

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tysabri 300 mg innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg af natalízúmabi.

Eftir þynningu (sjá kafla 6.6) inniheldur innrennslislausnin u.þ.b. 2,6 mg í hverjum ml af natalízúmabi.

Natalízúmab er raðbrigða mannaaðlagað and- α 4-integrín mótefni sem framleitt er í frumulínu úr músum með samruna DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 2,3 mmól (eða 52 mg) af natríum (sjá frekari upplýsingar í kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Litlaus, tær til örlítið ópalleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tysabri er ætlað til nota sem sjúkdómstemprandi einlyfjameðferð hjá fullorðnum einstaklingum í eftirfarandi sjúklingahópum með afar virka gerð af MS-sjúkdómi (multiple sclerosis) með köstum og bata á milli (RRMS):

- Sjúklingum með afar virkan sjúkdóm þrátt fyrir heila og fullnægjandi meðferðarlotu með að minnsta kosti einni sjúkdómstemprandi meðferð (disease modifying therapy (DMT)) (sjá upplýsingar um undantekningar og útskolunartímabil í kafla 4.4 og 5.1).
- eða
- Sjúklingum með alvarlegan MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli (RRMS) sem versnar hratt og markast af 2 eða fleiri köstum sem valda fötlun á einu ári, og með 1 eða fleiri meinsemdir sem hlaða upp gadólíníum við segulómun á höfði (MRI) eða marktæka aukningu á hleðslu meinsemdar á T2 samanborið við segulómun sem gerð er stuttu áður.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðilæknar sem reyndir eru í sjúkdómsgreiningu og meðferð taugasjúkdóma eiga að hefja og hafa stöðuga umsjón með meðferðinni á stað þar sem skjótt aðgengi er að segulómun (MRI).

Afhenda verður sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessu lyfi viðvörunarkort fyrir sjúklinga og upplýsa þá um hættur sem fylgja lyfinu (sjá einnig fylgiseðilinn). Eftir 2 ára meðferð skal endurupplýsa sjúklinga um hættur sem fylgja, einkum aukna hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-PML), og leiðbeina þeim og umönnunaraðilum þeirra um fyrstu einkenni PML-heilabólgu.

Hafa ber úrræði til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð tiltæk og aðgangur verður að vera að segulómun.

Sumir sjúklingar kunna að hafa fengið ónæmisbælandi lyf (t.d. mítoxantrón, cýklófosfamíð, azatíoprín). Þessi lyf geta valdið langvarandi ónæmisbælingu, jafnvel eftir að skammtagjöf er hætt. Þess vegna verður læknir að útiloka að ónæmisbæling sé fyrir hendi hjá slíkum sjúklingum áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Tysabri 300 mg er gefið með innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti.

Endurskoða verður vandlega hvort halda skuli meðferð áfram hjá sjúklingum sem sýna engin merki um ávinning af meðferð að 6 mánuðum liðnum.

Upplýsingar um öryggi og verkun natalízúmabs eftir 2 ár fengust úr tvíblindum samanburðarrannsóknnum. Eftir 2 ár ber einungis að íhuga áframhaldandi meðferð eftir endurmat á hugsanlegum ávinningi og áhættu. Fræða skal sjúklinga á ný um áhættuþætti sem tengjast PML-heilabólgu, t.d. tímallengd meðferðar, notkun á ónæmisbælandi lyfjum áður en byrjað er að nota lyfið og mótefni í blóði gegn John Cunningham veiru (JC-veiru) (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf hafin aftur

Verkun lyfjagjafar sem hafin er aftur eftir hlé hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 um öryggi).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með notkun þessa lyfs fyrir sjúklinga eldri en 65 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um það þýði.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif skertar nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Brotthvarfsferli og niðurstöður úr rannsóknnum á lyfjahvörfum hjá mismunandi þýði benda til þess að ekki sé þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun þessa lyfs hjá börnum og unglíngum að 18 ára aldri. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1.

Lyfjagjöf

Lyfið er til notkunar í bláæð.

Sjá leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir gjöf (í kafla 6.6).

Eftir þynningu (sjá kafla 6.6) ber að gefa innrennslislyfið á u.þ.b. 1 klst. og fylgjast ber með sjúklingum meðan á innrennsli stendur og í 1 klst. eftir að því lýkur í leit að einkennum um ofnæmisviðbrögð.

Eftir fyrstu 12 skammta af Tysabri í bláæð skal halda áfram að fylgjast með sjúklingum meðan á innrennslinu stendur. Ef sjúklingar hafa ekki fengið nein viðbrögð tengd innrennslinu má stytta eftirlitstímann eftir skammtagjöf eða sleppa honum samkvæmt klínísku mati.

Fylgjast skal með sjúklingum sem hefja natalízúmab meðferð á ný eftir meðferðarhlé ≥ 6 mánuði meðan á innrennslinu stendur og í 1 klst. eftir að innrennslinu lýkur með tilliti til teikna og einkenna um ofnæmisviðbrögð fyrstu 12 innrennslin í bláæð eftir að meðferð er hafin á ný.

Ekki má gefa Tysabri 300 mg innrennslisþykki, lausn sem stakan (bolus) stungulyfsskammt.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (Progressive multifocal leukoencephalopathy – PML).

Sjúklingar í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar, þ.m.t. sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi (þ.m.t. þeir sem er verið að meðhöndla með ónæmisbælandi lyfjum eða þeir sem eru með veiklað ónæmiskerfi vegna fyrri meðferða, sjá kafla 4.4 og 4.8).

Samhliða meðferð með öðrum sjúkdómstemplandi meðferðum.

Virkur illkynja vöxtur sem vitað er um, nema hjá sjúklingum með grunnfrumkrabbamein í húð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML-heilabólga)

Notkun þessa lyfs hefur haft í för með sér aukna hættu á PML-heilabólgu, tækifærissýkingu af völdum JC-veiru, sem getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar. Vegna þessarar auknu hættu á PML-heilabólgu skulu sérfræðilæknirinn og sjúklingurinn endurmeta í hverju tilviki fyrir sig ávinning og áhættu af meðferðinni; hafa skal eftirlit með sjúklingum með reglulegu millibili á meðan á meðferðinni stendur og upplýsa skal þá og umönnunaraðila þeirra um fyrstu einkenni PML-heilabólgu. JC-veira veldur einnig korntaugafrumukvilla JC-veiru (granule cell neuronopathy, GCN), sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem hafa hlotið meðferð með þessu lyfi. Einkenni GCN-kvilla JC-veiru eru svipuð einkennum PML-heilabólgu (t.d. hnykilsheilkenni (cerebellar syndrome)).

Eftirtaldir áhættuþættir tengjast aukinni hættu á PML-heilabólgu:

- And-JCV mótEfni í blóði sjúklings.
- Tímalengd meðferðar, einkum ef hún varir lengur en 2 ár. Eftir 2 ár skal upplýsa alla sjúklinga aftur um áhættu á PML-heilabólgu við meðferð með lyfinu.
- Notkun á ónæmisbælandi lyfjum áður en byrjað er að nota lyfið.

Sjúklingar sem mælast jákvæðir fyrir mótEfni gegn JC-veiru eru í aukinni hættu á að fá PML-heilabólgu samanborið við sjúklinga sem mælast neikvæðir fyrir mótEfni gegn JC-veiru. Sjúklingar með alla þrjá áhættuþættina fyrir PML-heilabólgu (þ.e. eru jákvæðir fyrir and-JCV mótEfni og hafa fengið meðferð með þessu lyfi lengur en 2 ár og hafa áður fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum) eru í marktækt meiri hættu á að fá PML-heilabólgu.

Hjá sjúklingum sem fá natalízúmab og eru með mótEfni gegn JC-veiru og hafa ekki áður notað ónæmisbælandi lyf er samband á milli mótEfnaSVörunar við JC-veiru og hættu á PML-heilabólgu.

Hjá sjúklingum sem eru með mótefni gegn JC-veiru hefur verið sett fram tilgáta um að skömmtun Tysabri með lengri skammtahléum (skammtahlé að meðaltali um 6 vikur) hafi í för með sér minni hættu á PML-heilabólgu en samþykkt skömmtun. Ef skömmtun með lengri skammtahléum er notuð skal gæta varúðar þar sem áhrif lengri skammtahléa hafa ekki verið metin og er jafnvægið milli áhættu og ávinnings sem tengist slíkri skömmtun ekki þekkt (sjá kafla 5.1). Frekari upplýsingar eru í Upplýsingum fyrir lækna og leiðbeiningum um meðferð.

Sjúklingar sem taldir eru vera í mikilli áhættu skulu einungis halda áfram í þessari meðferð ef ávinningur vegur þyngra en áhættan. Við mat á hættu á PML-heilabólgu hjá ýmsum undirhópum sjúklinga, sjá Upplýsingar fyrir lækna og leiðbeiningar um meðferð.

Mæling mótefna gegn JC-veiru

Mæling á mótefni gegn JC-veiru veitir stuðningsupplýsingar til að skipta sjúklingum sem fá meðferð með þessu lyfi í áhættuhópa. Ráðlagt er að mæla mótefni gegn JC-veiru í sermi áður en meðferðin hefst eða hjá sjúklingum sem fá lyfið og eru með óþekkta mótefnastöðu. Sjúklingar sem mælast neikvæðir fyrir mótefni gegn JC-veiru geta engu að síður átt á hættu að fá PML-heilabólgu, svo sem vegna nýrrar JC-veirusýkingar, breytilegrar mótefnastöðu eða rangrar neikvæðrar niðurstöðu prófunar. Ráðlagt er að endurtaka mótefnamælingu hjá sjúklingum sem eru neikvæðir fyrir JC-veiru á 6 mánaða fresti. Ráðlagt er að endurtaka mótefnamælingu hjá sjúklingum með litla mótefnasvörun og enga sögu um notkun ónæmisbælandi lyfja á 6 mánaða fresti þar til þeir hafa undirgengist meðferð í 2 ár.

Ekki skal nota and-JCV mótefnapróf (ELISA) til greiningar á PML-heilabólgu.

Blóðvökvataka/plasmaskipti (PLEX) eða gjöf á immúnóglóbúlíni í bláæð (IVIg) getur haft marktæk áhrif á túlkun mælinga á mótefnum gegn JC-veirum í sermi. Hvorki skal mæla mótefni gegn JC-veiru hjá sjúklingum innan 2 vikna frá blóðvökvatöku vegna þess að mótefni hafa þá verið fjarlægð úr sermi né innan 6 mánaða frá gjöf á immúnóglóbúlíni í bláæð (þ.e. 6 mánuðir = 5x helmingunartími immúnóglóbúlína).

Frekari upplýsingar um mælingu á mótefnum gegn JC-veiru eru í Upplýsingum fyrir lækna og Leiðbeiningum um meðferð.

