

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TYSABRI 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur 20 mg natalizumaba (*natalizumabum*).

Atšķaidot (skatīt 6.6. apakšpunktu) infūziju šķīdums satur apmēram 2,6 mg/ml natalizumaba.

Natalizumabs ir humanizētas anti- α 4-integrīna antivielas rekombinants, kas iegūts no peļu šūnu līnijas, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viens flakons satur 2,3 mmol (jeb 52 mg) nātrija. Atšķaidot ar 100 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma, šīs zāles satur 17,7 mmol (jeb 406 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Bezkrāsains, dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

TYSABRI ir paredzēts lietošanai kā atsevišķs, slimību modificējošs ārstēšanas līdzeklis pieaugušajiem ļoti aktīvas recidivējošas-remitējošas multiplās sklerozes gadījumos, šādām pacientu grupām:

- pacientiem ar ļoti aktīvu slimību, neskatoties uz pilnu un pienācīgu ārstēšanas kursu ar vismaz vienu slimību modificējošu ārstēšanas līdzekli (SMĀL) (izņēmumus un informāciju par iepriekš lietoto zāļu izvadīšanas periodiem skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā);

vai

- pacientiem, kuriem strauji attīstās smaga, recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze, kas definēta kā 2 vai vairāki invaliditāti izraisoši uzliesmojumi viena gada laikā, un kuriem ir 1 vai vairāki gadolīniju uzkrājošie bojājumi smadzeņu magnētiskās rezonanses attēlā (MRA), vai arī būtiska T2 bojājumu palielināšanās salīdzinājumā ar iepriekšējā nesenā magnētiskās rezonanses attēla (MRA) rezultātu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar TYSABRI jāuzsāk un jāveic nepārtrauktā ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze neiroloģisku stāvokļu diagnosticēšanā un ārstēšanā, centros, kur ir regulāri pieejams magnētiskās rezonanses attēls (MRA).

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar TYSABRI, jāsaņem pacienta Brīdinājuma kartīte, un viņiem jābūt informētiem par šo zāļu lietošanas riskiem (skatīt arī lietošanas instrukciju). Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas pacientus jāinformē atkārtoti gan par TYSABRI lietošanas riskiem, īpaši paaugstināto progresējošās multifokālās leikoencefalopātijas (PML) risku, gan arī kopā ar aprūpētājiem jāinstruē par PML agrīnajiem simptomiem un pazīmēm.

Nepieciešams nodrošināt paaugstinātās jutības reakciju kontroles, kā arī magnētiskās rezonanses attēla (MRA) iespējas.

Daži pacienti var būt ārstēti ar imunosupresīvas iedarbības medicīnas produktiem (piemēram, mitoksantronu, ciklofosfamīdu, azatioprīnu). Šie medicīnas produkti pat pēc to lietošanas pārtraukšanas var izraisīt ilgstošu imūnsistēmas darbības nomākumu. Līdz ar to pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI ārstam nepieciešams pārliecināties, vai šiem pacientiem nav imūnsistēmas darbības traucējumi (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Devas

TYSABRI 300 mg ievadāms intravenozu infūziju veidā reizi četrās nedēļās.

Nepieciešams rūpīgi no jauna apsvērt terapijas turpināšanas iespējas pacientiem, kuriem, veicot ārstēšanu, 6 mēnešu laikā nav novērots uzlabojums.

Kontrolētos dubultmaskētos pētījumos tika iegūti dati par natalizumaba drošību un efektivitāti 2 gadu periodā. Lēmumu par ārstēšanas turpināšanu pēc šī laika perioda nepieciešams pieņemt, atkārtoti novērtējot iespējamās ārstēšanas ieguvumus un ar to saistīto risku pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas. Pacientus nepieciešams atkārtoti informēt par PML riska faktoriem, t.i., ārstēšanas ilgumu, imūnsupresantu lietošanu pirms ārstēšanas ar TYSABRI un antivielu pret Džona-Kaningga vīrusu (JCV) klātbūtni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atkārtota lietošana

Atkārtotas lietošanas efektivitāte nav noskaidrota, par drošību skatīt 4.4. apakšpunktu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem cilvēkiem

TYSABRI nav ieteicams lietot pacientiem, vecākiem par 65 gadiem, sakarā ar datu trūkumu par šo pacientu grupu.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi ietekmes konstatēšanai aknu un nieru darbības traucējumu gadījumos.

Eliminācijas mehānisms un populācijas farmakokinētikas rezultāti liecina, ka nav nepieciešama devu koriģēšana pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem.

Pediātriskā populācija

TYSABRI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

TYSABRI ir paredzēts intravenozai lietošanai.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pēc atšķaidīšanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) infūziju nepieciešams ievadīt aptuveni 1 stundas laikā un infūzijas laikā un 1 stundu pēc tās pabeigšanas pacientu jānovēro paaugstinātas jutības reakcijas pazīmju un simptomu konstatēšanai.

TYSABRI nedrīkst ievadīt bolusa veidā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret natalizumabu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML).

Kontrindicēts pacientiem, kuriem ir paaugstināts nosacīti patogēno mikroorganismu izraisīto infekciju risks, to skaitā pacientiem ar imūnsistēmas darbības traucējumiem (ieskaitot pacientus, kuri pašlaik saņem imūnsistēmas darbību nomācošās zāles, vai arī, kuriem ir pavājināta imūnsistēmas darbība iepriekšējo ārstēšanu dēļ) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Kombinācija ar citiem SMĀL.

Diagnosticēti aktīvi ļaundabīgie audzēji, izņemot pacientus ar bazaliomu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML)

TYSABRI lietošana ir saistīta ar pastiprinātu PML risku, un nosacīti patogēno infekciju, kuru izraisa JC vīruss, risku, kas var būt letālas vai izraisīt smagu invaliditāti. Sakarā ar paaugstināto PML attīstības risku, ārstēšanas ar TYSABRI ieguvumus un riskus nepieciešams apsvērt individuāli ārstam speciālistam un pacientam; visas terapijas laikā pacienti ir regulāri jāuzrauga, kā arī pacientus un viņu aprūpētājus ir jāinformē par PML agrīnām pazīmēm un simptomiem. JC vīruss izraisa arī JCV granulu šūnu neiropatiju (GCN), kas ir novērota ar TYSABRI ārstētiem pacientiem. JCV GCN simptomi ir līdzīgi PML simptomiem (t.i., smadzenīšu darbības traucējumiem).

Turpmāk aprakstītie riska faktori ir saistīti ar palielināto PML risku.

- Anti-JCV antivielu klātbūtne.
- Ārstēšanas ilgums, īpaši ilgāks par 2 gadiem. Pēc 2 gadu ārstēšanas pacienti ir atkārtoti jāinformē par PML rašanās risku, lietojot TYSABRI.
- Imūnsupresīvo zāļu lietošana pirms ārstēšanas ar TYSABRI.

Pacientiem ar pozitīvu reakciju uz anti-JCV antivielām ir palielināts PML attīstības risks, salīdzinot ar pacientiem ar negatīvu reakciju pret anti-JCV antivielām. Pacientiem, kuriem ir visi trīs PML riska

faktori (t.i., pozitīva reakcija pret anti-JCV antivielām **un** ārstēti ar TYSABRI ilgāk nekā 2 gadus **un** iepriekš ārstēti ar imunosupresīvām zālēm) ir nozīmīgi augstāks PML risks.

Pacientiem ar pozitīvu reakciju uz anti-JCV antivielām, kas tiek ārstēti ar TYSABRI un kas iepriekš nav lietojuši imunosupresīvās zāles, anti-JCV antivielu reakcijas līmenis (rādītājs) ir saistīts ar PML riska līmeni.

Pacientiem, kam noteikts augsts riska līmenis, ārstēšanu ar TYSABRI drīkst turpināt tikai, ja ieguvumi atsver riskus. PML riska novērtēšanai dažādās pacientu apakšgrupās, lūdzu, skatiet Ārstam paredzēto informāciju un lietošanas norādījumus.

Anti-JCV antivielu tests

Anti-JCV antivielu tests var sniegt noderīgu informāciju TYSABRI terapijas riska novērtēšanai. Pacientiem ar nezināmu antivielu statusu pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI vai ārstēšanas laikā ar šīm zālēm ieteicams veikt seruma anti-JCV antivielu testu. Pacientiem, kas ir anti-JCV antivielu negatīvi, joprojām pastāv PML attīstības risks, jo var rasties jauna JCV infekcija, svārstīties antivielu līmenis, kā arī būt viltus negatīvs testa rezultāts. Pacientiem ar negatīvu reakciju pret anti-JCV antivielām ieteicams testu atkārtot ik pēc 6 mēnešiem. Pēc 2 gadu terapijas pacientiem, kam ir zems rādītājs un kas iepriekš nav lietojuši imunosupresīvās zāles, ir ieteicams ik pēc 6 mēnešiem veikt atkārtotus testus.

PML noteikšanai nedrīkst lietot anti-JCV antivielu testu (ELISA). Plazmaferēze (PLEX) vai intravenoza imūnglobulīna (IVIg) ievadīšana var nozīmīgi ietekmēt seruma anti-JCV antivielu testa interpretāciju. Pacientiem anti-JCV antivielas nedrīkst pārbaudīt 2 nedēļas pēc PLEX antivielu izvadīšanas no seruma dēļ vai 6 mēnešus pēc IVIg terapijas (t. i., 6 mēneši = pieci imūnglobulīnu eliminācijas pusperiodi).

Papildinformāciju par anti-JCV antivielu testu skatiet Ārstam paredzētajā informācijā un lietošanas norādījumos.

MRA izmeklējumi PML noteikšanai

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI, jābūt pieejamam nesēn (parasti 3 mēnešu laikā) uzņemtam MRA, kuru izmanto salīdzinošajai atsaucei, un vismaz reizi gadā izmeklējums ir jāatkārto. Biežāk (piem., ik pēc 3–6 mēnešiem) veikt MRA izmeklējumus jāapsver pacientiem ar augstu PML risku, izmantojot saīsinātu protokolu. Riska grupas ietver:

- pacientus, kuriem ir visi trīs PML riska faktori (t.i., pozitīva reakcija pret anti-JCV antivielām, ir ārstēti ar TYSABRI ilgāk nekā 2 gadus **un** iepriekš ir ārstēti ar imunosupresīvām zālēm),

vai

- pacientus ar augstu anti-JCV antivielu rādītāju, kas ārstēti ar TYSABRI ilgāk nekā 2 gadus un iepriekš nav ārstēti ar imunosupresīvām zālēm.

