off” kapağı flakondan çıkartınız. Kauçuk tıpa merkezinden flakon içerisine şırınga iğnesini geçiriniz ve infüzyonluk çözelti konsantresinden 15 ml alınız.
3. 9 mg/ml (% 0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinin 100 ml’sine, 15 ml infüzyonluk çözelti konsantresini ekleyiniz. Tamamen karışması için TYSABRİ çözeltisini nazıkçe ters çeviriniz. Çalkalamayınız.
4. TYSABRİ diğer tıbbi ürünler veya seyrelticilerle karıştırılmamalıdır.
5. Uygulama öncesi, renk değişimi ve partiküller bakımından seyreltilen tıbbi ürünü görsel olarak inceleyiniz. Eğer renk değişimi varsa veya yabancı partiküller gözlenirse kullanmayınız.
6. Seyreltilen tıbbi ürün, mümkün olan en kısa sürede ve seyreltmeden sonraki 8 saat içinde kullanılmalıdır. Eğer seyreltilen ürün 2°C - 8°C’de saklanırsa (dondurmayınız), infüzyondan önce çözelti oda sıcaklığına getirilmelidir.
7. Seyreltilen çözelti; yaklaşık olarak 2 ml/dakika hızında, 1 saat üzerinde intravenöz olarak infüze edilmelidir.
8. İnfüzyon tamamlandıktan sonra, intravenöz hattını 9 mg/ml (% 0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile temizleyiniz.
9. Her flakon sadece tek kullanım içindir.
10. Kullanılmamış olan ürünler veya atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş.,
Mustafa Kemal Mah., 2119.Sok., No:3 D:2-3 06520, Çankaya/ANKARA.
Tel : 0 312 219 62 19
Faks : 0 312 219 60 10

8. RUHSAT NUMARASI

2014/698

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