Skimun eftir PML-heilabólgu með segulómun

Áður en hafin er meðferð með þessu lyfi þarf nýleg (venjulega innan 3 mánaða gömul) segulómunargreining (MRI) að liggja fyrir til hliðsjónar og endurtaka skal hana a.m.k. á ársfresti. Íhuga skal tíðari segulómun (t.d. á 3 til 6 mánaða fresti) með styttri aðferðalýsingu fyrir sjúklinga með mikla hættu á PML-heilabólgu. Þar á meðal:

- Sjúklinga sem hafa alla þrjá áhættuþættina fyrir PML-heilabólgu (þ.e. hafa mótefni gegn JC-veiru **og** hafa fengið meðferð með þessu lyfi í meira en 2 ár **og** hafa áður fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum),

eða

- Sjúklinga með mikla mótefnasvörun gegn JC-veiru sem hafa fengið meðferð með þessu lyfi í meira en 2 ár og hafa ekki áður fengið ónæmisbælandi lyf.

Núverandi upplýsingar benda til þess að hætta á PML-heilabólgu sé lítil við gildi sem er jafnt eða minna en 0,9 og aukist verulega við gildi yfir 1,5 hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með þessu lyfi í meira en 2 ár (sjá nánari upplýsingar í Upplýsingum fyrir lækna og Leiðbeiningum um meðferð).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta verkun og öryggi natalízúmabs þegar sjúklingar skipta úr sjúkdómstemprandi meðferðum með ónæmisbælandi áhrifum. Ekki er vitað hvort sjúklingar sem skipta úr þessum meðferðum yfir í þessa meðferð séu í aukinni hættu á að fá PML-heilabólgu, því skal fylgjast oftast með þessum sjúklingum (þ.e. á sama hátt og sjúklingum sem skipta úr ónæmisbælandi lyfjum yfir í natalízúmab).

Hafa skal PML-heilabólgu í huga við mismunargreiningu hjá MS-sjúklingum sem nota Tysabri og sýna taugafræðileg einkenni og/eða nýjar meinsemdir í heila samkvæmt segulómun. Tilkynt hefur verið um tilfelli af einkennalausri PML-heilabólgu samkvæmt segulómun og DNA JV-veiru í heila- og mænuvökva.

Læknar skulu leita frekari upplýsinga um meðhöndlun áhættu á PML-heilabólgu fyrir sjúklinga sem fá meðferð með natalízúmabi í Upplýsingar fyrir lækna og leiðbeiningar um meðferð.

Ef grunur leikur á PML-heilabólgu eða GCN-kvilla JC-veiru skal fresta frekari skammtagjöf þar til PML-heilabólga hefur verið útilokuð

Sérfræðilækni ber að meta sjúklinginn til að ákvarða hvort einkennin bendi til starfstruflunar í taugakerfi, og ef svo er hvort einkennin séu dæmigerð fyrir MS eða bendi hugsanlega til PML-heilabólgu eða GCN-kvilla JC-veiru. Ef á því leikur einhver vafi, ber að íhuga frekara mat, þ.m.t. segulómun og þá helst með notkun skuggaefnis (sem borin er saman við niðurstöður úr segulómun fyrir meðferð (grunnildi)), heila- og mænuvökvapróf til að leita að DNA úr JC-veirum og endurtekið taugafræðilegt mat, eins og lýst er í upplýsingum og meðferðarleiðbeiningum fyrir lækna (sjá Uppfræðsla og leiðsögn). Þegar læknirinn hefur útilokað PML-heilabólgu og/eða GCN-kvilla JC-veiru (ef nauðsyn krefur, með því að endurtaka klínískar rannsóknir, myndgreiningu og/eða rannsóknarstofupróf, ef klínískur grunur er enn til staðar) má hefja skammtagjöf á ný.

Læknirinn þarf að vera sérstaklega á varðbergi gagnvart þeim einkennum PML-heilabólgu eða GCN-kvilla JC-veiru sem sjúklingurinn verður hugsanlega ekki var við (t.d. skilvitleg, geðræn einkenni eða hnykilsheilkenni). Einnig ber að ráðleggja sjúklingum að upplýsa maka sinn eða umönnunaraðila um meðferðina, þar sem þeir kunna að taka eftir einkennum sem sjúklingur verður ekki var við sjálfur.

Tilkynt hefur verið um PML-heilabólgu eftir að meðferð með þessu lyfi hefur verið hætt hjá sjúklingum sem höfðu engin einkenni sem bentu til PML-heilabólgu þegar meðferðinni var hætt. Bæði sjúklingum og læknum ber að halda eftirliti áfram samkvæmt sömu aðferðalýsingu og vera á varðbergi gagnvart öllum nýjum teiknum eða einkennum sem gætu bent til PML-heilabólgu í u.þ.b. 6 mánuði eftir að meðferð með Tysabri er hætt.

Fái sjúklingur PML-heilabólgu verður að hætta skammtagjöf með natalízúmabi til frambúðar.

Eftir enduruppbyggingu á ónæmiskerfinu hjá PML-sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi hefur náðst að bæta útkomuna.

Samkvæmt afturskyggnri greiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með natalízúmabi eftir að lyfið var samþykkt sást enginn munur á tveggja ára lifun eftir greiningu PML-heilabólgu hjá sjúklingum sem gengust undir PLEX og hjá sjúklingum sem ekki gengust undir PLEX. Nánari upplýsingar um meðferð PML-heilabólgu má finna í Upplýsingum fyrir lækna og leiðbeiningum um meðferð.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML-heilabólga) og ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – IRIS)

IRIS-heilkenni kemur fram hjá nánast öllum sjúklingum með PML-heilabólgu sem fá meðferð með þessu lyfi, eftir að hætt er að nota lyfið eða það er fjarlægð. IRIS-heilkennið er talið stafa af endurvaktri ónæmisstarfsemi hjá sjúklingum með PML-heilabólgu og getur leitt til alvarlegra fylgikvilla í taugakerfi og getur verið banvænt. Fylgjast skal með myndun IRIS-heilkennis og veita viðeigandi meðferð við tilheyrandi bólgu á meðan á bata PML-heilabólgu stendur (sjá Upplýsingar fyrir lækna og leiðbeiningar um meðferð fyrir frekari upplýsingar).

Sýkingar, þar á meðal aðrar tækifærissýkingar

Tilkynt hefur verið um aðrar tækifærissýkingar við notkun þessa lyfs, einkum hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm (svæðisgarnabólgu) sem voru með veiklað ónæmiskerfi eða með umtalsverða

sjúkdóma samhliða, en hins vegar er enn ekki unnt að útiloka aukna hættu á öðrum tækifærissýkingum þegar lyfið er notað fyrir sjúklinga sem ekki eru haldnir slíkum sjúkdómum samhliða. Tækifærissýkingar greindust einnig hjá MS-sjúklingum sem fengu meðferð með þessu lyfi sem einlyfjameðferð (sjá kafla 4.8).

Þessi meðferð eykur hættu á heilabólgu og heilahimnubólgu af völdum áblásturssóttar (*herpes simplex*) og hlaupabólu-ristilveira (*varicella zoster*). Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg, lífshættuleg og í sumum tilfellum banvæn tilfelli hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem fengu meðferðina (sjá kafla 4.8). Ef herpesheilabólga eða heilahimnubólga kemur fram skal hætta notkun lyfsins og hefja viðeigandi meðferð við herpesheilabólgu eða heilahimnubólgu.

Bráð sjónubólga með drepi er mjög sjaldgæf svæsin veirusýking í sjónu sem veirur af ætt herpesveira (t.d. hlaupabólu-ristilveirur (*varicella zoster*)) valda. Bráð sjónubólga með drepi hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið þetta lyf og getur hugsanlega valdið blindu. Sjúklingar sem finna fyrir einkennum í augum, svo sem minnkaðri sjónskerpu, roða og verkjum í augum, skulu sendir í augnskoðun þar sem athugað er hvort þeir séu með bráða sjónubólgu með drepi. Hjá þeim sjúklingum sem greinast með bráða sjónubólgu með drepi skal íhuga að hætta meðferð með þessu lyfi.

Læknar sem ávísa lyfinu þurfa að vita um möguleikann á að aðrar tækifærissýkingar geti komið fram við meðferðina og ber að hafa þær í huga við mismunargreiningu á sýkingum sem fram koma hjá sjúklingum sem fá meðferð með natalízúmabi. Ef grunur leikur á tækifærissýkingu ber að fresta skammtagjöf þar til unnt er að útiloka slíkar sýkingar með frekara mati.

Ef sjúklingur sem verið er að gefa þetta lyf fær tækifærissýkingu verður að hætta skammtagjöf af lyfinu til frambúðar.

Uppfræðsla og leiðsögn

Allir læknar sem hyggjast ávísa lyfinu verða að gæta þess að kunna góð skil á upplýsingum og meðferðarleiðbeiningum fyrir lækna.

Læknum er skylt að ræða gagnsemi og áhættu af meðferð með natalízúmabi við sjúklinginn og láta honum í té viðvörunarkortið fyrir sjúklinga. Gefa verður sjúklingum fyrirmæli um að upplýsa lækinn um sýkingu af hvaða tagi sem er ef þeir eru á meðferð með þessu lyfi.

Læknar eiga að upplýsa sjúklinga um mikilvægi þess að ekki sé gert hlé á skammtagjöf, einkum á upphafsmánuðum meðferðar (sjá ofnæmi).

Ofnæmi

Þetta lyf hefur haft í för með sér ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. alvarleg altæk viðbrögð (sjá kafla 4.8). Þessi viðbrögð komu venjulega fram meðan á innrennsli stóð eða allt að 1 klst. eftir að því lauk. Hættan á ofnæmi var mest í fyrstu innrennislótunum og hjá sjúklingum sem byrjuðu aftur á meðferð eftir að hafa gert hlé (í þrjá mánuði eða meira) stuttu eftir að meðferð hófst (eftir eitt eða tvö innrennsli). Þó ber að hafa hættuna á ofnæmisviðbrögðum í huga við sérhvert innrennsli sem gefið er.

Fylgjast ber með sjúklingum meðan á innrennsli stendur og í 1 klst. eftir að því lýkur (sjá kafla 4.8). Hafa ber úrræði til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð tiltæk.

Hætta skal notkun þessa lyfs og hefja viðeigandi meðferð við fyrstu einkennum eða merki um ofnæmi.

Hætta verður meðferð með natalízúmabi til frambúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmisviðbrögð.

Samhliða meðferð með ónæmisbælandi lyfjum

Öryggi og verkun þessa lyfs samhliða öðrum ónæmisbælandi og æxlishefjandi meðferðum hafa ekki fyllilega verið staðfest. Samhliða notkun lyfja af því tagi með þessu lyfi getur aukið hættuna á sýkingum, þ.m.t. tækifærissýkingum, og er því frábending (sjá kafla 4.3).

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi hafði stutt lota af barksterum, sem samhliða meðferð við köstum, ekki í för með sér aukna sýkingatíðni. Nota má stuttar lotur af barksterum samhliða þessu lyfi.