Jaunākie pierādījumi liecina, ka PML risks ir zems, ja pacientiem, kas ar TYSABRI ir ārstēti ilgāk nekā 2 gadus, rādītājs ir vienāds ar vai zemāks par 0,9, bet risks ievērojami palielinās, ja rādītājs ir lielāks par 1,5 (plašāku informāciju skatiet Ārstam paredzētajā informācijā un lietošanas norādījumos).

Pētījumi par TYSABRI efektivitāti un drošumu, pacientiem mainot terapiju no SMĀL ar imūnsupresīvu iedarbību, nav veikti. Nav zināms, vai, pacientiem šādas terapijas nomainot uz TYSABRI, ir paaugstināts PML risks, tāpēc šie pacienti jānovēro biežāk (t. i., līdzīgi kā pacienti, kuriem terapiju nomaina no imūnsistēmas darbību nomācošām zālēm uz TYSABRI).

PML jāapsver kā diferenciāldiagnoze ikvienam MS pacientam, kurš lieto TYSABRI, ja tiek atklāti neiroloģiski simptomi un/vai jauni smadzeņu audu bojājumi MR izmeklēšanā. Ir ziņots par asimptomātiskas PML gadījumiem, ņemot vērā MRA izmeklējumus un pozitīvu JCV DNS cerebrospinālajā šķidrumā.

Lai iegūtu plašāku informāciju par PML risku pārvaldību ar TYSABRI ārstētiem pacientiem, ārstiem ir jālasa Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi.

Ja ir aizdomas uz PML vai JCV GCN, nepieciešama turpmākas medikamenta lietošanas atlikšana, līdz tiek izslēgta PML iespējamība

Speciālistam nepieciešams novērtēt pacientu, lai noteiktu vai simptomi nenorāda uz neiroloģisko disfunkciju, un ja tā, tad vai šie simptomi ir tipiski MS simptomi, vai arī iespējamie PML vai JCV GCN simptomi. Ja ir kādas šaubas, nepieciešams veikt turpmāku izmeklēšanu, t.sk. magnētiskās rezonanses skenēšanu, ieteicamāk, izmantojot kontrastvielu (salīdzinot ar sākotnējiem magnētiskās rezonanses attēla datiem pirms ārstēšanas), cerebrospinālā šķidruma izmeklēšanu, lai konstatētu JC vīrusa DNS un veiktu atkārtotu neiroloģisku novērtējumu, atbilstoši aprakstītajam Ārstam paredzētajā informācijā un lietošanas norādījumos (skatīt Izglītojošos norādījumus). Tiklīdz speciālists ir izslēdzis PML un/vai JCV GCN (nepieciešamības gadījumā, ja pastāv klīniskas aizdomas, veicot atkārtotus klīniskus, attēlveidošanas un/vai laboratoriskus izmeklējumus), var atsākt TYSABRI lietošanu.

Ārstam nepieciešams pievērst īpašu uzmanību uz PML vai JCV GCN norādošiem simptomiem, kurus pacients var neievērot (piemēram, kognitīvie, psihiatriska rakstura simptomi vai smadzeņu darbības traucējumi). Nepieciešams arī pacientiem ieteikt informēt savu partneri vai aprūpētāju par savu ārstēšanu, jo viņi var novērot simptomus, par kuriem pacients var nenojaust.

Pēc TYSABRI lietošanas pārtraukšanas ir ziņots par PML pacientiem, kuriem nebija konstatēta PML pārtraukšanas brīdī. Pacientiem un ārstiem jāturpina ievērot noteiktais uzraudzības protokols, kā arī jāturpina novērošana attiecībā uz jebkuru jaunu pazīmju vai simptomu rašanos, kas varētu liecināt par PML aptuveni 6 mēnešus pēc TYSABRI lietošanas pārtraukšanas.

Ja pacientam attīstās PML, nepieciešams ilgstoši pārtraukt TYSABRI lietošanu.

PML pacientiem ar imūnsistēmas darbības traucējumiem pēc imūnsistēmas darbības atjaunošanās novērojami uzlaboti rezultāti.

PML un IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, imūnsistēmas darbības atjaunošanās iekaisuma sindroms)

IRIS novērojams gandrīz visiem ar šīm zālēm ārstētiem pacientiem pēc TYSABRI lietošanas pārtraukšanas vai izvadīšanas, piemēram, izmantojot plazmaferēzi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Uzskata, ka IRIS izraisa imūnsistēmas darbības atjaunošanās PML pacientiem, kas var radīt nopietnas neiroloģiska rakstura komplikācijas un var būt letāla. Nepieciešama rūpīga novērošana IRIS konstatēšanai, kas var veidoties dažu dienu līdz dažu nedēļu laikā pēc plazmaferēzes ar TYSABRI ārstētajiem PML pacientiem un jāveic saistītā iekaisuma ārstēšana atveseļošanās laikā no PML (sīkākai informācijai skatīt Ārstam paredzēto informāciju un lietošanas norādījumus).

Infekcijas, arī oportūnistiskas, infekcijas

Ziņots par citām nosacīti patogēno mikroorganismu ierosinātām infekcijām saistībā ar TYSABRI lietošanu, kas primāri novērotas pacientiem ar Krona slimību, kuriem ir imūnsistēmas darbības traucējumi, vai arī pastāv nozīmīga blakusslimība. Tomēr, palielinātais citu nosacīti patogēno mikroorganismu izraisīto infekciju risks, saistīts ar šo zāļu lietošanu, pacientiem bez šīm blakusslimībām pašlaik nevar tikt izslēgts. Nosacīti patogēno mikroorganismu izraisītas infekcijas tika arī novērotas MS pacientiem, ārstētiem ar TYSABRI kā monoterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TYSABRI palielina *Herpes-simplex* un *Varicella-Zoster* vīrusu izraisīta encefalīta un meningīta rašanās risku. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par smagiem, dzīvību apdraudošiem un dažkārt letāliem gadījumiem multiplās sklerozes pacientiem, kas bija lietojuši TYSABRI (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas herpesvīrusu encefalīts vai meningīts, jāpārtrauc ārstēšana ar šīm zālēm un jāsāk atbilstoši ārstēt herpesvīrusu encefalītu vai meningītu.

Akūta tīklenes nekroze (ATN) ir reta akūta tīklenes vīrusinfekcija, ko izraisa herpes grupas vīrusi (piemēram, *Varicella zoster*). ATN ir novērota pacientiem, kuri lietojuši TYSABRI, un šī infekcija var izraisīt aklumu. Pacienti ar redzes traucējumiem, piemēram, redzes asuma pasliktināšanās simptomiem, acs apsārtumu un sāpēm jānosūta uz tīklenes pārbaudi ATN noteikšanai. Pēc klīniskas ATN diagnozes, šādiem pacientiem jāpārtrauc TYSABRI lietošanas pārtraukšana.

Šīs zāles nozīmējošam speciālistam jāzina, ka ārstēšanas laikā ar TYSABRI iespējamas citas nosacīti patogēno mikroorganismu izraisītas infekcijas, un to nepieciešams ņemt vērā, veicot diferenciāldiagnostiku ar TYSABRI ārstēto pacientu infekciju gadījumos. Ja ir aizdomas par nosacīti patogēno mikroorganismu izraisītu infekciju, TYSABRI lietošanu nepieciešams pārtraukt, līdz šādu infekciju var izslēgt, veicot turpmākos izmeklējumus.

Ja pacientam, ārstētam ar TYSABRI, attīstās nosacīti patogēno mikroorganismu izraisīta infekcija, šo zāļu lietošanu nepieciešams ilgstoši pārtraukt.

Izglītojoši norādījumi

Visiem ārstiem, ordinējot TYSABRI, jāiepazīstas ar ārstiem paredzēto informāciju un lietošanas norādījumiem.

Ārstam nepieciešams apspriest ar pacientu ārstēšanas ar TYSABRI ieguvumus un riskus, kā arī izsniegt pacientam Pacienta Brīdinājuma kartīti. Pacientus nepieciešams instruēt, ka, attīstoties jebkādai infekcijai, ārstējošais ārsts jāinformē par ārstēšanu ar TYSABRI.

Ārstam ir jākonsultē pacients par nepārtrauktas devas lietošanas svarīgumu, it īpaši ārstēšanas pirmajos mēnešos (skatīt apakšpunktu par paaugstinātu jutību).

Paaugstināta jutība

Ar TYSABRI lietošanu ir saistītas paaugstinātas jutības reakcijas, t.sk. nopietnas sistēmiska rakstura reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas parasti novērojamas infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc infūzijas pabeigšanas. Paaugstinātās jutības risks ir ievērojamāks agrīnajās infūzijās un pacientiem, kas atkārtoti pakļauti TYSABRI pēc sākotnējās īslaicīgas iedarbības (viena vai divas infūzijas) un ilgstoša perioda (trīs vai vairāk mēnešu) bez terapijas. Tomēr nepieciešams ņemt vērā paaugstinātās jutības risku katrai ievadāmajai infūzijai.

Nepieciešama pacientu novērošana infūzijas laikā un 1 stundu pēc infūzijas pabeigšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nepieciešams nodrošināt paaugstinātās jutības reakciju kontroles iespējas.

Pārtrauciet TYSABRI ievadīšanu un uzsāciet atbilstošu terapiju, parādoties pirmajiem hipersensitivitātes simptomiem vai pazīmēm.

Pacientiem, kuriem novērota paaugstinātās jutības reakcija, nepieciešams ilgstoši pārtraukt ārstēšanu ar TYSABRI.

Vienlaicīga ārstēšana ar imūnsistēmas darbību nomācošajiem līdzekļiem

TYSABRI drošība un efektivitāte, kombinējot ar citu imūnsistēmas darbību nomācošu līdzekļu un pretaudzēju terapiju, nav pilnībā noteikta. Šādu vielu vienlaicīga lietošana kopā ar TYSABRI var

palielināt infekciju t.sk. nosacīti patogēnu mikroorganismu izraisītu infekciju risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).

3. fāzes MS klīniskajos pētījumos recidīvu ārstēšana, vienlaicīgi izmantojot īsu kortikosteroīdu kursu, netika saistīta ar paaugstinātu infekciju rādītāju. Īsi kortikosteroīdu kursi var tikt izmantoti kombinācijā ar TYSABRI.

Iepriekšēja ārstēšana ar imūnsistēmas darbību nomācošiem vai imūnsistēmas darbību modulējošiem līdzekļiem.

Pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar imūnsistēmas darbību nomācošām zālēm, ir augstāks PML risks. Pētījumi par TYSABRI efektivitāti un drošumu, pacientiem mainot terapiju no SMĀL ar imūnsupresīvu iedarbību, nav veikti. Nav zināms, vai, pacientiem šādas terapijas nomainot uz TYSABRI, ir paaugstināts PML risks, tāpēc šie pacienti jānovēro biežāk (t. i., līdzīgi kā pacienti, kuriem terapiju nomaina no imūnsistēmas darbību nomācošām zālēm uz TYSABRI, skatīt sadaļu „MRA izmeklējumi PML noteikšanai”).

Jāpievērš uzmanība pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar imūnsistēmas darbību nomācošiem medikamentiem, lai nodrošinātu pietiekoši ilgstošu laika periodu imūnsistēmas funkciju atjaunošanai. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI (skatīt 4.3. apakšpunktu) ārstiem nepieciešams novērtēt katru atsevišķu gadījumu, lai konstatētu pazīmes, kas liecina par imūnsistēmas nomākumu.

Ja pacientiem terapiju nomaina no cita SMĀL uz TYSABRI, jāņem vērā šā cita līdzekļa eliminācijas pusperiods un darbības veids, lai izvairītos no papildu ietekmes uz imūnsistēmu, vienlaicīgi mazinot slimības reaktivācijas risku. Pirms sāk lietot TYSABRI, ieteicams noteikt pilnu asins ainu (PAA, arī limfocītu skaitu), lai pārliecinātos par to, ka iepriekšējās terapijas ietekme uz imūnsistēmu (t. i., citopēnija) ir izzudusi.

Pacientiem terapiju var nomainīt tieši no bēta interferona vai glatiramēra acetāta uz TYSABRI, ja nav būtisku ar ārstēšanu saistītu noviržu, piemēram, neitropēnija un limfopēnija.

Kad terapiju nomaina no dimetilfumarāta, iepriekš lietoto zāļu izvadīšanas periodam jābūt pietiekami ilgam, lai limfocītu skaits atjaunotos pirms ārstēšanas ar TYSABRI sākuma.

Pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas limfocītu skaits progresīvi atjaunojas normas robežās 1-2 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Iepriekš lietoto zāļu izvadīšanas periodam jābūt pietiekami ilgam, lai limfocītu skaits atjaunotos pirms ārstēšanas ar TYSABRI sākuma.

Teriflunomīds no plazmas tiek izvadīts lēni. Bez paātrinātas eliminācijas procedūras teriflunomīda klīrens no plazmas var ilgt no vairākiem mēnešiem līdz pat 2 gadiem. Ieteicama paātrināta eliminācijas procedūra, kā noteikts teriflunomīda zāļu aprakstā, vai arī iepriekš lietoto zāļu izvadīšanas periods nedrīkst būt īsāks par 3,5 mēnešiem. Ja pacientiem terapiju nomaina no teriflunomīda uz TYSABRI, jāievēro piesardzība attiecībā uz iespējamu vienlaicīgu ietekmi uz imūnsistēmu.

Alemtuzumabam ir pamatīga ilgstoša imūnsupresīva ietekme. Tā kā šādas ietekmes faktiskais ilgums nav zināms, sākt ārstēšanu ar TYSABRI pēc alemtuzumaba nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad ieguvumi skaidri pārsniedz riskus konkrētajam pacientam.

Imunogenitāte

Slimības saasināšanās vai ar infūzijām saistītās reakcijas var norādīt uz antivielu veidošanos pret natalizumabu. Šādos gadījumos nepieciešams noteikt antivielu klātbūtni, un, ja to apstiprināšanas tests vismaz pēc 6 nedēļām ir pozitīvs, ārstēšana jāpārtrauc, jo pastāvīga antivielu klātbūtne var radīt būtisku TYSABRI efektivitātes samazināšanos un palielināt paaugstinātas jutības reakciju rašanās biežumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kas saņēmuši sākotnēju īslaicīgu TYSABRI terapiju un pēc tam ilgu laiku nav ārstēti, ārstēšanas atjaunošanas gadījumā ir pakļauti lielākam natalizumaba antivielu veidošanās un/vai paaugstinātas jutības riskam. Tādēļ šādu pacientu organismā ir jānosaka antivielu klātbūtne, un, ja to apstiprināšanas tests vismaz pēc 6 nedēļām ir pozitīvs, pacientu nedrīkst turpināt ārstēt ar TYSABRI.

Aknu darbības traucējumu gadījumi

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par spontānām, smagi izteiktām blakusparādībām, kas saistītas ar aknu bojājumiem. Šie aknu bojājumi var rasties terapijas laikā jebkurā brīdī, pat pēc pirmās zāļu devas. Dažos gadījumos pēc TYSABRI lietošanas atsākšanas šīs blakusparādības atkārtojās. Atsevišķiem pacientiem, ar novirzēm aknu funkciju testos anamnēzē, TYSABRI lietošanas laikā novēroja patoloģisku testu rezultātu pasliktināšanos. Pacienti uzmanīgi jānovēro, vai tiem neatīstās aknu darbības traucējumi, un viņi ir jāinformē, ka jāsažinās ar ārstu gadījumā, ja tiek novēroti simptomi un pazīmes, kas liecina par aknu bojājumiem, piemēram, dzelte un vemšana. Nopietna aknu bojājuma gadījumā TYSABRI lietošana ir jāpārtrauc.

TYSABRI ārstēšanas pārtraukšana

Ja ticis pieņemts lēmums par ārstēšanas ar natalizumabu pārtraukšanu, ārstam jābūt informētam, ka natalizumabs saglabājas asinīs, un tam ir farmakodinamiska iedarbība (piem., palielināts limfocītu skaits) apmēram 12 nedēļas pēc pēdējās devas ievadīšanas. Ārstēšanas uzsākšana ar citiem medikamentiem šajā intervālā var izraisīt mijiedarbību ar natalizumabu. Klīnisko pētījumu gaitā tādiem medicīnas produktiem kā interferons un glatiramēra acetāts, vienlaicīga lietošana šajā periodā netika saistīta ar risku pacientu drošībai. Nav datu par MS pacientiem saistībā ar imūnsistēmu nomācošu zāļu vienlaicīgu lietošanu. Šo zāļu lietošana drīz pēc ārstēšanas ar natalizumabu pārtraukšanas var izraisīt papildu imūnsistēmas darbību nomācošu efektu. Nepieciešama rūpīga šī procesa izvērtēšana, pamatojoties uz individuāliem gadījumiem, ņemot vērā natalizumaba izdalīšanās ilgumu. Īsie ārstēšanas kursi ar kortikosteroīdiem recidīvu ārstēšanā nebija saistīti ar palielinātu infekciju biežumu klīnisko pētījumu laikā.

Nātrija saturs TYSABRI

TYSABRI satur 2,3 mmol (vai 52 mg) nātrija vienā zāļu flakonā. Atšķaidot ar 100 ml nātrija hlorīda šķīdumu 9 mg/ml (0,9%) šīs zāles satur 17,7 mmol (vai 406 mg) nātrija devā. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

TYSABRI ir kontrindicēts, lietojot kombinācija ar citiem SMĀL (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Imunizācijas

Randomizētā, atklātā pētījumā, kurā tika iesaistīti 60 recidivējošas MS pacienti, netika konstatēta būtiska humorālās imūnsistēmas atbildes reakcijas atšķirība pret sensibilizējošo antigēnu (tetanusa toksoīdu) un tikai nedaudz lēnāka un reducētāka humorālās imūnsistēmas atbildes reakcija pret neo-antigēnu (molusku hemocianīnu) pacientiem, ārstētiem ar TYSABRI 6 mēnešus, salīdzinājumā ar neārstēto kontroles grupu. Dzīvās vakcīnas netika pētītas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu dati, prospektīvā grūtnieču reģistrā iekļautā informācija, pēcreģistrācijas periodā novērotie gadījumi un pieejamajā literatūrā publicētie dati neliek uzskatīt, ka TYSABRI iedarbība varētu ietekmēt grūtniecības iznākumu.

Aizpildītajā prospektīvajā reģistrā par TYSABRI lietošanu grūtniecības laikā ir aprakstīti 355 grūtniecības gadījumi ar zināmu iznākumu. Ir piedzimuši 316 dzīvi bērni, no kuriem 29 bija iedzimti defekti. 16 no šiem 29 defektiem tika novērtēti kā nopietni. Defektu sastopamība atbilst tai, kas norādīta citos grūtnieču reģistros par MS slimniecēm. Nav pierādījumu tam, ka TYSABRI izraisītu specifiskus iedzimtus defektus.

Publicētajā literatūrā ir aprakstīti gadījumi, kad zīdaiņiem, kas dzimuši mātēm pēc TYSABRI lietošanas grūtniecības trešajā trimestrī, ir novērota pārejoša viegla līdz vidēji smaga trombocitopēnija un anēmija. Tādēļ zīdaiņus, kas dzimuši mātēm pēc šo zāļu lietošanas grūtniecības trešajā trimestrī, ieteicams novērot attiecībā uz iespējamām hematoloģiskām anomālijām.

Ja ārstēšanas laikā ar TYSABRI iestājas grūtniecība, nepieciešams apsvērt jautājumu par šo zāļu lietošanas pārtraukšanu. Vērtējot ieguvumu un risku saistībā ar TYSABRI lietošanu grūtniecības laikā, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un slimības atjaunošanās iespējamība pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Barošana ar krūti

Natalizumabs izdalās cilvēka pienā. Natalizumaba ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma. Terapijas laikā ar TYSABRI barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Vienā pētījumā tika konstatēta sieviešu dzimuma jūras cūciņu fertilitātes samazināšanās, izmantojot devas, kas pārsniedza cilvēkiem izmantojamās; tomēr natalizumabs neietekmēja vīriešu dzimuma īpatņu auglību. Maz ticams, ka natalizumabs ietekmēs cilvēku fertilitāti, lietojot maksimālo ieteicamo devu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par TYSABRI lietošanas ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ņemot vērā, ka bieži ziņots par reiboni, pacientiem, kuri novēro šo blakusparādību, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz viņu stāvoklis uzlabojas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Placebo kontrolētajos pētījumos 1,617 MS pacientiem, ārstētiem ar natalizumabu 2 gadu garumā, (placebo: 1,135), blakusparādības, kuru rezultātā ārstēšana tika pārtraukta, bija novērojamas 5,8% pacientu, ārstētiem ar natalizumabu (placebo: 4,8%). Vairāk kā 2 gadus ilgušajos pētījumos par 43,5% pacientiem, ārstētiem ar natalizumabu, tika ziņots par nevēlamajām zāļu blakusparādībām (placebo: 39,6%).