Fyrri meðferð með ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum

Sjúklingar sem áður hafa fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum eru í aukinni hættu á að fá PML-heilabólgu. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta verkun og öryggi lyfsins þegar sjúklingar skipta úr sjúkdómstemprandi meðferðum með ónæmisbælandi áhrifum. Ekki er vitað hvort sjúklingar sem skipta úr þessum meðferðum yfir í þetta lyf séu í aukinni hættu á að fá PML-heilabólgu, því skal fylgjast oftast með þessum sjúklingum (þ.e. á sama hátt og sjúklingum sem skipta úr ónæmisbælandi lyfjum yfir í þetta lyf, sjá Skimun eftir PML-heilabólgu með segulómun).

Hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ónæmisbælandi lyf ber að gæta þess að láta nægilegan tíma líða til þess að starfsemi ónæmiskerfisins geti færst í rétt horf. Læknar verða að meta sérhvert tilvik til að ákvarða hvort merki séu um veiklað ónæmiskerfi áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.3).

Þegar sjúklingar skipta úr annarri sjúkdómstemprandi meðferð yfir í þetta lyf, ber að huga að helmingunartíma og verkunarmáta hinnar meðferðarinnar til að forðast samverkandi ónæmisbælandi áhrif og draga samhliða úr hættu á endurvirkjun sjúkdóms. Mælt er með heildartalningu blóðkorna (CBC, þar á meðal eitilfrumna) áður en hafin er meðferð til að tryggja að ónæmisbælandi áhrif fyrri meðferðar (þ.e.a.s. frumufæð) hafi gengið til baka.

Sjúklingar mega skipta beint úr beta-interferóni eða glatíramerasetati yfir í natalízúmab að því tilskildu að engin merki séu um aukaverkanir sem skipta máli og tengjast meðferðinni, t.d. daufkyrningafæð og eitilfrumnafæð.

Þegar skipt er úr dímetýl fúmarati, þarf útskolunartímabilið að vera nægilega langt til þess að eitilfrumnafjöldinn geti færst í rétt horf áður en meðferð er hafin.

Eftir að hætt er að nota fingólímód, verður stigvaxandi fjölgun eitilfrumna þar til fjöldinn verður innan eðlilegra marka á 1 til 2 mánuðum eftir að meðferð er stöðvuð. Útskolunartímabilið þarf að vera nægilega langt til þess að eitilfrumnafjöldinn geti færst í rétt horf áður en meðferð er hafin.

Teriflúnómíð skilst hægt úr plasma. Ef ekki er um að ræða hraðað brotthvarfsferli, getur úthreinsun teriflúnómíðs úr plasma tekið allt frá nokkrum mánuðum upp í 2 ár. Mælt er með hröðuðu brotthvarfsferli eins og það er skilgreint í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir teriflúnómíð en að öðrum kosti ætti útskolunartímabilið ekki að vera styttra en 3,5 mánuðir. Gæta skal varúðar hvað varðar hugsanleg samhliða ónæmisbælandi áhrif þegar sjúklingar skipta úr teriflúnómíði yfir í þetta lyf.

Alemtúzúmab hefur mikil langvarandi ónæmisbælandi áhrif. Þar sem raunveruleg lengd þessara áhrifa er óþekkt, er ekki mælt með að hefja meðferð með þessu lyfi í kjölfar meðferðar með alemtúzúmabi nema ávinningurinn vegi greinilega þyngra en áhættan fyrir hvern einstakan sjúkling.

Ónæmingargeta

Versnun á sjúkdómnum eða innrennslistengd viðbrögð geta bent til þess að mótEfni séu að myndast gegn natalízúmabi. Í þeim tilfellum ber að mæla hvort mótEfni eru fyrir hendi og ef svörun er enn jákvæð í staðfestingarprófi eftir a.m.k. 6 vikur skal hætta meðferð, þar sem viðvarandi mótEfni tengjast verulega minnkaðri verkun þessa lyfs og aukinni tíðni ofnæmisviðbragða (sjá kafla 4.8).

Þar sem sjúklingar sem hafa fengið skammvinna upphafsmeðferð með þessu lyfi og svo tekið langt hlé frá meðferð eru í meiri hættu á að mynda mótefni gegn natalízúmabi og/eða fá ofnæmi þegar skömmtun er hafin aftur, skal mæla hvort mótefni eru til staðar og reynist svörun jákvæð í staðfestingarprófi eftir a.m.k. 6 vikur skal ekki veita sjúklingnum frekari meðferð með natalízúmabi (sjá kafla 5.1).

Aukaverkanir í lifur

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar lifrarskemmdir eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8). Þessar lifrarskemmdir geta komið fram hvenær sem er á meðferðartíma, jafnvel eftir fyrsta skammt. Í sumum tilfellum kom aukaverkunin aftur fram þegar meðferð var hafin að nýju. Lifrarpróf hjá sumum sjúklingum með sögu um óeðlileg lifrarpróf hafa versnað á meðan á meðferð stóð. Fylgjast ætti með lifrarstarfsemi eins og við á hjá sjúklingum og þeim bent á að hafa samband við lækinn komi fram einkenni á borð við gulu og uppköst, sem benda til lifrarskemmda. Komi fram verulegar lifrarskemmdir skal hætta notkun þessa lyfs.

Blóðflagnafæð

Tilkynnt hefur verið um blóðflagnafæð, þ.m.t. sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpura (immune thrombocytopenic purpura (ITP)) með notkun natalízúmabs. Seinkun á meðferð við blóðflagnafæð getur leitt til alvarlegra og lífshættulegra afleiðinga. Leiðbeina skal sjúklingum um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þeir finna fyrir einkennum óvenjulegra eða langvarandi blæðinga, depilblæðinga eða sjálfsprottins mars. Ef blóðflagnafæð greinist skal íhuga að hætta notkun TYSABRI.

Meðferð hætt

Ef ákvörðun er tekin um að hætta meðferð með natalízúmabi þarf lækinn að gera sér grein fyrir að natalízúmab er um kyrrt í blóðinu og hefur lyfhrif (t.d. aukinn eitilfrumufjöldi) í u.þ.b. 12 vikur eftir síðasta skammt. Sé önnur meðferð hafin á þessu tímabili verður um samhliða útsetningu fyrir natalízúmabi að ræða. Hvað varðar lyf á borð við interferón og glatframerasetat hafði samhliða útsetning af þessari tímalengd ekki í för með sér öryggishættu í klínískum prófunum. Engin gögn liggja fyrir um MS-sjúklinga hvað varðar samhliða útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjum. Notkun á slíkum lyfjum stuttu eftir að hætt er að nota natalízúmab getur leitt til viðbættra ónæmisbælandi áhrifa. Huga ber vandlega að þessu í hverju tilviki fyrir sig og við hæfi getur verið að gefa natalízúmabi tíma til að skolast út. Stuttar lotur af sterum sem notaðir eru til að meðhöndla köst höfðu ekki í för með sér auknar sýkingar í klínískum prófunum.

Natríuminnihald

Fyrir þynningu inniheldur lyfið 52 mg af natríum í hverju hettuglasi af lyfinu sem jafngildir 2,6% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki má nota natalízúmab með öðrum sjúkdómstemplandi meðferðum (sjá kafla 4.3).

Ónæmisáðgerðir

Í slembiraðaðri, opinni rannsókn á 60 sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum var ekki marktækur munur á vessabundnu ónæmissvari við þekktum mótefnavaka (stífkrampatoxóíð) og vessabundið ónæmissvar við nýjum mótefnavaka (KLH-próteini, keyhole limpet haemocyanin) reyndist einungis örlítið hægara og minna hjá sjúklingum sem höfðu hlotið 6 mánaða meðferð með þessu lyfi samanborið við ómeðhöndlaðan samanburðarhóp. Lifandi bóluefni hafa ekki verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ef kona verður þunguð á meðan hún notar þetta lyf ber að íhuga að hætta notkun þess. Við mat á ávinningi og áhættu við notkun þessa lyfs á meðgöngu ber að hafa hliðsjón af klínísku ástandi sjúklingsins og hugsanlegri endurkomu sjúkdómsins ef notkun lyfsins er hætt.

Meðganga

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Gögn úr klínískum rannsóknum, framskyggni þunganaskrá, tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins og birtum vísindagreinum benda ekki til þess að útsetning fyrir natalízúmabi hafi áhrif á þunganir.

Í framskyggna þunganaskrá um sjúklinga sem fengu Tysabri voru skráðar 355 þunganir þar sem vitað var um afdrif. Lífandi fædd börn voru 316 og var tilkynnt um fæðingargalla hjá 29 þeirra. Sextán af þessum 29 voru flokkaðir sem meiri háttar fæðingargallar. Tíðni fæðingargalla er í samræmi við tíðni fæðingargalla í öðrum þunganaskráum yfir sjúklinga með MS. Engar vísbendingar eru um sérstakt mynstur fæðingargalla við notkun þessa lyfs.

Engar fullnægjandi rannsóknir á natalízúmabi með viðunandi samanburði hafa farið fram hjá konum á meðgöngu.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um blóðflagnafæð hjá börnum mæðra sem voru útsettar fyrir natalízúmabi á meðgöngu. Mælt er með því að haft sé eftirlit með fjölda blóðflagna hjá nýburum mæðra sem hafa fengið natalízúmab á meðgöngu.

Þetta lyf má eingöngu nota á meðgöngu ef það er klárlega nauðsynlegt. Verði kona þunguð meðan hún notar natalízúmab, skal íhuga að hætta notkun natalízúmabs.

Brjóstagjöf

Natalízúmab skilst út í brjóstamjólk. Áhrif natalízúmabs á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með natalízúmabi stendur.

Frjósemi

Minnkun á frjósemi kom fram í einni rannsókn á kvenkyns naggrísnum við stærri skammta en notaðir eru fyrir menn; natalízúmab hafði ekki áhrif á frjósemi karldýra. Talið er ólíklegt að natalízúmab hafi áhrif á frjósemi hjá mönnum eftir að notaður er ráðlagður hámarksskammtur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tysabri hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur komið fyrir í kjölfar gjafar natalízúmabs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í prófunum með samanburði við lyfleysu á 1.617 MS-sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með natalízúmabi í allt að 2 ár (lyfleysa: 1.135) komu fram aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta þyrfti meðferð hjá 5,8% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með natalízúmabi (lyfleysa: 4,8%). Þau 2 ár sem rannsóknin stóð yfir tilkynntu 43,5% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með natalízúmabi um aukaverkanir af lyfinu (lyfleysa: 39,6%).

Í klínískum rannsóknum með 6.786 sjúklingum sem fengu natalízúmab (innrennsli í bláæð og gjöf undir húð) voru algengustu aukaverkanirnar sem tengdust gjöf natalízúmabs; höfuðverkur (32%), nefkoksbólga (27%), þreyta (23%), þvagfærasýking (16%), ógleði (15%), liðverkir (14%) og sundl (11%).

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, rannsóknum eftir markaðssetningu og í aukaverkanatilkynningum eru settar fram í töflu 1 hér fyrir neðan. Innan flokka eftir líffærum eru aukaverkanir skráðar undir eftirfarandi fyrirögnum: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoksbólga Þvagfærasýking	Herpessýking	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))	Augnristill	Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru Taugakvilli í korntaugafrumum af völdum JC-veiru Sjónukvilli með drepi af völdum herpesveiru
Ónæmiskerfi		Ofnæmi	Bráðafnæmisviðbrögð Ónæmisendurvirkjunar-heilkenni		
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Rauðkyrningager	Rauðalosblóðleysi. Kirnd rauð blóðkorn	
Lifur og gall				Gallrauðadreyri	Lifrarskemmdir
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun lifrarensíma Mótefni gegn lyfinu til staðar			
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð				
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði			
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst			
Almennar	Þreyta	Sóttthiti	Bjúgur í andliti		

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		Kuldahrollur Viðbrögð á innrennslisstað Viðbrögð á stungustað			
<i>Húð og undirhúð</i>		Kláði Útbrot Ofsakláði		Ofsabjúgur	
<i>Æðar</i>		Andlitsroði			
<i>Taugakerfi</i>	Sundl Höfuðverkur				
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	Liðverkir				

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennslistengd viðbrögð (IRR)

Í 2 ára klínískum samanburðarprófunum á MS-sjúklingum var innrennslistengd aukaverkun skilgreind sem aukaverkun sem kemur fram meðan á innrennsli stendur eða innan einnar klst. frá því að innrennsli lýkur. Slík viðbrögð komu fram hjá 23,1% MS-sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með natalízúmabi (lyfleysa: 18,7%). Meðal aukaverkana sem algengara var að tilkynnt væri um við notkun natalízúmabs en lyfleysu voru sundl, velgja, ofsakláði og kuldahrollur.

Ofnæmisviðbrögð

Í 2ja ára klínískum samanburðarprófunum á MS-sjúklingum komu ofnæmisviðbrögð fram hjá allt að 4% sjúklinga. Bráðaofnæmis-/ofnæmislík viðbrögð komu fram hjá minna en 1% sjúklinga sem fengu þetta lyf. Ofnæmisviðbrögð komu venjulega fram meðan á innrennsli stóð eða innan 1 klst. tímabils eftir að innrennsli lauk (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð sem haft hafa í för með sér eitt eða fleiri af eftirfarandi tengdum einkennum: lágþrýsting, háþrýsting, brjóstverki, óþægindi fyrir brjósti, mæði, ofnæmisbjúg, til viðbótar við hefðbundnari einkenni á borð við útbrot og ofsakláða.

Ónæmingargeta

Hjá 10% sjúklinga greindust mótefni gegn natalízúmabi í 2 ára klínískum samanburðarprófunum á MS-sjúklingum. Þrálát mótefni gegn natalízúmabi (eitt jákvætt próf sem unnt var að endurtaka með sömu niðurstöðu minnst 6 vikum síðar) mynduðust hjá u.þ.b. 6% sjúklinga. Mótefni fundust einungis við eitt tækifæri hjá 4% sjúklinga til viðbótar. Þrálát mótefni höfðu í för með sér talsverða minnkun á árangri af meðferð með natalízúmabi og aukna tíðni ofnæmisviðbragða. Aukaleg innrennslistengd viðbrögð í tengslum við þrálát mótefni voru m.a. kuldahrollur, velgja, uppköst og andlitsroði (sjá kafla 4.4).

Ef grunur leikur á, eftir u.þ.b. 6 mánaða meðferð, að fyrir hendi séu þrálát mótefni, annaðhvort vegna minnkaðrar verkunar eða vegna þess að fram komi innrennslistengd viðbrögð, er unnt að finna þau og staðfesta með síðara prófi, 6 vikum eftir fyrsta jákvæða prófið. Þar sem verkun kann að minnka eða tíðni ofnæmis eða innrennslistengdra viðbragða að aukast hjá sjúklingi með þrálát mótefni ber að hætta meðferð hjá sjúklingum sem mynda þrálát mótefni.

Sýkingar, þ.m.t. ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML-heilabólga) og tækifærissýkingar

Í 2 ára klínískum samanburðarprófunum á MS-sjúklingum var sýkingahlutfall u.þ.b. 1,5 á hvert sjúklingsár bæði hjá sjúklingum sem fengu natalízúmab (í bláæð) og þeim sem fengu lyfleysu. Eðli sýkinganna var almennt svipað hjá sjúklingum sem fengu natalízúmab og þeim sem fengu lyfleysu.

Tilkynnt var um tilvik um niðurgang af völdum *cryptosporidium* í klínískum prófunum á MS-sjúklingum. Í öðrum klínískum prófunum hefur verið greint frá tilvikum um aukalegar tækifærissýkingar, sem sumar hverjar voru banvænar. Meirihluti sjúklinga gerði ekki hlé á meðferð með natalízumabi meðan sýkingar voru til staðar og bati náðist með viðeigandi meðferð.

Í klínískum rannsóknum reyndust herpes sýkingar (Varicella-Zoster veira, Herpes-simplex veira) örlítið tíðari hjá sjúklingum sem fengu natalízumab en þeim sem fengu lyfleysu. Eftir markaðssetningu hafa komið fram alvarleg, lífshættuleg og í sumum tilfellum banvæn tilfelli heilabólgu og heilahimnubólgu af völdum áblásturssóttar og hlaupabólu-ristilveira hjá MS-sjúklingum sem fengu natalízumab. Lengd meðferðar með natalízumabi fyrir upphaf sjúkdóms var allt frá nokkrum mánuðum til nokkurra ára (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa sést mjög sjaldgæf tilvik um bráða sjónubólgu með drepri hjá sjúklingum sem fá þetta lyf. Sum tilvik urðu hjá sjúklingum með herpessýkingar í miðtaugakerfi (t.d. herpesheilahimnubólgu og heilabólgu). Alvarleg tilvik bráðrar sjónubólgu með drepri, í öðru eða báðum augum, leiddu til blindu hjá sumum sjúklingum. Meðferðin sem var veitt í þessum tilvikum var veirumeðferð og í sumum tilvikum aðgerð (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um tilvik um PML-heilabólgu úr klínískum rannsóknum, áhorfsrannsóknum eftir markaðssetningu og aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu. PML-heilabólga leiðir venjulega til alvarlegrar fötlunar eða andláts (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið tilkynnt um tilfelli GCN-kvilla JC-veiru við notkun Tysabri eftir markaðssetningu lyfsins. Einkenni GCN-kvilla JC-veiru eru svipuð og einkenni PML-heilabólgu.

Aukaverkanir í lifur

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar lifrarskemmdir, hækkuð lifrarensím, gallrauðadreyra eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Blóðleysi og blóðlýsublóðleysi

Í áhorfsrannsóknum eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um mjög sjaldgæf, alvarleg tilfelli af blóðleysi og blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með þessu lyfi.

Illkynja sjúkdómar

Ekki kom fram neinn mismunur á nýgengishlutfalli eða eðli illkynja æxla milli sjúklinga sem fengu natalízumab og þeirra sem fengu lyfleysu á 2 ára meðferðartímabili. Hins vegar þarf að fylgjast með sjúklingum í lengri meðferðartíma áður en unnt er að útiloka áhrif natalízumabs á illkynja vöxt (sjá kafla 4.3).

Áhrif á rannsóknastofupróf

Í tveggja ára klínískum samanburðarrannsóknum á MS-sjúklingum hafði meðferð með natalízumabi í för með sér aukningu á eitilfrumum, einkjörnungum, rauðkyrningum, blákyrningum og kyrndum rauðkornum í blóðrásinni. Ekki sást hækkanir á daufkyrningum. Aukningar frá grunnildi á eitilfrumum, einkjörnungum, rauðkyrningum og blákyrningum voru á bilinu frá 35% til 140% í tilvikum einstakra frumugerða en frumufjöldinn að meðaltali hélst innan eðlilegra marka við gjöf í bláæð. Meðan á meðferð stóð með lyfinu í lyfjaformi til gjafar í bláæð sást smávægileg minnkun á hemóglóbíni (meðalminnkun 0,6 g/dl), blóðkornaskilum (meðalminnkun 2%) og fjölda rauðra blóðkorna (meðalminnkun $0,1 \times 10^6/l$). Allar breytingar á blóðbreytum færðust í sömu gildi og fyrir meðferð, venjulega innan 16 vikna frá síðasta skammtinum af lyfinu, og breytingarnar höfðu ekki í för með sér klínísk einkenni. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið tilkynnt um rauðkyrningager (rauðkyrningar $> 1.500/mm^3$) án klínískra einkenna. Í slíkum tilvikum þegar meðferð var hætt gekk hækkunin á eósínfíklum til baka.

Blóðflagnafæð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blóðflagnafæð og sjálfvöktum blóðflagnafæðarpurpura (ITP) með tíðnina sjaldgæfar.

Börn

Lagt var mat á alvarlegar aukaverkanir hjá 621 MS-sjúklingi á barnsaldri sem voru teknir með í safngreiningu (sjá einnig kafla 5.1). Með hliðsjón af takmörkunum þessara gagna komu ekki fram nein ný öryggisatriði hjá þessum sjúklingahópi. Tilkynnt var um 1 tilvik heilahimnubólgu af völdum áblásturssóttar (herpes) í safngreiningunni. Engin tilfelli PML-heilabólgu komu fram í safngreiningunni en hins vegar hefur verið tilkynnt um PML-heilabólgu hjá börnum sem fengu natalízúmab eftir markaðssetningu lyfsins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið lagt nægjanlegt mat á öryggi skammta sem eru hærri en 300 mg. Hámarksmagn sem óhætt er að gefa af natalízúmabi hefur ekki verið ákvarðað.

Ekkert mótefni er þekkt við ofskömmun natalízúmabs. Meðferð felst í stöðvun lyfjameðferðar og stuðningsmeðferð eins og þörf er á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA23.

Lyfhrif

Natalízúmab er sérhæfður samloðunarsameindarhemill og binst α 4-undireiningunni á integrínum hjá mönnum, sem eru tjáð í miklum mæli á yfirborði allra hvítkorna, að undanskildum daufkyrningum. Nánar tiltekið binst natalízúmab við α 4 β 1-integrín og hamlar víxlverkun þess við sammerktan viðtaka sinn (cognate receptor), viðloðunarsameind-1 á æðafrumum (VCAM-1) og bindlana osteópontín, og öðruvísi splæst lén fibrónektíns, tengigeira-1 (CS-1). Natalízúmab hamlar víxlverkun α 4 β 7-integríns við samloðunarsameind-1 á æðapelsfrumum í slímhúðum (MadCAM-1). Með því að rjúfa víxlverkanir milli þessara sameinda er komið í veg fyrir gegnumfar einkjarna hvítkorna gegnum þelið og inn í bólginn starfsvef. Frekari verkunarháttur natalízúmabs gæti falist í því að bæla bólguviðbrögð sem í gangi eru í sýktum vefjum með því að hamla víxlverkun hvítkorna sem tjá α 4 við bindla sína í utanfrumuefni og á starfsvefjarfrumum. Sem slíkt gæti natalízúmab verkað bælandi á bólguvirkni sem fyrir hendi er á sýkta staðnum og hamlað frekari söfnun ónæmisfrumna inn í bólgna vefi.