Biežākās placebo kontrolētajos pētījumos konstatētās nevēlamās blakusparādības multiplās sklerozes pacientiem, ārstētiem ar natalizumaba ieteicamo devu, bija reibonis, slikta dūša, nātrene un ar infūzijām saistīti drebuļi.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Par natalizumaba lietošanu ziņotās blakusparādības, kuru sastopamība bija par 0,5% lielāka nekā par placebo ziņotā, apkopotas zemāk.

Reakcijas aprakstītas, izmantojot MedDRA ieteiktos terminus atbilstoši MedDRA primārajai orgānu sistēmu klasifikācijai. Biežums tika noteikts šādi:

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcijas	Bieži
	Nazofaringīts	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Nātrene	Bieži
	Paaugstināta jutība	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Bieži
	Progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML)	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana	Bieži
	Slikta dūša	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Locītavu sāpes	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drebuļi	Bieži
	Drudzis	Bieži
	Nogurums	Bieži

Izvēlēto nevēlamo blakusparādību apraksts

Infūzijas reakcijas

2 gadu kontrolētajos klīniskajos pētījumos MS pacientiem ar infūzijām saistītās parādības tika noteiktas kā infūzijas laikā vai 1 stundu pēc infūzijas pabeigšanas novērojamas blakusparādības. Tās novērojamas 23,1% MS no pacientiem, ārstētiem ar natalizumabu (placebo: 18,7%). Biežāk novērotās ar natalizumabu saistītās parādības, salīdzinot ar placebo, bija reiboņi, nelabums, nātrene un drebuļi.

Paaugstinātās jutības reakcijas

2 gadu kontrolētajos klīniskajos pētījumos MS pacientiem paaugstinātās jutības reakcijas tika novērotas 4% pacientu. Mazāk kā 1% ar TYSABRI ārstētiem pacientiem tika novērotas anafilaktiskas vai anafilaktoīdas reakcijas. Paaugstinātās jutības reakcijas parasti tika konstatētas infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc infūzijas pabeigšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcregistrācijas pieredzē tika ziņots par hipersensitivitātes reakcijām, kam raksturīgi viens vai vairāki no turpmāk minētiem, saistītiem simptomiem: hipotensija, hipertensija, sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs, aizdusa, asinsvadu tūska, papildus tādiem pierastākiem simptomiem kā izsitumi un nātrene.

Imunogenitāte

2 gadu kontrolētajos klīniskajos pētījumos, 10% MS pacientu tika konstatētas antivielas pret natalizumabu. Kontrolētajos klīniskajos pētījumos MS pacientiem persistējošas antivielas pret natalizumabu (viens pozitīvs analīžu rezultāts, kas atkārtojās vismaz pēc sešām nedēļām) veidojās apmēram 6% pacientu (2 gadu laikā). Papildus 4% pacientu antivielas tika konstatētas tikai vienā analīzē. Persistējošas antivielas tika saistītas ar būtisku TYSABRI efektivitātes samazināšanos un pastiprinātās jutības reakciju biežuma palielināšanos. Citas ar infūzijām saistītās reakcijas persistējošu antivielu iedarbības rezultātā bija drebuļi, nelabums, vemšana un hiperēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja apmēram pēc 6 mēnešus ilgas ārstēšanas ir aizdomas uz persistējošo antivielu klātbūtni vai nu samazinoties medikamenta darbības efektivitātei, vai arī, konstatējot ar infūziju saistītās blakusparādības, tās var tikt noteiktas un apstiprinātas, veicot sekojošas analīzes 6 nedēļas pēc pirmās pozitīvās analīzes. Ņemot vērā, ka medikamenta efektivitāte pacientiem ar persistējošām antivielām var samazināties vai pastiprinātās jutības vai ar infūziju saistītās reakcijas var pastiprināties, pacientiem, kuru organismā veidojas persistējošas antivielas, nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana.

Infekcijas, arī oportūnistiskas infekcijas

2 gadus ilgušajos, kontrolētajos klīniskajos pētījumos MS pacientiem, infekciju biežums bija aptuveni 1,5 /pacientu gadā, gan ar natalizumabu, gan arī placebo ārstētiem pacientiem. Infekciju raksturs vispārīgos vilcienos bija līdzīgs gan ar natalizumabu, gan arī placebo ārstētiem pacientiem. MS klīniskajos pētījumos tika ziņots par kriptosporīdiju izraisītu caureju. Citos klīniskajos pētījumos tika ziņots par papildus nosacīti patogēno mikroorganismu izraisītajām infekcijām, no kurām dažas bija letālas. Lielākajai daļai pacientu ārstēšana ar natalizumabu infekciju laikā netika pārtraukta, un pēc atbilstošas ārstēšanas pacienti atveseļojās.

Klīniskajos pētījumos herpes infekcijas (*Varicella-Zoster* vīruss, *Herpes-simplex* vīruss) gadījumi ar natalizumabu ārstētiem pacientiem bija nedaudz biežāki nekā placebo saņēmēju pacientiem. Pēcregistrācijas periodā ziņots par smagiem, dzīvību apdraudošiem un dažkārt letāliem *Herpes-simplex* un *Varicella-Zoster* vīrusu izraisīta encefalīta un meningīta gadījumiem multiplās sklerozes slimniekiem, kas lietoja TYSABRI. Pirms saslimšanas ārstēšana ar TYSABRI ilga dažus mēnešus līdz vairākus gadus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcregistrācijas pieredzē pacientiem, kuri lietoja TYSABRI, retos gadījumos tika novērota akūta tīklenes nekroze (ATN). Dažos gadījumos tā radās pacientiem ar centrālās nervu sistēmas (CNS) herpes infekcijām (piemēram, herpesvīrusu meningītu un encefalītu). Nopietni ATN gadījumi, kas skar vienu vai abas acis, dažiem pacientiem izraisa aklumu. Ārstēšana, par ko ziņots šajos gadījumos, ietvēra pretvīrusu terapiju un dažos gadījumos ķirurģisku operāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos, pēcregistrācijas novērošanas pētījumos un pēcregistrācijas pasīvās uzraudzības laikā ir ziņots par PML gadījumiem. PML parasti izraisa smagu invaliditāti vai nāvi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par JCV GCN gadījumiem ir ziņots arī TYSABRI pēcregistrācijas periodā. JCV GCN simptomi ir līdzīgi PML simptomiem.

Aknu darbības traucējumi

Pēcregistrācijas periodā ziņots par spontāniem gadījumiem saistībā ar aknu bojājumiem, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos un hiperbilirubinēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Anēmija un hemolītiska anēmija

Ziņots, ka pēcregistrācijas novērojuma pētījumos bijuši reti smagas anēmijas un hemolītiskas anēmijas gadījumi pacientiem, kas ārstēti ar TYSABRI.

Ļaundabīgie audzēji

Atšķirības starp ļaundabīgo audzēju izveidošanās biežumu un to veidu, salīdzinot natalizumabu un placebo saņēmušos pacientus, netika novērotas 2 gadus ilgušās ārstēšanas laikā. Tomēr nepieciešama novērošana ilgstošākos ārstēšanas periodos, lai varētu izslēgt jebkādu natalizumaba ietekmi uz ļaundabīgo audzēju veidošanos. Skatīt 4.3. apakšpunktu.

Ietekme uz laboratorisko analīžu rezultātiem

2 gadu ilgos klīniskajos pētījumos ar MS pacientiem, TYSABRI palielināja cirkulējošo limfocītu, monocītu, eozinofilo, bazofilo un kodolu saturošo eritrocītu daudzumu. Neitrofilo leukocītu skaita pieaugums netika novērots. Limfocītu, monocītu, eozinofilo un bazofilo leukocītu skaita palielināšanās bija robežās no 35% līdz 140% attiecībā uz atsevišķajiem šūnu veidiem, bet vidējais šūnu skaits saglabājās normas robežās. Ārstēšanas laikā ar TYSABRI tika novērota neliela hemoglobīna daudzuma samazināšanās (vidējā samazināšanās 0,6 g/dl), hematokrīta rādītāja samazināšanās (vidējā samazināšanās 2%) un eritrocītu skaita samazināšanās (vidējā samazināšanās $0,1 \times 10^6/l$). Visas hematoloģisko rādītāju izmaiņas atgriezās pirms ārstēšanas robežās, parasti 16 nedēļu laikā pēc pēdējās šo zāļu devas ievadīšanas, un izmaiņas netika saistītas ar klīniskajiem simptomiem. Pēcregistrācijas periodā bijuši arī ziņojumi par eozinofiliju (eozinofilo leukocītu skaits $>1500/mm^3$), bez klīniskajiem simptomiem. Gadījumos, kad ārstēšanu ar TYSABRI pārtrauca, paaugstinātais eozinofilo leukocītu līmenis samazinājās.