Í MS-sjúkdómi eru meinsemdir taldar koma fram þegar virkjaðar T-eitilfrumur fara yfir blóð-heilaþröskuldinn. Ferðir hvítra blóðkorna yfir blóð-heilaþröskuldinn fela í sér víxlverkun milli samloðunarsameinda á bólgufrumum og þelfrumum í æðaveggnum. Víxlverkunin milli α 4 β 1 og sameindanna sem það sækir í er mikilvægur þáttur í meinafræðilegri bólgu í heilanum og með því að rjúfa þessar víxlverkanir er unnt að minnka bólguna. Við eðlilegar aðstæður tjáir starfsvefur í heila ekki VCAM-1. Þegar bólguhvetjandi cytókin eru hins vegar fyrir hendi fjölga VCAM-1 viðtökum á þelfrumum og hugsanlega á taugatróðfrumum nærri bólgustöðunum. Bólgunni í miðtaugakerfinu í MS-sjúkdómi er þannig háttáð að það er víxlverkun α 4 β 1 við VCAM-1, CS-1 og osteópontín sem miðlar hinni traustu samloðun og gegnumfari hvítkorna inn í starfsvef heilans og gæti viðhaldið

bólgukeðjunni í vefjum miðtaugakerfisins. Með því að hamlu víxlverkunum $\alpha\beta 1$ við þá viðtaka sem það sækir í minnkar bólguvirknin sem fyrir hendi er í heila MS-sjúklinga og hömlun verður á frekari söfnun ónæmisfrumna inn í bólgna vefi þannig að myndun eða stækkun á MS-meinsemdum verður minni.

Verkun

Klínískra rannsóknin AFFIRM

Verkun lyfsins sem einlyfja meðferð hefur verið metin í einni slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem varði í 2 ár (AFFIRM rannsókn) á sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli (RRMS) sem höfðu fengið minnst 1 klínískt kast á árinu áður en þeir voru skráðir til þátttöku og höfðu hlotið einkunn á bilinu 0 til 5 á EDSS-skala (Kurtzke Expanded Disability Status Scale). Miðgildi aldurs var 37 ár og miðgildi tímalengdar sjúkdómsins var 5 ár. Sjúklingunum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá Tysabri 300 mg ($n = 627$) eða lyfleysu ($n = 315$) á 4 vikna fresti og innrennslið var endurtekið allt að 30 sinnum. Taugafræðilegt mat var framkvæmt á 12 vikna fresti og þegar grunur lék á kasti. Árlega var framkvæmt mat með segulómum (MRI) á T1-vegnum meinsemdum sem hlaða upp gadólíníum (Gd) og segulskærum meinsemdum á T2.

Gerð og niðurstöður rannsóknarinnar koma fram í töflu 2.

Tafla 2. AFFIRM rannsókn: Helstu einkenni og niðurstöður		
Gerð rannsóknar	Einlyfja meðferð; slembiröðuð, tvíblind prófun með samanburði við lyfleysu á samsíða hópum í 120 vikur	
Þátttakendur	MS-sjúkdómur með köstum og bata á milli – RRMS (skv. McDonald skilmerkjum)	
Meðferð	Lyfleysa / natalízúmab 300 mg i.v. á 4ra vikna fresti	
Rannsóknarspurning eftir eitt ár	Tíðni versunar kasta	
Rannsóknarspurning eftir tvö ár	Versnun á EDSS-skala	
Aukaspurningar	Kastatíðnibreytur / segulómunarbreytur	
Þátttakendur	Lyfleysa	Natalízúmab
Slembiraðað	315	627
Luku 1 ári	296	609
Luku 2 árum	285	589
Aldur, miðgildi (svið)	37 (19-50)	36 (18-50)
Árafjöldi MS-sögu, miðgildi (svið)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tími frá sjúkdómsgreiningu í árum, miðgildi (svið)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Köst á undangengnum 12 mánuðum, miðgildi (svið)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Grunngildi á EDSS-skala, miðgildi (svið)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
NIÐURSTÖÐUR		
Árleg kastatíðni		
Eftir eitt ár (aðalspurning)	0,805	0,261
Eftir tvö ár	0,733	0,235
Eitt ár	Tíðnihlutfall 0,33 öryggisbil-CI _{95%} 0,26; 0,41	
Tvö ár	Tíðnihlutfall 0,32 öryggisbil-CI _{95%} 0,26; 0,40	
Lausir við köst		
Eftir eitt ár	53%	76%
Eftir tvö ár	41%	67%
Fötlun		

Tafla 2. AFFIRM rannsókn: Helstu einkenni og niðurstöður		
Hlutfall sjúklinga sem versnaði ¹ (staðfest í 12 vikur; meginniðurstaða)	29%	17%
Áhættuhlutfall 0,58, öryggisbil-CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001		
Hlutfall sjúklinga sem versnaði ¹ (staðfest í 24 vikur)	23%	11%
Áhættuhlutfall 0,46, öryggisbil-CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001		
Segulómun (0-2 ár)		
Miðgildi %-breytingar á rúmmáli segulskærra meinsemda á T2	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Meðalfjöldi nýrra eða nýstækkaðra segulskærra meinsemda á T2	11,0	1,9 (p<0,001)
Meðalfjöldi seguldaufra meinsemda á T1	4,6	1,1 (p<0,001)
Meðalfjöldi meinsemda sem hlaða upp Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Versnun fötlunar var skilgreind sem minnst 1,0 stiga aukning á EDSS-skala frá EDSS-grunnildi sem nam $\geq 1,0$ og hélst í 12 eða 24 vikur eða minnst 1,5 stiga aukning á EDSS-skala frá EDSS-grunnildi sem nam =0 og hélst í 12 eða 24 vikur.		

Í undirhópi sjúklinga sem töldust þurfa sérstaka meðferð við hratt versnandi MS-sjúkdómi með köstum og bata á milli (RRMS) (sjúklingar með 2 eða fleiri köst og 1 eða fleiri Gd+ meinsemd) var árleg kastatíðni 0,282 í hópnum sem fékk meðferð með natalízúmabi (n= 148) og 1,455 í lyfleysuhópnum (n=61) (p<0,001). Áhættuhlutfall hvað varðar versnun fötlunar var 0,36 (95% öryggisbil-CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Þessar niðurstöður fengust í *post hoc* greiningu og túlka ber þær með varúð. Engar upplýsingar liggja fyrir um alvarleika kasta áður en sjúklingar voru skráðir til þátttöku í rannsókninni.

Áhorfsáætlun með Tysabri (TOP)

Bráðabirgðagreining á niðurstöðum (frá og með maí 2015) úr yfirstandandi áhorfsáætlun með Tysabri (Tysabri Observational Program (TOP)), sem er 4. stigs, fjölsetra, einarma rannsókn (n=5.770), sýndi fram á að sjúklingar sem skipta úr beta-interferóni (n=3.255) eða glatíramerasetati (n=1.384) yfir í Tysabri sýndu viðvarandi, marktæka fækkun kasta á ársgrundvelli (p<0,0001). Meðaltal einkunna á EDSS-skala hélst stöðugt í yfir 5 ár. Í samræmi við niðurstöður um verkun hjá sjúklingum sem skiptu úr beta-interferóni eða glatíramerasetati yfir í Tysabri og sjúklingum sem skiptu úr fingólímódi (n=147) yfir í þetta lyf, kom fram marktæk fækkun kasta á ársgrundvelli (ARR) sem hélst stöðug yfir 2 ár og meðaltal einkunna á EDSS-skala hélst svipað frá grunnildi til 2. árs. Hafa skal í huga takmarkað úrtak og styttri útsetningu fyrir natalízúmabi í þessum undirhópi sjúklinga við túlkun þessara upplýsinga.

Börn

Safngreining var framkvæmd með gögnum frá 621 MS-sjúklingi á barnsaldri sem fengu meðferð með natalízúmabi (miðgildi aldurs var 17 ár, aldursbilið var 7 til 18 ára, 91% var ≥ 14 ára) eftir markaðssetningu lyfsins. Innan greiningarinnar var takmarkaður undirhópur sjúklinga með fyrirliggjandi gögn um tíðni kasta á ársgrundvelli fyrir meðferð (158 af 621 sjúklingi) sem sýndi fram á fækkun á tíðni kasta á ársgrundvelli úr 1,466 (95% öryggisbil: 1,337; 1,604) fyrir meðferð í 0,110 (95% öryggisbil: 0,094; 0,128).

Skömmtun með lengra skammtahléum

Í fyrirframskilgreindri, afturskyggnri greiningu á bandarískum sjúklingum með mótefni gegn JC-veiru sem fengu Tysabri með gjöf í bláæð (TOUCH-sjúklingaskráin) var hættan á PML-heilabólgu borin saman á milli sjúklinga í meðferð með samþykktu skammtahléi og sjúklinga í meðferð með lengri skammtahléum síðustu 18 mánuði útsetningar (lengri skammtahlé, skammtahlé að meðaltali um 6 vikur). Meirihluti (85%) sjúklinganna sem fengu meðferð með lengri skammtahléum höfðu fengið meðferð með samþykktu skammtahléi í ≥ 1 ár áður en skipt var yfir í lengri skammtahlé. Þessi áfangagreining sýndi fram á minni hættu á PML-heilabólgu hjá sjúklingum í meðferð með lengri skammtahléum (áhættuhlutfalls = 0,06, 95% öryggisbil = 0,01 til 0,22). Verkun þessa lyfs í meðferð með lengri skammtahléum hefur ekki verið metin og því er hlutfall áhættu og ávinnings af slíkri meðferð óþekkt (sjá kafla 4.4).

Verkunarlíkan er til fyrir sjúklinga sem skipta yfir í meðferð með lengri skammtahléum eftir ≥ 1 ár á samþyktri skammtaáætlun með lyfinu á formi lyfjagjafar í bláæð, og sem fengu ekki bakslag á árinu fyrir skiptin. Núverandi tölfraðilíkan og hermun af lyfjahlutförum/lyfhrifum gefa til kynna að hættan á endurvirkjun MS-sjúkdóms hjá sjúklingum sem skipta yfir í lengri skammtahlé kunni að vera meiri hjá sjúklingum >80 kg að þyngd eða þeim sem eru í meðferð með skammtahléum ≥ 7 vikur. Engum framsýnum klínískum rannsóknum sem staðfesta þessar niðurstöður hefur verið lokið.

5.2 Lyfjahlvörf

Eftir að MS-sjúklingum voru gefnir endurteknir 300 mg skammtar af natalízúmabi í bláæð reyndist hámarksþéttni í sermi vera að meðaltali 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Lágstyrkur natalízúmabs í jafnvægi á skammtatímabilinu var að meðaltali á bilinu 23 $\mu\text{g/ml}$ til 29 $\mu\text{g/ml}$. Spágildi tíma (predicted time) þar til jafnvægi næðist var u.þ.b. 24 vikur. Framkvæmd var uppfærð þýðisgreining á lyfjahlvörfum sem samanstóð af 11 rannsóknum og upplýsingum sem fengust úr raðsýnatöku til að meta lyfjahlvörf samkvæmt stöðluðum mælingum. Greiningin náði til meira en 1.286 einstaklinga sem fengu skammta á bilinu frá 1 til 6 mg/kg og fasta 150/300 mg skammtasamsetningu (fixed doses).

Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls í jafnvægi var 5,58 l (5,27-5,92 l, 95% öryggisbil)

Brotthvarf

Áætlað miðgildi línulegrar úthreinsunar fyrir þýðið var 6,21 ml/klst. (5,60-6,70 ml/klst., 95% öryggisbil) og áætlað miðgildi helmingunartíma var 26,8 dagar. Bil 95. hundraðhlutamarks á lokahelmingunartíma var 11,6 til 46,2 dagar.

Í þýðisgreiningunni á 1.286 sjúklingum voru skoðuð áhrif valinna skýribreyta á lyfjahlvörf, þ.m.t. líkamsþyngdar, aldurs, kyns, nærveru mótefna gegn natalízúmabi og lyfjasamsetningar. Einungis líkamsþyngd, nærvera mótefna gegn natalízúmabi og lyfjaformin sem notuð voru í 2. stigs rannsóknum reyndust hafa áhrif á úthreinsun natalízúmabs. Úthreinsun natalízúmabs jókst með aukinni líkamsþyngd en þó ekki í réttu hlutfalli, þannig að $\pm 43\%$ breyting á líkamsþyngd olli aðeins -38% til 36% breytingu á úthreinsun. Nærvera þrálátra mótefna gegn natalízúmabi jók úthreinsun natalízúmabs u.þ.b. 2,54-falt og samræmist það minnkaðri þéttni natalízúmabs í sermi sem sést hefur hjá sjúklingum sem endurtekið mælast jákvæðir við mælingar á mótefnum.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahlvörf natalízúmabs hjá MS-sjúklingum á barnsaldri hafa ekki verið staðfest.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf natalízúmabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjáhvörf natalízúmabs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðafni.

Í samræmi við lyfjafræðilega virkni natalízúmabs sást breytt umferð eítílfrumna sem aukning á hvítkornum og jafnframt sem aukin þyngd á milta í flestum rannsóknum *in vivo*. Þessar breytingar gátu gengið tilbaka og virtust ekki hafa neinar eitrunarleiðingar.

Í rannsóknum á músum jukust vöxtur og meinvörp sortuæxlisfrumna og æxlisfrumna úr eítílkímfrumuhvítblæði ekki við gjöf natalízúmabs.

Natalízúmab reyndist hvorki hafa litningabrenslandi né stökkbreytandi áhrif í Ames-prófi eða mæligreiningum á litningabrenslun hjá mönnum. Natalízúmab sýndi engin áhrif á mæligreiningar *in vitro* á viðkomu eða eiturverkunum í α 4-integrín-jákvæðri æxlisfrumulínu.

Minnkun á frjósemi kom fram í einni rannsókn á kvenkyns naggrísnum við stærri skammta en notaðir eru fyrir menn; natalízúmab hafði ekki áhrif á frjósemi karldýra.

Áhrif natalízúmabs á æxlun voru metin í 5 rannsóknum, 3 á naggrísnum og 2 á krabbaloðöpum (*cynomolgus monkeys*). Þessar rannsóknir sýndu engin merki um vanskapandi áhrif eða áhrif á vöxt afkvæma. Í einni rannsókn á naggrísnum varð vart við dálitla minnkun á lifun unga. Í rannsókn á öpum tvöfaldaðist fjöldi fósturláta í meðferðarhópnum sem fékk 30 mg/kg af natalízúmabi samanborið við samsvarandi samanburðarhópa. Þetta stafaði af mikilli tíðni fósturláta í meðferðarhópnum í fyrra rannsóknarþýðinu sem ekki varð hjá síðara rannsóknarþýðinu. Ekki er minnst á nein áhrif á tíðni fósturláta í nokkurri annari rannsókn. Rannsókn á þunguðum krabbaloðöpum leiddi í ljós natalízúmabtengdar breytingar í fósturum, þ.m.t. vægt blóðleysi, minnkaðan blóðflagnafjölda, aukna þyngd á milta og minnkaða þyngd á lifur og hóstarkirtli. Þessar breytingar höfðu í för með sér aukna utanbeinmergsblóðmyndun í miltanu, rýrnun á hóstarkirtli og minnkaða blóðmyndun í lifur. Blóðflagnafjöldi var einnig minnkaður í afkvæmum mæðra sem meðhöndlaðar voru með natalízúmabi fram að burði, en hins vegar voru engin merki um blóðleysi hjá þeim afkvæmum. Allar þessar breytingar komu fram við notkun stærri skammta en notaðir eru fyrir menn og gengu tilbaka þegar natalízúmab hafði hreinsast út.

Hjá krabbaloðöpum sem fengu meðferð með natalízúmabi fram að burði fundust lág gildi af natalízúmabi í spenamjólki sumra dýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumfosfat, einbasíkt, einhýdrat
Natríumfosfat, tvíbasíkt, heptahýdrat
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80 (E 433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda Tysabri 300 mg innrennslisþykkni, lausn saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

4 ár.

Þynnt lausn

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn er mælt með að nota lyfið þegar í stað. Ef þynnt innrennslislausnin er ekki notuð þegar í stað verður að geyma hana við 2°C til 8°C og gefa hana innan 8 klst. eftir þynningu. Eftir að lyfið er tekið í notkun eru geymslutími og aðstæður áður en lyfið er notað á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

15 ml af þykkni í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (klórbútýl gúmmí) og innsigli (ál) með smelliloki.

Pakkingastærðin er eitt hettuglas í hverri öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notkunarleiðbeiningar:

- Rýnið í hettuglasið í leit að ögnum áður en lyfið er þynnt og gefið. Ef agnir sjást og/eða vökvinn í hettuglasinu er ekki litlaus, tær til örlítið ópalleitur, má alls ekki nota hettuglasið.
- Beitið smitgát þegar lausnin er útbúin til innrennslis í bláæð (i.v.). Fjarlægjið smellilokið af hettuglasinu. Stingið sprautunálinni inn í hettuglasið um miðjan gúmmítappann og dragið upp 15 ml af innrennslisþykkni.
- Bætið þessum 15 ml af innrennslisþykkninu í 100 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfslausn. Snúið lausninni varlega á hvolf til að blanda hana fullkomlega. Má ekki hrista.
- Lyfinu má alls ekki blanda saman við önnur lyf eða þynningarvökva.
- Rýnið í þynnt lyfið í leit að ögnum eða upplitun áður en lyfið er gefið. Ekki má nota lyfið ef það er upplitað eða ef aðskotaagnir sjást.
- Notaðu ber þynnt lyfið eins fljótt og auðið er, og að minnsta kosti innan 8 klst. frá þynningu. Ef þynnt lyfið er geymt við 2°C til 8°C (má ekki frjósa), leyfið þá lausninni að hitna í stofuhita áður en innrennsli hefst.
- Gefa ber þynnta lausnina með innrennsli í bláæð sem varir 1 klst., u.þ.b. á hraðanum 2 ml á mínútu.
- Eftir að innrennslinu er lokið ber að skola bláæðarlegginn með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfslausn.

- Hvert hettuglas er einungis einnota.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/346/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. júní 2006.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. apríl 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

1. HEITI LYFS

Tysabri 150 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 150 mg af natalízúmabi.

Natalízúmab er raðbrigða mannaaðlagað and- α 4-integrín mótefni sem framleitt er í frumulínu úr músum með samruna DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Litlaus til lítið eitt gulleit, lítið eitt ópallýsandi til ópallýsandi lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tysabri er ætlað til nota sem sjúkdómstemplandi einlyfjameðferð hjá fullorðnum einstaklingum í eftirfarandi sjúklingahópum með afar virka gerð af MS-sjúkdómi (multiple sclerosis) með köstum og bata á milli:

- Sjúklingum með afar virkan sjúkdóm þrátt fyrir heila og fullnægjandi meðferðarlotu með að minnsta kosti einni sjúkdómstemplandi meðferð (e. disease modifying therapy (DMT)) (sjá upplýsingar um undantekningar og útskolunartímabil í kafla 4.4 og 5.1).

eða

- Sjúklingum með alvarlegan MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli sem versnar hratt og markast af tveimur eða fleiri köstum sem valda fötlun á einu ári, og með eina eða fleiri meinsemdir sem hlaða upp gadólíníum við segulómun (MRI) á höfði eða marktæka aukningu á hleðslu meinsemdar á T2 samanborið við nýlega segulómun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðilæknar sem reyndir eru í sjúkdómsgreiningu og meðferð taugasjúkdóma eiga að hefja og hafa stöðuga umsjón með meðferðinni á stað þar sem skjótt aðgengi er að segulómun (MRI). Meðferð heima fyrir er ekki ráðlögð. Heilbrigðisstarfsmenn skulu sjá um gjöf og fylgjast verður með sjúklingum varðandi fyrstu einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML).

Afhenda verður sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessu lyfi viðvörunarkort fyrir sjúklinga og upplýsa þá um hættur sem fylgja lyfinu (sjá einnig fylgiseðilinn). Eftir 2 ára meðferð skal endurupplýsa sjúklinga um hættur, einkum aukna hættu á PML-heilabólgu, og leiðbeina þeim og umönnunaraðilum þeirra um fyrstu einkenni PML-heilabólgu.

Hafa ber úrræði til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð tiltæk og aðgangur verður að vera að segulómun. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Tysabri undir húð hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfið áður (sjá kafla 4.4).

Sumir sjúklingar kunna að hafa fengið ónæmisbælandi lyf (t.d. mítoxantrón, cýklófosfamíð, azatíoprín). Þessi lyf geta valdið langvarandi ónæmisbælingu, jafnvel eftir að skammtagjöf er hætt.

Þess vegna verður læknir að útiloka að ónæmisbæling sé fyrir hendi hjá slíkum sjúklingum áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir gjöf undir húð er 300 mg á 4 vikna fresti. Þar sem hver áfyllt sprauta inniheldur 150 mg af natalízúmabi þarf að gefa sjúklingnum tvær áfylltar sprautur.

Endurskoða verður vandlega hvort halda skuli meðferð áfram hjá sjúklingum sem sýna engin merki um ávinning af meðferð að 6 mánuðum liðnum.

Upplýsingar um öryggi og verkun natalízúmabs (innrennsli í bláæð) eftir 2 ár fengust úr tvíblindum samanburðarrannsóknnum. Eftir 2 ár ber einungis að íhuga áframhaldandi meðferð eftir endurmat á hugsanlegum ávinningi og áhættu. Fræða skal sjúklinga á ný um áhættuþætti sem tengjast PML-heilabólgu, t.d. tímalengd meðferðar, notkun á ónæmisbælandi lyfjum áður en byrjað er að nota lyfið og mótefni í blóði gegn John Cunningham-veiru (JCV) (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf hafin aftur

Verkun lyfjagjafar sem hafin er aftur eftir hlé hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 um öryggi).