Pediatriskā populācija

Tika novērtētas smagas blakusparādības 621 MS pediatrijas pacientam, kurus iekļāva metaanalīzē (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Atbilstoši šiem datiem šai pacientu populācijai nekonstatēja jaunus drošuma signālus. Metaanalīzē ziņots 1 herpesvīrusu meningīta gadījums. Metaanalīzē nav konstatēti PML gadījumi, taču pēcregistrācijas periodā par PML ir ziņots ar natalizumabu ārstētiem pediatrijas pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Selektīvas iedarbības imūnsupresīvas zāles, ATĶ kods: L04AA23

Farmakodinamiskā iedarbība

Natalizumabs ir selektīvas molekulārās adhēzijas inhibitors, un tas piesaista cilvēka integrīna $\alpha 4$ -subvienību, kura ievērojamos daudzumos ir sastopama uz visu leukocītu, izņemot neitrofilo virsmas. Natalizumabs specifiski piesaistās $\alpha 4\beta 1$ integrīnam, bloķējot mijiedarbību ar tam radniecisko receptoru, asinsvadu šūnu piesaistīšanas molekulu-1 (VCAM-1), ligandu osteopontīnu un alternatīvi savīto domēnu fibronektīnu, tā savienošanās segmentu-1(CS-1). Natalizumabs bloķē $\alpha 4\beta 7$ integrīna mijiedarbību ar tā glotādu šūnu adhēzijas molekulu-1 (MadCAM-1). Šīs molekulārās mijiedarbības

pārraušana novērš vienkodola leikocītu pārvietošanos cauri endotēlijam iekaisušajos parenhīmas audos. Turpmākais natalizumaba darbības mehānisms varētu būt esošo iekaisuma reakciju nomākšana slimajos audos, kavējot $\alpha 4$ leikocītu mijiedarbību ar to ligandiem parenhīmas šūnu ārpusšūnu matricē un parenhīmas šūnās. Šādā veidā natalizumabs var darboties nomācoši uz iekaisuma reakcijām slimajā vietā un kavēt turpmāku imūnsistēmas šūnu nonākšanu iekaisušajos audos.

MS gadījumos tiek uzskatīts, ka bojājumi rodas, aktivizētajiem T-limfocītiem šķērsojot hematoencefālo barjeru (HEB). Leikocītu migrācija caur HEB ietver mijiedarbību starp iekaisuma šūnu adhēzīvajām molekulām un asinsvadu sienīņu endotēlija šūnām. Mijiedarbība starp $\alpha 4\beta 1$ un tā mērķšūnām ir nozīmīgs smadzeņu iekaisuma patoloģijas komponents un, šo reakciju izjaukšana savukārt izraisa iekaisuma samazināšanos. Normālos apstākļos VCAM-1 smadzeņu parenhīmā neatrodas. Tomēr, iekaisumu izraisošo citokīnu klātbūtnē endotēlija šūnās, un, iespējams, arī glijas šūnās iekaisušo vietu tuvumā, VCAM-1 tiek aktivizēts. Veidojoties centrālās nervu sistēmas (CNS) iekaisumam MS gadījumā, mijiedarbojas $\alpha 4\beta 1$ ar VCAM-1, CS-1 un osteopontīnu, kas aktivizē leikocītu noturīgu piesaisti un nonākšanu smadzeņu parenhīmā un var izraisīt nepārtrauktu iekaisuma kaskādi CNS audos. $\alpha 4\beta 1$ un tā mērķobjektu molekulāro mijiedarbības reakciju bloķēšana samazina smadzenēs esošo MS iekaisuma aktivitāti un kavē turpmāku imūnsistēmas šūnu nonākšanu iekaisušajos audos, tādējādi samazinot MS bojājumu veidošanos un paplašināšanos.

Klīniskā efektivitāte

Monoterapijas efektivitāte tika novērtēta vienā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 2 gadus ilgā pētījumā (AFFIRM pētījums) fibrilācijas-remitējošas MS pacientiem, kuriem iepriekšējā gada laikā bija vismaz viens klīniskais recidīvs un Kurcke Paplašinātās Invaliditātes Statusa Skalas (EDSS) novērtējums starp 0 un 5. Vidējais vecums bija 37 gadi un vidējais slimības ilgums – 5 gadi. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, TYSABRI 300 mg (n = 627) vai placebo (n = 315) saņemšanai katras 4 nedēļas līdz 30 infūzijām. Tika veikts neiroloģiskais novērtējums katras 12 nedēļas un paredzamo recidīvu laikā. Katru gadu tika veikts novērtējums ar magnētiskās rezonanses attēlu (MRA) palīdzību, lai noteiktu T1- atkarīgos gadolīniju (Gd)-uzkrājošos bojājumus un T2-hiperintensitātes bojājumus.

Turpmākajā tabulā apkopoti pētījuma rezultāti un parametri.

AFFIRM pētījums: galvenie rezultāti un parametri		
Nolūks	Monoterapija, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts paralēlo grupu pētījums 120 nedēļu garumā	
Pacienti	Recidivējoši-remitējoša saslimšana (RRMS) (Makdonalda kritēriji)	
Ārstēšana	Placebo/Natalizumabs 300 mg i.v. reizi 4 nedēļās	
1 gada galauztādījums	Recidīvu rādītājs	
2 gadu galauztādījumi	EDSS progresēšana	
Sekundārie galauztādījumi	Recidīvu rādītāju mainīgīgie / MRI mainīgīgie	
Pacienti	Placebo	Natalizumabs
Randomizēti	315	627
Pēc 1 gada ārstēšanas pabeigšanas	296	609
Pēc 2 gadu ārstēšanas pabeigšanas	285	589
Vecums, mediānas rādītājs, gados (robežas)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS vēsture gados, mediānas rādītājs (robežas)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Laiks kopš diagnozes uzstādīšanas gados: mediānas rādītājs (robežas)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidīvi iepriekšējos 12 mēnešos (sastopamība) mediānas rādītājs (robežas)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)

EDSS sākotnējais rādītājs pamatlīnija, medānas rādītājs (robežas)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
REZULTĀTI		
Ikgadējais recidīvu rādītājs		
Pēc viena gada (primārais galauzstādījums)	0,805	0,261
Pēc diviem gadiem	0,733	0,235
Viens gads	Rādītāju attiecība 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
Divi gadi	Rādītāju attiecība 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Bez recidīva		
Pēc viena gada	53%	76%
Pēc diviem gadiem	41%	67%
Invaliditāte		
Progresējoša attiecība ¹ (12 nedēļu apstiprināšana; primārie rezultāti)	29%	17%
	Riska koeficients 0,58; CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Progresējoša attiecība ¹ (24 nedēļu apstiprināšana)	23%	11%
	Riska koeficients 0,46; CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 gadi)		
Vidējā svērtā % T2-hiperintensitātes bojājumu attiecība	+8,8%	- 9,4% (p<0,001)
Vidējais skaits jaunu vai no jauna palielināto T2-hiperintensitātes bojājumu	11,0	1,9 (p<0,001)
Vidējais T1 hipointensitātes bojājumu skaits	4,6	1,1 (p<0,001)
Vidējais Gd uzkrājošo bojājumu skaits	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Invaliditātes progresēšana tika noteikta kā palielinājums vismaz par 1,0 punktu pēc EDSS skalas, vadoties pēc EDSS sākotnējiem rādītājiem ≥1,0, ilgūšu 12 vai 24 nedēļas vai vismaz 1,5 punktu EDSS palielinājums no EDSS sākotnējiem rādītājiem=0, ilgstot 12 vai 24 nedēļas.		

Pacientu apakšgrupā, kuriem bija indicēta straujas attīstības recidivējošas-relapsējošas MS ārstēšana (pacienti ar 2 vai vairākiem recidīviem un 1 vai vairāk GD+ bojājumu), ikgadējais recidīvu rādītājs bija 0,282 ar TYSABRI ārstēto grupā (n=148) un 1,455 placebo grupā (n=61) (p<0,001). Riska koeficients progresējošai invaliditātei bija 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Šie rezultāti tika iegūti no pēcizvērtēšanas rezultātiem; nepieciešama to piesardzīga interpretācija. Nav pieejama informācija par recidīvu smagumu pirms pacientu iekļaušanas pētījumā.

Notiekošā TYSABRI novērojumu programmā (TYSABRI Observational Program – TOP) – 4. fāzes, daudzcentru, vienas grupas pētījumā (n = 5770) iegūto rezultātu starposmu analīze (uz 2015. gada maiju) pierāda, ka pacientiem, kuriem terapiju nomaina no bēta interferona (n = 3255) vai GA (n = 1384) uz TYSABRI, novēroja ilgstošu, nozīmīgu recidīvu gada rādītāja samazinājumu (p < 0,0001). Vidējais EDSS novērtējums saglabājas stabils 5 gadus. Atbilstoši efektivitātes rezultātiem, ko novēroja pacientiem, kuriem bēta interferona vai GA terapiju nomainīja uz TYSABRI, arī pacientiem, kuriem fingolimoda (n = 147) terapiju nomainīja uz TYSABRI, novēroja nozīmīgu recidīvu gada rādītāja (RGR) samazinājumu, kas saglabājās stabils 2 gadus, kā arī vidējais EDSS novērtējums saglabājās līdzīgs no sākuma līdz 2. gadam. Interpretējot šos datus, jāņem vērā ierobežotais paraugkopas lielums un īsāks TYSABRI iedarbības laiks šajā apakšgrupā.

Pēcreģistrācijas periodā metaanalīzi veica, izmantojot datus par 621 pediatrijas MS pacientu, ko ārstēja ar TYSABRI (mediānais vecums 17 gadi, diapazons bija 7–18 gadi, 91% ≥ 14 gadu veci). Atbilstoši šai analīzei ierobežotai pacientu apakšgrupai, par kuriem pirms ārstēšanas bija pieejami dati

(158 pacienti no 621), novēroja RGR samazinājumu no 1,466 (95% TI 1,337, 1,604) pirms ārstēšanas līdz 0,110 (95% TI 0,094, 0,128).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc atkārtotas intravenozas 300 mg natalizumaba devas ievadīšanās MS pacientiem vidējā maksimālā konstatētā seruma koncentrācija bija 110 ± 52 µg/ml. Vidējā minimālā natalizumaba koncentrācija dozēšanas perioda laikā bija no 23 µg/ml līdz 29 µg/ml. Iepriekš noteiktais laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai bija 36 nedēļas.

Tika veikta populācijas farmakokinētiskā analīze vairāk kā 1100 MS pacientiem, kuri saņēma natalizumaba devu robežās no 3 līdz 6 mg/kg. No tiem 581 pacients saņēma fiksēto 300 mg monoterapijas devu. Vidējais (\pm standartnovirze) stacionārais klīrenss bija $13,1 \pm 5,0$ ml/h, ar vidējo (\pm standartnovirze) sadalīšanās pusperiodu 16 ± 4 dienas. Analīze pētīja izvēlētu savstarpējo atšķirību, t.sk. ķermeņa masas, vecuma, dzimuma, aknu un nieru funkciju, kā arī – pret-natalizumaba antivielu esamības ietekmi uz farmakokinētiku. Tika konstatēta vienīgi ķermeņa masas un pret-natalizumabu veidojošos antivielu ietekme uz natalizumaba sadali organismā. Tika konstatēta nedaudz neproporcionāla ķermeņa masas ietekme uz natalizumaba klīrensu, t.i. 43% ķermeņa masas izmaiņu radīja 31% līdz 34% klīrensa izmaiņu. Klīrensa izmaiņas nebija klīniski nozīmīgas. Persistējošo antivielu klātbūtne pret natalizumabu palielināja natalizumaba klīrensu apmēram 3 reizes, atbilstoši samazinātajām natalizumaba koncentrācijām, novērotajām pacientiem pozitīvu testu rezultātā pret natalizumabu persistējošām antivielām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav pierādīta natalizumaba farmakokinētika pediatrijas MS pacientiem. Nav pētīta natalizumaba farmakokinētika pacientiem ar nieru vai aknu mazspēju.