Allar breytingar á íkomuleið lyfsins skal gera 4 vikum eftir fyrri skammtinn.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með notkun þessa lyfs fyrir sjúklinga eldri en 65 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um það þýði.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Brotthvarfsferli og niðurstöður úr rannsóknum á lyfjahvörfum hjá mismunandi þýði benda til þess að ekki sé þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun þessa lyfs hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1.

Lyfjagjöf

Til inndælingar undir húð af heilbrigðisstarfsmanni.

Gefa skal tvær áfylltar sprautur (300 mg heildarskammtur), eina sprautu og svo hina fljótt á eftir án verulegra tafa. Seinni inndælingu skal gefa ekki síðar en 30 mínútum eftir fyrstu inndælingu.

Staðir fyrir inndælingu undir húð eru læri, kviður og aftanverður upphandleggur. Ekki skal sprauta í svæði líkamans þar sem um er að ræða ertingu, roða, mar, sýkingu eða ör í húð. Þegar sprautan er fjarlægð af stungustað ætti að sleppa stimplinum meðan nálín er dregin beint út. Þegar stimplinum er sleppt fer nálarhlífin yfir nálina. Seinni inndælingin ætti að vera í að minnsta kosti 3 cm fjarlægð frá fyrsta stungustaðnum (sjá leiðbeiningar um gjöf í lok fylgiseðilsins).

Vakta á sjúklinga fyrsta klukkutímam eftir inndælingu undir húð og í 1 klukkustund eftir hana með tilliti til teikna og einkenna um viðbrögð við inndælingunni, þ.m.t. ofnæmis.

Við fyrstu 6 skammtana skal fylgjast með sjúklingum á meðan inndæling undir húð fer fram og í 1 klukkustund eftir hana með tilliti til teikna og einkenna um viðbrögð tengd inndælingunni, þ.m.t. ofnæmis. Eftir það og óháð íkomuleið má stytta 1 klukkustundar eftirlitstímann eftir inndælingu eða sleppa honum samkvæmt klínísku mati, ef sjúklingarnir hafa ekki fengið nein stunguviðbrögð.

Tysabri 150 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu er ekki ætlað til notkunar sem innrennsli í bláæð og má aðeins gefa með inndælingu undir húð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (Progressive multifocal leukoencephalopathy – PML).

Sjúklingar í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar, þ.m.t. sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi (þ.m.t. þeir sem er verið að meðhöndla með ónæmisbælandi lyfjum eða þeir sem eru með veiklað ónæmiskerfi vegna fyrri meðferða, sjá kafla 4.4 og 4.8).

Samhliða meðferð með öðrum sjúkdómstemplandi meðferðum.

Virkur illkynja sjúkdómur sem vitað er um, nema hjá sjúklingum með grunnfrumukrabbamein í húð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja þarf að skrá greinilega heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML-heilabólga)

Notkun þessa lyfs hefur haft í för með sér aukna hættu á PML-heilabólgu, tækifærissýkingu af völdum JC-veiru, sem getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar. Vegna þessarar auknu hættu á PML-heilabólgu skulu sérfræðilæknirinn og sjúklingurinn endurmeta í hverju tilviki fyrir sig ávinning og áhættu af meðferðinni; hafa skal eftirlit með sjúklingum með reglulegu millibili á meðan á meðferðinni stendur og upplýsa skal þá og umönnunaraðila þeirra um fyrstu einkenni PML-heilabólgu. JC-veira veldur einnig korntaugafrumukvilla JC-veiru (e. granule cell neuronopathy, GCN), sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem hafa hlotið meðferð með þessu lyfi. Einkenni GCN-kvilla JC-veiru eru svipuð einkennum PML-heilabólgu (t.d. hnykilsheilkenni (cerebellar syndrome)).

Eftirtaldir áhættuþættir tengjast aukinni hættu á PML-heilabólgu.

- And-JCV mótEfni í blóði sjúklings.
- Tímalengd meðferðar, einkum ef hún varir lengur en 2 ár. Eftir 2 ár skal upplýsa alla sjúklinga aftur um áhættu á PML-heilabólgu við meðferð með lyfinu.
- Notkun á ónæmisbælandi lyfjum áður en byrjað er að nota lyfið.

Sjúklingar sem mælast jákvæðir fyrir mótEfni gegn JC-veiru eru í aukinni hættu á að fá PML-heilabólgu samanborið við sjúklinga sem mælast neikvæðir fyrir mótEfni gegn JC-veiru. Sjúklingar með alla þrjá áhættuþættina fyrir PML-heilabólgu (þ.e. eru jákvæðir fyrir and– JCV mótEfni og hafa fengið meðferð með þessu lyfi lengur en 2 ár og hafa áður fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum) eru í marktækt meiri hættu á að fá PML-heilabólgu.

Hjá sjúklingum sem fá natalízúmab og eru með mótefni gegn JC-veiru og hafa ekki áður notað ónæmisbælandi lyf er samband á milli mótefnasvörunar við JC-veiru og hættu á PML-heilabólgu.

Hjá sjúklingum sem eru með mótefni gegn JC-veiru er skömmtun natalízúmabs með lengri skammtahléum (skammtahlé að meðaltali um 6 vikur) tengd við minni hættu á PML-heilabólgu í samanburði við samþykka skömmtun. Ef skömmtun með lengri skammtahléum er notuð skal gæta varúðar þar sem áhrif lengri skammtahléa hafa ekki verið metin og jafnvægið milli áhættu og ávinnings sem tengist slíkri skömmtun er ekki þekkt (sjá kafla 5.1). Minnkuð áhætta PML-heilabólgu byggir á gögnum inngjafar í bláæð. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi eða verkun af skömmtun með lengri skammtahléum og gjöf undir húð. Frekari upplýsingar eru í Upplýsingum fyrir lækna og Leiðbeiningum um meðferð.

Sjúklingar sem taldir eru vera í mikilli áhættu skulu einungis halda áfram í þessari meðferð ef ávinningur vegur þyngra en áhættan. Við mat á hættu á PML-heilabólgu hjá ýmsum undirhópum sjúklinga, sjá upplýsingar fyrir lækna og leiðbeiningar um meðferð.

Mæling mótefna gegn JC-veiru

Mæling á mótefni gegn JC-veiru veitir stuðningsupplýsingar til að skipta sjúklingum sem fá meðferð með þessu lyfi í áhættuhópa. Ráðlagt er að mæla mótefni gegn JC-veiru í sermi áður en meðferðin hefst eða hjá sjúklingum sem fá lyfið og eru með óþekkta mótefnastöðu. Sjúklingar sem mælast neikvæðir fyrir mótefni gegn JC-veiru geta engu að síður átt á hættu að fá PML-heilabólgu, svo sem vegna nýrrar JC-veirusýkingar, breytilegrar mótefnastöðu eða rangrar neikvæðrar niðurstöðu prófunar. Ráðlagt er að endurtaka mótefnamælingu hjá sjúklingum sem eru neikvæðir fyrir JC-veiru á 6 mánaða fresti. Ráðlagt er að endurtaka mótefnamælingu hjá sjúklingum með litla mótefnasvörun og enga sögu um notkun ónæmisbælandi lyfja á 6 mánaða fresti þar til þeir hafa undirgengist meðferð í 2 ár.

Ekki skal nota and-JCV mótefnapróf (ELISA) til greiningar á PML-heilabólgu. Blóðvökvataka/plasmaskipti (PLEX) eða gjöf á immúnóglóbúlíni í bláæð (IVIg) getur haft marktæk áhrif á túlkun mælinga á mótefnum gegn JC veirum í sermi. Hvorki skal mæla mótefni gegn JC-veiru hjá sjúklingum innan 2 vikna frá PLEX vegna þess að mótefni hafa þá verið fjarlægð úr sermi né innan 6 mánaða frá gjöf á immúnóglóbúlíni í bláæð (þ.e. 6 mánuðir = 5x helmingunartími immúnóglóbúlína).

Frekari upplýsingar um mælingu á mótefnum gegn JC-veiru eru í Upplýsingum fyrir lækna og Leiðbeiningum um meðferð.

Skimun eftir PML-heilabólgu með segulómun

Áður en hafin er meðferð með þessu lyfi þarf nýleg (venjulega innan við 3 mánaða gömul) segulómunargreining (MRI) að liggja fyrir til hliðsjónar og endurtaka skal hana a.m.k. á ársfresti. Íhuga skal tíðari segulómun (t.d. á 3 til 6 mánaða fresti) með styttri aðferðalýsingu fyrir sjúklinga með mikla hættu á PML-heilabólgu. Þar á meðal:

- Sjúklinga sem hafa alla þrjá áhættuþættina fyrir PML-heilabólgu (þ.e. hafa mótefni gegn JC-veiru **og** hafa fengið meðferð með þessu lyfi í meira en 2 ár **og** hafa áður fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum),

eða

- Sjúklinga með mikla mótefnasvörun gegn JC-veiru sem hafa fengið meðferð með þessu lyfi í meira en 2 ár og hafa ekki áður fengið ónæmisbælandi lyf.

Núverandi upplýsingar benda til þess að hætta á PML-heilabólgu sé lítil við gildi sem er jafnt eða minna en 0,9 og aukist verulega við gildi yfir 1,5 hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með þessu lyfi í meira en 2 ár (sjá nánari upplýsingar í Upplýsingum fyrir lækna og Leiðbeiningum um meðferð).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta verkun og öryggi þessa lyfs þegar sjúklingar skipta úr sjúkdómstemplandi meðferðum með ónæmisbælandi áhrifum. Ekki er vitað hvort sjúklingar sem

skipta úr þessum meðferðum yfir í þessa meðferð séu í aukinni hættu á að fá PML-heilabólgu, því skal fylgjast oftast með þessum sjúklingum (þ.e. á sama hátt og sjúklingum sem skipta úr ónæmisbælandi lyfjum yfir í þetta lyf).

Hafa skal PML-heilabólgu í huga við mismunargreiningu hjá MS-sjúklingum sem nota natalízúmab og sýna taugafræðileg einkenni og/eða nýjar meinsemdir í heila samkvæmt segulómun. Tilkynnt hefur verið um tilfelli af einkennalausri PML-heilabólgu samkvæmt segulómun og DNA JC-veiru í heila- og mænuvökva.

Læknar skulu leita frekari upplýsinga um meðhöndlun áhættu á PML-heilabólgu fyrir sjúklinga sem fá meðferð með natalízúmabi í Upplýsingar fyrir lækna og Leiðbeiningar um meðferð.

Ef grunur leikur á PML-heilabólgu eða GCN-kvilla JC-veiru skal fresta frekari skammtagjöf þar til PML-heilabólga hefur verið útilokuð

Sérfræðilækni ber að meta sjúklinginn til að ákvarða hvort einkennin bendi til starfstruflunar í taugakerfi og, ef svo er hvort einkennin séu dæmigerð fyrir MS eða bendi hugsanlega til PML-heilabólgu eða GCN-kvilla JC-veiru. Ef á því leikur einhver vafi, ber að íhuga frekara mat, þ.m.t. segulómun og þá helst með notkun skuggæfnis (sem borin er saman við niðurstöður úr segulómun fyrir meðferð (grunngildi)), heila- og mænuvökvapróf til að leita að DNA úr JC-veirum og endurtekið taugafræðilegt mat, eins og lýst er í upplýsingum og meðferðarleiðbeiningum fyrir lækna (sjá Uppfræðsla og leiðsögn). Þegar læknirinn hefur útilokað PML-heilabólgu og/eða GCN-kvilla JC-veiru (ef nauðsyn krefur, með því að endurtaka klínískar rannsóknir, myndgreiningu og/eða rannsóknarstofupróf, ef klínískur grunur er enn til staðar) má hefja skammtagjöf á ný.