Ar 12 MS pacientiem veiktā pētījumā tika novērtēta plazmaferēzes ietekme uz natalizumaba klīrensu un farmakodinamiku. Pilnīgas natalizumaba izdalīšanas novērtējums pēc 3 plazmaferēzēm (ar 5-8 dienu intervālu) bija aptuveni 70-80%. Šis rezultāts bija pielīdzināms agrākajos pētījumos konstatētajam - apmēram 40%, kad mērījumi tika veikti pēc natalizumaba lietošanas pārtraukšanas līdzīgā novērošanas periodā. Plazmaferēzes ietekme uz limfocītu migrācijas restitūciju un galarezultātā tās klīniskā lietderība nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atbilstoši natalizumaba farmakoloģiskajai aktivitātei pastiprinātā limfocītu migrācija izraisīja balto asinsķermenīšu skaita palielināšanos, kā arī liesas masas palielināšanos vairumā *in vivo* pētījumu. Šīs izmaiņas bija atgriezeniskas un neizraisīja nekādas kaitīgas toksikoloģiska rakstura sekas.

Pelēm veiktajos pētījumos natalizumaba ievadīšanas rezultātā netika konstatētas melanomas un limfoblastiskā leukēmijas audzēju šūnu augšana.

Netika konstatēti ne klastogēni, nedz mutagēni natalizumaba izraisīti efekti ne mutāciju pētījumos, nedz arī cilvēka hromosomu izmaiņu pārbaudē. Natalizumabs nedemonstrēja efektu uz *in vitro* α 4-integrīna-pozitīvās audzēju līnijas šūnu proliferāciju vai citotoksicitāti.

Vienā pētījumā tika konstatēta sieviešu dzimuma jūras cūciņu fertilitātes samazināšanās, izmantojot devas, kas pārsniedza cilvēkiem izmantojamās; tomēr natalizumabs neietekmēja vīriešu dzimuma īpatņu auglību.

Natalizumaba ietekme uz reprodukciju tika novērtēta 5 pētījumos, 3 ar jūras cūciņām un 2 ar *cynomolgus* pērtiķiem. Šajos pētījumos netika konstatēta nedz teratogēna ietekme, nedz arī ietekme uz pēcnācēju augšanu. Vienā ar jūras cūciņām veiktajā pētījumā tika atzīmēta neliela mazuļu

izdzīvošanas spējas samazināšanās. Ar pērtiķiem veiktajā pētījumā tika konstatēts divkārsš abortu skaits, izmantojot natalizumaba devu 30 mg/kg, salīdzinot ar kontroles grupu. Tas izraisīja ievērojamu abortu biežumu pirmajā pētījuma grupā, bet šāda parādība netika novērota otrajā grupā. Nevienā citā pētījumā ietekme uz abortu sastopamību netika konstatēta. Ar grūsniem *cynomolgus* pērtiķiem veiktie pētījumi demonstrēja ar natalizumabu saistītās izmaiņas augļiem, t.sk. mērenu anēmiju, samazinātu trombocītu skaitu, palielinātu liesas masu, kā arī samazinātu aknu un aizkrūts dziedzeru masu. Šīs izmaiņas tika saistītas ar palielināto liesas ekstramedullāro hemopoēzi, aizkrūts dziedzeru atrofiju un palielināto aknu hemopoēzi. Samazināts trombocītu skaits bija arī mazuļiem, dzimušiem mātēm, kurām līdz dzemdībām tika ievadīts natalizumabs, tomēr šiem mazuļiem netika konstatētas anēmijas pazīmes. Visas šīs izmaiņas tika novērotas, izmantojot devas, kas pārsniedza cilvēkam izmantojamās devas, un šīs izmaiņas atgriezās normas robežās pēc natalizumaba izdalīšanās no organisma.

Cynomolgus pērtiķiem, kuriem līdz dzemdībām tika ievadīts natalizumabs, tika konstatēta neliela natalizumaba koncentrācija mātes pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

TYSABRI nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
4 gadi

Atšķaidīts šķīdums

Ieteicams izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Ja tas netiek nekavējoši izlietots, atšķaidīto šķīdumu nepieciešams uzglabāt temperatūrā no 2°C līdz 8°C, un ievadīt 8 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Lietotājs ir atbildīgs par zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

15 ml koncentrāta flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutila gumiju) un izolējošo materiālu (alumīniju), ar noņemamu (*flip-off*) vāciņu.
Iepakojuma lielums ir viens flakons kartona kārbā.

6.6. Īpaši norādījumu atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai:

- Pirms atšķaidīšanas un ievadīšanas apskatiet TYSABRI flakonu, lai konstatētu daļiņu klātbūtni. Ja šķīdumā tiek konstatētas sīkas daļiņas un/vai flakona šķīdums nav bezkrāsains, dzidrs līdz viegli opalescējošs, šāds flakons nav lietojams.
- Pagatavojot TYSABRI šķīdumu intravenozai (IV) infūzijai, ievērojiet aseptikas principus. Noņemiet flakona noņemamo (*flip-off*) vāciņu. Ievadiet flakonā šļirces adatu caur gumijas aizbāžņa centru un izvelciet 15 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
- Pievienojiet 15 ml infūziju šķīduma koncentrāta 100 ml nātrija hlorīda injekciju šķīduma 9 mg/ml (0,9%). Uzmanīgi pagroziet TYSABRI šķīdumu, lai panāktu tā pilnīgu sajaukšanos. Nesakratiet.
- TYSABRI nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātajiem.
- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet atšķaidītās zāles, lai konstatētu neizšķīdušo daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Nelietojiet, ja notikusi krāsas maiņa vai arī saskatāms svešķermeņu piejaukums.
- Atšķaidītās zāles jāizlieto iespējami ātri un 8 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Ja atšķaidītās zāles tiek uzglabātas 2°C – 8°C (nesasaldējiet), ļaujiet šķīdumam pirms infūzijas sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Atšķaidītais šķīdums ievadāms intravenozi 1 stundas laikā, ar ātrumu apmēram 2 ml/minūtē.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet intravenozo sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu.
- Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/346/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 27. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pamatojoties uz to, ka pacientu ārstēšana ar TYSABRI pašlaik tiek kontrolēta valsts līmenī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāapspriež un jāzaskaņo valstu nacionālajās kontroles institūcijās atbilstoši šī monitoringa turpmākās uzlabošanas pasākumi (piem., reģistrācijas, pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumi). Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāievieš nepieciešamie kontroles pasākumi ar valstu nacionālajām kontroles institūcijām saskaņotajos termiņos.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam nepieciešams, apspriežoties un vienojoties ar valstu nacionālajām kontroles institūcijām katrā ES dalībvalstī, kur TYSABRI tiek reģistrēts, nodrošināt, lai visiem ārstiem, kuri paredz parakstīt TYSABRI, tiktu nodrošināts ārsta komplekts, kura sastāvā ietilpst šādi elementi:

- Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija
- Ārstam paredzētā informācija par TYSABRI
- Pacienta Brīdinājuma kartīte
- Ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas gaitas veidlapas
- Ārstēšanas pārtraukšanas veidlapa

Ārstam paredzētajā informācijā par TYSABRI jābūt šādiem galvenajiem elementiem:

- Ārstēšana ar TYSABRI jāuzsāk un jāveic pastāvīgā ārsta, kurš ir specializējies neiroloģisku stāvokļu diagnosticēšanā un ārstēšanā, uzraudzībā, centros, kur regulāri pieejams magnētiskās rezonanses attēls (MRA).
- Informācijai par atipiskām/nosacīti patogēno mikroorganismu ierosinātām infekcijām, kas var rasties ārstēšanas gaitā ar TYSABRI, īpaši PML, ieskaitot:
 - o To, ka, palielinoties ārstēšanas ilgumam, pastiprinās PML risks un ka ārstēšana ilgāk par 24 mēnešiem izraisa papildu risku un citus faktorus, kas saistīti ar paaugstināto PML attīstības risku:
 - Antivielu klātbūtni pret JC vīrusu
 - Antivielu reakcijas līmeni (rādītāju) pacientiem, kas iepriekš nav lietojuši imunosupresīvās zāles
 - Ārstēšanu ar imunosupresīvām zālēm pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI
 - o PML attīstības riska novērtējumu, pamatojoties uz noteiktajiem riska faktoriem un PML riska klātbūtni noteiktā ārstēšanas laika intervālā, kā arī kopējā PML riska klātbūtni
 - o Simptomātiskas un asimptomātiskas PML diagnozi un prognozi
 - PML un MS diferenciāldiagnoze
 - o Rīcības algoritmu PML gadījumos
 - o Ieteikumu, ka pacientiem jāveic MRI skenēšana ar šādiem intervāliem:
 - 3 mēnešu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI
 - Katru gadu ārstēšanas laikā ar TYSABRI
 - Biežāki MRI izmeklējumi (piem., ik pēc 3–6 mēnešiem) pacientiem ar augstu PML risku
 - Parādīties jebkādu simptomu pirmajām pazīmēm, kas norāda uz PML iespējamību.
 - o MRI protokola aprakstu sākotnējiem izmeklējumiem, profilakses izmeklējumiem, kā arī PML aizdomu gadījumā
 - o Anti-JCV antivielu testus, testu biežumu, kvalitatīvo un kvantitatīvo rezultātu interpretāciju, JCV antivielu seroprevalenci un serokonversijas līmeni laika gaitā
 - o Uzraudzības stratēģiju pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar TYSABRI
 - o Nepieciešams informēt pacientus par ārstēšanas ar TYSABRI ieguvumiem un riskiem, kā arī nodrošināt pacientus ar:
 - Ārstēšanas uzsākšanas veidlapas kopiju
 - Pacienta Brīdinājuma kartīti, kas satur *CHMP* apstiprināto pamattekstu
 - o Ja ārstēšana turpinās ilgāk kā 24 mēnešus, pacienti jāinformē par palielināto PML risku un pacientiem jāizsniedz ārstēšanas gaitas veidlapas kopija

- o Citu nosacīti patogēnu mikroorganismu izraisīto infekciju attīstības iespējas
- o Jāinformē valstu nacionālās kontroles institūcijas par jebkuriem PML gadījumiem
- Informācijai par šādām nevēlamām blakusparādībām:
 - o Ar infūziju saistītām reakcijām
 - o Hipersensitivitātes reakcijām
 - o Informācijai par antivielu veidošanos
- Informācija par jebkādu reģistrācijas vai citu monitoringa sistēmu ES dalībvalstī un par to, kā tajā iesaistīt pacientus

Ārstēšanas uzsākšanas veidlapā jābūt šādiem elementiem:

- Ārstēšanas uzsākšanas veidlapas mērķis ir nodrošināt pacientiem informāciju par PML un IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)
- Informācijai par PML un IRIS, tostarp PML attīstības riska novērtējumam ārstēšanas laikā ar TYSABRI, ja pirms ārstēšanas uzsākšanas lietotas imunosupresīvas zāles un informācijai par JC vīrusa infekciju.
- Apstiprinājumam, ka ārsts ir apspriedis PML un IRIS riskus, ja ārstēšana tiek pārtraukta pēc aizdomām uz PML
- Apstiprinājumam, ka pacienti izprot PML riskus un ka viņi ir saņēmuši veidlapas kopiju un Pacienta Brīdinājuma kartīti
- Pacienta informācijai, parakstam un datumam
- Ordinējošā ārsta vārdam un uzvārdam, parakstam un datumam
- Ārstēšanas uzsākšanas datumam

Ārstēšanas gaitas veidlapai jāsaturs ārstēšanas uzsākšanas veidlapas elementi un papildu formulējums, ka, paldzinoties ārstēšanai, palielinās PML risks un, ja ārstēšana ilgst vairāk par 24 mēnešiem, tas rada papildu risku.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TYSABRI 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
natalizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 15 ml flakons ar koncentrātu satur 300 mg natalizumaba (20 mg/ml). Atšķaidīts infūziju šķīdums satur apmēram 2,6 mg/ml natalizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
1 x 15 ml flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Pirms infūzijas atšķaidiet.
Nesakratiet pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/346/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

TYSABRI 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
natalizumabum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms infūzijas atšķaidiet. Nesakratiet pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

15 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

TYSABRI 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai natalizumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Papildus šai instrukcijai Jums tiks izsniegta Pacienta Brīdinājuma kartīte, kas satur svarīgu drošības informāciju, ar kuru Jums nepieciešams iepazīties, pirms TYSABRI (izrunā kā „taisabri”) lietošanas uzsākšanas, kā arī ārstēšanas laikā ar TYSABRI.

- Saglabājiet šo instrukciju un Pacienta Brīdinājuma kartīti! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt. Saglabājiet šo instrukciju un Brīdinājuma kartīti ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc pēdējās TYSABRI devas ievadīšanas, jo pat pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir iespējamās blakusparādības.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir TYSABRI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TYSABRI lietošanas
3. Kā lietot TYSABRI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TYSABRI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TYSABRI un kādam nolūkam tās lieto

TYSABRI satur aktīvo vielu natalizumabu. Šo aktīvo sastāvdaļu sauc par monoklonālo antivielu. Antivielas darbojas, piesaistoties pie organisma olbaltumvielām, tādējādi novēršot olbaltumvielas kaitīgo ietekmi.

TYSABRI lieto multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai. MS izraisa nervu šūnas bojājošu smadzeņu iekaisumu. Tas aptur iekaisumu izraisošo šūnu nonākšanu smadzenēs. Tādā veidā tiek samazināti MS izraisītie nervu bojājumi.

Kādi ir multiplās sklerozes simptomi?

Pacientiem ir atšķirīgi MS simptomi, un Jums var būt daži no šiem simptomiem, vai arī šādi simptomi var nebūt.

Simptomi var būt: iešanas traucējumi, sejas, kāju un roku nejutīgums, grūtības saskatīt priekšmetus, nogurums, līdzsvara zuduma sajūta vai apreibums, urīnpūšļa un zarnu trakta funkcijas traucējumi, apgrūtināta domāšana un koncentrēšanās spēja, depresija, akūtas vai hroniskas sāpes, dzimumfunkcijas traucējumi, kā arī stīvums un muskuļu spazmas. Simptomu uzliesmošanu sauc par recidīvu (pazīstami arī tādi apzīmējumi kā saasinājumi vai lēkmes). Parādoties recidīvam, Jūs varat pēkšņi konstatēt simptomus, t.i. dažu stundu laikā, vai arī tie var būt lēni progresējoši dažu dienu laikā. Tad Jūsu simptomi pakāpeniski uzlabosies (to sauc arī par remisiju).

Klīniskajos pētījumos konstatēts, ka TYSABRI apmēram uz pusi samazina MS izraisīto darba nespēju, kā arī apmēram par divām trešdaļām samazina MS uzliesmojumu skaitu. Saņemot TYSABRI, Jūs varat konstatēt uzlabojumu, bet tomēr TYSABRI var tikai novērst MS pasliktināšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms TYSABRI lietošanas

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI, svarīgi Jums un Jūsu ārstam pārrunāt sagaidāmos ārstēšanas ieguvumus un ar to saistīto risku.

Nelietojiet TYSABRI šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret natalizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūsu ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir PML (progresējošā multifokālā leikoencefalopātija). PML ir reta smadzeņu infekcija.
- Ja Jūsu ārsts apgalvo, ka Jums ir nopietni imūnsistēmas traucējumi (slimības rezultātā – piemēram, HIV, vai arī iepriekš lietotu zāļu iedarbības rezultātā).
- Ja Jūs lietojat zāles, kas nomāc vai modulē imūnsistēmu, ieskaitot citas zāles, ko lieto MS ārstēšanai. Šīs zāles nevar tikt lietotas vienlaicīgi ar TYSABRI (skatīt turpmāk aprakstīto citu zāļu lietošanu).
- Ja Jums ir aktīvs vēzis (izņemot, ja tas ir ādas vēža veids, kuru apzīmē kā bazalioma).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms TYSABRI lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Infekcijas

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir (vai Jūs domājat, ka Jums ir) jebkāda veida infekcija (skatiet blakusparādības). Dažas infekcijas, kas nav PML, arī var būt nopietnas, un tās var būt izraisījis vīruss, baktērija vai kas cits.

Bijuši retas smadzeņu infekcijas, ko sauc par PML (progresīva multifokāla leikoencefalopātija) gadījumi, kura tika novērota pacientiem, ārstētiem ar TYSABRI. PML var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi.

- PML simptomi var būt līdzīgi MS recidīvam (piemēram, vājums vai redzes traucējumi). Līdz ar to, ja Jūs uzskatāt, ka Jūsu stāvoklis pasliktinās, vai arī TYSABRI lietošanas laikā vai līdz 6 mēnešiem pēc TYSABRI lietošanas pārtraukšanas ievērojāt jebkādu jaunu simptomu, ir ļoti svarīgi, cik vien ātri iespējams, aprunāties par to ar savu ārstu.
- Apspriediet to ar savu partneri vai aprūpētāju un informējiet viņus par savu ārstēšanu. Jūs varat neievērot simptomu parādīšanos, piemēram, garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas, atmiņas zudumus, runas un komunikācijas grūtības, kam var būt nepieciešams Jūsu ārsta turpmāks novērtējums, lai izslēgtu PML. Jums jāpamana simptomi, kas var rasties 6 mēnešu laikā pēc TYSABRI lietošanas pārtraukšanas.
- Jūs atradīsiet šo informāciju arī Jūsu ārsta izsniegtajā Pacienta Brīdinājuma kartītē. Svarīgi ir saglabāt šo Pacienta Brīdinājuma kartīti un parādīt to Jūsu partnerim vai aprūpētājiem.

PML ir saistīts ar nekontrolējamu JC vīrusa pieaugumu smadzenēs, lai gan šī pieauguma iemesls dažiem ar TYSABRI ārstētiem pacientiem nav zināms. Stāvokli, ko sauc par JCV GCN (JCV vīrusa granulu šūnu neiropatiju) arī izraisa JC vīruss un tas radies dažiem pacientiem, kas lietojuši

TYSABRI. JC ir bieži sastopams vīruss, kas inficē daudzus cilvēkus, taču parasti neizraisa vērā ņemamu slimību.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai noskaidrotu, vai Jums nav antivielas pret JC vīrusu. Šīs antivielas norāda uz inficēšanos ar JC vīrusu. Jūsu ārsts var atkārtoti veikt šīs asins analīzes, kamēr lietojat TYSABRI, lai pārbaudītu, vai nav novērojamas izmaiņas.

Augstāks PML risks, ārstējot ar TYSABRI, ir šādos gadījumos:

- Ja Jums asinīs ir antivielas pret JC vīrusu.
- Paildzinoties ārstēšanai, īpaši ja ārstēšana turpinās vairāk kā divus gadus.
- Ja Jūs iepriekš lietojāt zāles, ko sauc par imunosupresantiem.. Šīs zāles samazina organisma imūnsistēmas aktivitāti.

Ja Jums ir visi trīs iepriekš aprakstītie riski, tad Jums ir lielāka iespēja saslimt ar PML.

Ja neesat iepriekš lietojis imunosupresīvās zāles un TYSABRI esat lietojis 2 gadus vai ilgāk, anti-JCV antivielu reakcijas līmenis var būt saistāms ar PML attīstības risku.

Pacientiem ar zemāku PML risku ārsts var regulāri atkārtoti veikt analīzes, lai pārbaudītu, vai nav novērojamas izmaiņas, ja:

- Jums asinīs netiek konstatētas antivielas pret JC vīrusu VAI
- ārstēšana ir ilgusi vairāk nekā 2 gadus un Jums asinīs ir zemāks JCV antivielu līmenis.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI un lietojot TYSABRI ilgāk nekā divus gadus, nepieciešams apspriest ar savu ārstu, vai TYSABRI Jums ir vispiemērotākā ārstēšana.

PML pacientiem novērojama reakcija, pazīstama ar nosaukumu IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, imūnsistēmas darbības atjaunošanās iekaisuma sindroms), kas var parādīties pēc PML ārstēšanas, jo TYSABRI izdalās no organisma. IRIS var pasliktināt Jūsu stāvokli, t.sk. pasliktināt smadzeņu darbību.

Alerģiskas reakcijas

Nedaudziem pacientiem ir alerģiskas reakcijas pret TYSABRI. Jūsu ārsts pārbaudīs alerģisko reakciju iespējamību infūzijas laikā un 1 stundu pēc tam.

Vai TYSABRI iedarbosies vienmēr?

Nedaudziem TYSABRI lietojošiem pacientiem laika gaitā organisma dabiskās aizsargspējas var apturēt atbilstošu TYSABRI iedarbību (t.i. organisms pret TYSABRI izstrādā antivielas). Jūsu ārsts var izlemēt, vai TYSABRI Jums tiešām darbojas neatbilstoši, veicot Jūsu asins analīzes, un nepieciešamības gadījumā pārtraukt TYSABRI lietošanu.

Citas zāles un TYSABRI

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Jūs **nedrīkstat** lietot TYSABRI, ja Jūsu MS ārstēšanā izmanto citas zāles.
- Jums varētu aizliegt lietot TYSABRI, ja pašlaik saņemat vai iepriekš saņēmat zāles, kas iedarbojas uz Jūsu imūnsistēmu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Nelietojiet TYSABRI grūtniecības periodā, izņemot gadījumus, kad Jūs to esat apspriedusi ar savu ārstu. Noteikti nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, vai arī Jums šķiet, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai arī Jūs plānojat grūtniecību.
- Nebarojiet bērnu ar krūti TYSABRI lietošanas laikā. Jums nepieciešams apspriesties ar savu ārstu, vai Jums izvēlēties barošanu ar krūti vai TYSABRI lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi par TYSABRI lietošanas ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja sajūtat reiboni, bieži novērotu blakusparādību, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

TYSABRI satur nātriju

Viens TYSABRI flakons satur 2,3 mmol (jeb 52 mg) nātrija. Pēc atšķaidīšanas lietošanai šīs zāles satur 17,7 mmol (jeb 406 mg) nātrija devā. Tas jāņem vērā, ja jums ir kontrolēta nātrija diēta.

3. Kā lietot TYSABRI

TYSABRI Jums ievadīs ārsts ar pieredzi MS ārstēšanā. Ārsts Jums terapiju var mainīt tieši no citām zālēm MS ārstēšanai uz TYSABRI, ja nav pazīmes par novirzēm, ko izraisījusi iepriekšējā terapija. Ārstam jāveic Jums asins analīzes, lai noteiktu, vai nav noviržu un vai Jums ir antivielas pret JC vīrusu. Lai mainītu ārstēšanu no dažām MS zālēm, ārsts var ieteikt Jums zināmu laiku nogaidīt, lai nodrošinātu, ka lielākā daļa iepriekš lietoto zāļu ir izvadīta no organisma. Sākt ārstēšanu ar TYSABRI pēc alemtuzumaba parasti neiesaka. Ja esat ārstējies ar alemtuzumabu, lai izlemtu, vai terapijas maiņa uz TYSABRI ir Jums piemērota, nepieciešams visaptverošs novērtējums un pārrunas ar ārstu.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

- Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 300 mg vienu reizi 4 nedēļās.
- TYSABRI nepieciešams atšķaidīt pirms lietošanas. Tas ievadāms intravenozi, pilienvēidā (intravenozas infūzijas veidā), parasti Jūsu rokas vēnā. Tam nepieciešama apmēram 1 stunda.
- Veselības aprūpes speciālistiem paredzētā informācija par TYSABRI sagatavošanu un ievadīšanu atrodama šīs lietošanas instrukcijas beigās.
- Ir svarīgi turpināt zāļu lietošanu tik ilgi, cik, pēc Jūsu ārsta uzskatiem, tā var Jums palīdzēt. Ir būtiski lietot TYSABRI bez pārtraukuma, it īpaši pirmajos ārstēšanas mēnešos. Tas ir tāpēc, ka pacientiem, kas saņēma vienu vai divas TYSABRI devas un pēc tam pārtrauca to lietot trīs mēnešus vai ilgāk, bija lielāka alerģiskas reakcijas attīstības iespējamība pēc terapijas atsākšanas.

Ja esat aizmirsis lietot TYSABRI

Ja Jūs esat aizmirsis Jūsu parasto TYSABRI devu, vienojieties ar savu ārstu saņemt šo devu, tiklīdz Jūs to varat. Pēc tam Jūs varat turpināt saņemt Jūsu TYSABRI devu reizi četrās nedēļās.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par TYSABRI lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nopietnu infekciju simptomi ir:

- neizskaidrojams drudzis;
- smaga caureja;
- elpas trūkums;
- ilgstošs reibonis;
- galvassāpes;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- apātija;
- pasliktināta redze;
- apsārtušas acis vai sāpes acīs.

Simptomi, ko rada nopietnas smadzeņu infekcijas, ir arī šādi:

- personības un uzvedības pārmaiņas, piemēram, apjukums, delīrijs vai samaņas zudums, krampji, galvassāpes, slikta dūša/vemšana, kakla stīvums, pārmērīga jutība pret spilgtu gaismu, drudzis, izsitumi (jebkur uz ķermeņa).

Šos simptomus var radīt smadzeņu infekcija (encefalīts) vai smadzeņu apvalka infekcija (meningīts).

TYSABRI izraisītas alerģijas pazīmes infūzijas laikā vai drīz pēc tās:

- niezoši izsitumi (nātrene);
- sejas, lūpu vai mēles tūska;
- apgrūtināta elpošana;
- sāpes vai diskomforta sajūta krūtīs;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens (to pamanīs Jūsu ārsts vai medmāsa, ja viņi novēro Jūsu asinsspiedienu).

Pazīmes, kas liecina par iespējamām aknu problēmām:

- dzeltenīga āda vai acu baltumu krāsa;
- neparasti tumšs urīns.

TYSABRI var izraisīt arī citas blakusparādības.

Turpmāk uzskaitītas blakusparādības vadoties pēc tā, cik bieži tās tika konstatētas klīniskajos pētījumos:

Bieži sastopamās blakusparādības, kuras var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- urīnceļu infekcijas;
- kakla iekaisums un iesnas vai aizlikts deguns;
- drebuļi;
- niezoši izsitumi (nātrene);
- galvassāpes;
- reiboņi;
- slikta dūša;
- vemšana;
- locītavu sāpes;
- drudzis;
- nogurums.

Retāk sastopamās blakusparādības, kuras var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- smaga alerģija (paaugstināta jutība);
- progresējošā multifokālā leukoencefalopātija (PML).

Reti sastopamās blakusparādības, kuras var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- neparastas infekcijas (tā sauktās oportūnistiskās infekcijas);
- smaga anēmija (samazināts sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits, kas var Jūsu ādu padarīt bālu, Jums var būt elpas trūkums vai maz enerģijas).

Ja Jūs uzskatāt, ka Jums ir infekcija, tad, cik vien ātri iespējams, apspriediet to ar savu ārstu. Parādiet Brīdinājuma kartīti un šo zāļu lietošanas instrukciju jebkuram Jūsu ārstēšanā iesaistītajam ārstam, ne tikai neirologam.

Šādu informāciju Jūs varēsiet arī atrast Jūsu ārsta izsniegtajā Pacienta Brīdinājuma kartītē.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TYSABRI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērtie flakoni:

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidīts šķīdums:

Ieteicams izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja tas netiek nekavējoši izlietots, atšķaidīto šķīdumu nepieciešams uzglabāt temperatūrā no 2°C līdz 8°C, un ievadīt 8 stundu laikā pēc atšķaidīšanas.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdumā pamanāt daļiņas un/vai šķīdums flakonā ir mainījis krāsu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TYSABRI satur

Aktīvā viela ir natalizumabs. Viens 15 ml flakons ar koncentrātu satur 300 mg natalizumaba (20 mg/ml). Atšķaidot infūziju šķīdums satur apmēram 2,6 mg/ml natalizumaba.

Citas sastāvdaļas ir:

nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts

nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts

nātrija hlorīds (skatiet 2. punktu — TYSABRI satur nātriju)

polisorbāts 80 (E433)

ūdens injekcijām

TYSABRI ārējais izskats un iepakojums

TYSABRI ir dzidrs, bezkrāsains līdz viegli opalescējošs šķidrums.

Viens kartona iepakojums satur vienu stikla flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nīderlande

Ražotājs

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: +31 20 542 2000

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

Norge

Biogen Norway AS

Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH

Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL

Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

1. Pirms atšķaidīšanas un ievadīšanas apskatiet TYSABRI flakonu, lai konstatētu daļiņu klātbūtni. Ja šķīdumā tiek konstatētas sīkas daļiņas un/vai šķīdums flakonā nav bezkrāsains, dzidrs līdz viegli opalescējošs, šāds flakons nav lietojams.
2. Pagatavojot TYSABRI šķīdumu intravenozai (IV) infūzijai, ievērojiet aseptikas principus. Noņemiet flakona noņemamo vāciņu. Ievadiet flakonā šļirces adatu caur gumijas aizbāžņa centru un izvelciet 15 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
3. Pievienojiet 15 ml infūziju šķīduma koncentrāta 100 ml nātrija hlorīda injekciju šķīduma 9 mg/ml (0,9%). Uzmanīgi pagroziet TYSABRI šķīdumu, lai panāktu tā pilnīgu sajaukšanos. Nesakratiet.
4. TYSABRI nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

5. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet atšķaidītās zāles, lai konstatētu neizšķīdušo daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Nelietojiet, ja notikusi krāsas maiņa, vai arī saskatāms svešķermeņu piejaukums.
6. Atšķaidītās zāles jāizlieto iespējami ātri un 8 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Ja atšķaidītās zāles tiek uzglabātas 2°C – 8°C (nesasaldējiet), ļaujiet šķīdumam pirms infūzijas sasilt līdz istabas temperatūrai.
7. Atšķaidītais šķīdums ievadāms intravenozi 1 stundas laikā, ar ātrumu apmēram 2 ml/minūtē.
8. Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet intravenozo sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu.
9. Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
10. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.