Læknirinn þarf að vera sérstaklega á varðbergi gagnvart þeim einkennum PML-heilabólgu eða GCN-kvilla JC-veiru sem sjúklingurinn verður hugsanlega ekki var við (t.d. skilvitleg, geðræn einkenni eða hnykilshéilkenni). Einnig ber að ráðleggja sjúklingum að upplýsa maka sinn eða umönnunaraðila um meðferðina, þar sem þeir kunna að taka eftir einkennum sem sjúklingur verður ekki var við sjálfur.

Tilkynnt hefur verið um PML-heilabólgu eftir að meðferð með þessu lyfi hefur verið hætt hjá sjúklingum sem höfðu engin einkenni sem bentu til PML-heilabólgu þegar meðferðinni var hætt. Bæði sjúklingum og læknum ber að halda eftirliti áfram samkvæmt sömu aðferðalýsingu og vera á varðbergi gagnvart öllum nýjum teiknum eða einkennum sem gætu bent til PML-heilabólgu í u.þ.b. 6 mánuði eftir að meðferð með natalízúmabi er hætt.

Fái sjúklingur PML-heilabólgu verður að hætta skammtagjöf með natalízúmabi til frambúðar.

Eftir enduruppbyggingu á ónæmiskerfinu hjá PML-sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi hefur náðst að bæta útkomuna.

Samkvæmt afturskyggnri greiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með natalízúmabi sást enginn munur á tveggja ára lífun eftir greiningu PML-heilabólgu hjá sjúklingum sem gengust undir PLEX og hjá sjúklingum sem ekki gengust undir PLEX. Nánari upplýsingar um meðferð PML-heilabólgu má finna í Upplýsingum fyrir lækna og leiðbeiningum um meðferð.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML-heilabólga) og ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – IRIS)

IRIS-heilkenni kemur fram hjá nánast öllum sjúklingum með PML-heilabólgu sem fá meðferð með þessu lyfi eftir að hætt er að nota lyfið eða það er fjarlægð. IRIS-heilkennið er talið stafa af endurvaktri ónæmisstarfsemi hjá sjúklingum með PML-heilabólgu og getur leitt til alvarlegra fylgikvilla í taugakerfi og getur verið banvænt. Fylgjast skal með myndun IRIS-heilkennis og veita viðeigandi meðferð við þeirri bólgu sem sjúklingurinn á við að stríða meðan PML-heilabólgan batnar (sjá upplýsingar og meðferðarleiðbeiningar fyrir lækna til að fá frekari upplýsingar).

Sýkingar, þar á meðal aðrar tækifærissýkingar

Tilkynnt hefur verið um aðrar tækifærissýkingar við notkun þessa lyfs, einkum hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm (svæðisgarnabólgu) sem voru með veiklað ónæmiskerfi eða með umtalsverða sjúkdóma samhliða, en hins vegar er enn ekki unnt að útiloka aukna hættu á öðrum tækifærissýkingum þegar lyfið er notað fyrir sjúklinga sem ekki eru haldnir slíkum sjúkdómum samhliða. Tækifærissýkingar greindust einnig hjá MS-sjúklingum sem fengu meðferð með þessu lyfi sem einlyfjameðferð (sjá kafla 4.8).

Þessi meðferð eykur hættu á heilabólgu og heilahimnubólgu af völdum áblásturssóttar (herpes simplex) og hlaupabólu-ristilveira (varicella zoster). Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg, lífshættuleg og í sumum tilfellum banvæn tilfelli hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem fengu meðferðina (sjá kafla 4.8). Ef herpesheilabólga eða heilahimnubólga kemur fram skal hætta notkun lyfsins og hefja viðeigandi meðferð við herpesheilabólgu eða heilahimnubólgu.

Bráð sjónubólga með drepi er mjög sjaldgæf svæsin veirusýking í sjónu sem veitur af ætt herpesveira (t.d. hlaupabólu-ristilveitur (*varicella zoster*)) valda. Bráð sjónubólga með drepi hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið þetta lyf og hún getur mögulega valdið blindu. Sjúklingar sem finna fyrir einkennum í augum, svo sem minnkaðri sjónskerpu, roða og verkjum í augum, skulu sendir í augnskoðun þar sem athugað er hvort þeir séu með bráða sjónubólgu með drepi. Hjá þeim sjúklingum sem greinast með bráða sjónubólgu með drepi skal íhuga að hætta meðferð með þessu lyfi.

Læknar sem ávísa lyfinu þurfa að vita um möguleikann á að aðrar tækifærissýkingar geti komið fram við meðferðina og ber að hafa þær í huga við mismunargreiningu á sýkingum sem fram koma hjá sjúklingum sem fá meðferð með natalízúmabi. Ef grunur leikur á tækifærissýkingu ber að fresta skammtagjöf þar til unnt er að útiloka slíkar sýkingar með frekara mati.

Ef sjúklingur sem verið er að gefa þetta lyf fær tækifærissýkingu verður að hætta skammtagjöf af lyfinu til frambúðar.

Uppfræðsla og leiðsögn

Allir læknar sem hyggjast ávísa lyfinu verða að gæta þess að kunna góð skil á upplýsingum og meðferðarleiðbeiningum fyrir lækna.

Læknum er skylt að ræða gagnsemi og áhættu af meðferð með natalízúmabi við sjúklinginn og láta honum í té viðvörunkortid fyrir sjúklinga. Gefa verður sjúklingum fyrirmæli um að upplýsa lækningum um sýkingu af hvaða tagi sem er ef þeir eru á meðferð með þessu lyfi.

Læknar eiga að upplýsa sjúklinga um mikilvægi þess að ekki sé gert hlé á skammtagjöf, einkum á upphafsmánuðum meðferðar (sjá ofnæmi).

Ofnæmi

Þetta lyf hefur haft í för með sér ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. alvarleg altæk viðbrögð vegna innrennslis í æð (sjá kafla 4.8).

Þessi viðbrögð komu yfirleitt fram innan einnar klukkustundar eftir gjöf. Hættan á ofnæmi var mest í fyrstu innrennslislotunum og hjá sjúklingum sem byrjuðu aftur á meðferð eftir að hafa gert hlé (í þrjá mánuði eða meira) stuttu eftir að meðferð hófst (eftir eitt eða tvö innrennslis). Þó ber að hafa hættuna á ofnæmisviðbrögðum í huga við sérhverja gjöf.

Vakta skal sjúklinga fyrsta klukkutímann eftir inndælingu undir húð og í 1 klukkustund eftir hana með tilliti til teikna og einkenna um viðbrögð við inndælingunni, þ.m.t. ofnæmis (sjá kafla 4.2 og 4.8). Hafa ber úrræði til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð tiltæk.

Hætta skal notkun þessa lyfs og hefja viðeigandi meðferð við fyrstu einkenni eða merki um ofnæmi.

Hætta verður meðferð með natalízúmabi til frambúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmisviðbrögð.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Tysabri undir húð hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfið áður (sjá kafla 5.1).

Samhliða meðferð með ónæmisbælandi lyfjum

Öryggi og verkun þessa lyfs samhliða öðrum ónæmisbælandi og æxlishefjandi meðferðum hafa ekki fyllilega verið staðfest. Samhliða notkun lyfja af því tagi með þessu lyfi getur aukið hættuna á sýkingum, þ.m.t. tækifærissýkingum, og er því frábending (sjá kafla 4.3).

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi með innrennsli natalízúmabs í bláæð hafði stutt lota af barksterum, sem samhliða meðferð við köstum, ekki í för með sér aukna sýkingatíðni. Nota má stuttar lotur af barksterum samhliða þessu lyfi.

Fyrri meðferð með ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum

Sjúklingar sem áður hafa fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum eru í aukinni hættu á að fá PML-heilabólgu. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta verkun og öryggi lyfsins þegar sjúklingar skipta úr sjúkdómstemprandi meðferðum með ónæmisbælandi áhrifum. Ekki er vitað hvort sjúklingar sem skipta úr þessum meðferðum yfir í þetta lyf séu í aukinni hættu á að fá PML-heilabólgu, því skal fylgjast oftast með þessum sjúklingum (þ.e. á sama hátt og sjúklingum sem skipta úr ónæmisbælandi lyfjum yfir í þetta lyf, sjá skimun eftir PML-heilabólgu með segulómun).

Hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ónæmisbælandi lyf ber að gæta þess að láta nægilegan tíma líða til þess að starfsemi ónæmiskerfisins geti færst í rétt horf. Læknar verða að meta sérhvert tilvik til að ákvarða hvort merki séu um veiklað ónæmiskerfi áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.3).

Þegar sjúklingar skipta úr annarri sjúkdómstemprandi meðferð yfir í þetta lyf, ber að huga að helmingunartíma og verkunarmáta hinnar meðferðarinnar til að forðast samverkandi ónæmisbælandi áhrif og draga samhliða úr hættu á endurvirkjun sjúkdóms. Mælt er með heildartalningu blóðkorna (CBC, þar á meðal eitilfrumna) áður en hafin er meðferð til að tryggja að ónæmisbælandi áhrif fyrri meðferðar (þ.e.a.s. frumufæð) hafi gengið til baka.

Sjúklingar mega skipta beint úr beta-interferóni eða glatíramerasetati yfir í natalízúmab að því tilskildu að engin merki séu um aukaverkanir sem skipta máli og tengjast meðferðinni, t.d. daufkyrningafæð og eitilfrumnafæð.

Þegar skipt er úr dímetýl fúmarati, þarf útskolunartímabilið að vera nægilega langt til þess að eitilfrumnafjöldinn geti færst í rétt horf áður en meðferð er hafin.

Eftir að hætt er að nota fingólímód, verður stigvaxandi fjölgun eitilfrumna þar til fjöldinn verður innan eðlilegra marka á 1 til 2 mánuðum eftir að meðferð er stöðvuð. Útskolunartímabilið þarf að vera nægilega langt til þess að eitilfrumnafjöldinn geti færst í rétt horf áður en meðferð er hafin.

Teríflúnómíð skilst hægt úr plasma. Ef brotthvarfi er ekki hraðað getur úthreinsun teríflúnómíðs úr plasma tekið allt frá nokkrum mánuðum upp í tvö ár. Mælt er með hröðuðu brotthvarfsferli eins og það er skilgreint í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir teríflúnómíð en að öðrum kosti ætti útskolunartímabilið ekki að vera styttra en 3,5 mánuðir. Gæta skal varúðar hvað varðar hugsanleg samhliða ónæmisbælandi áhrif þegar sjúklingar skipta úr teríflúnómíði yfir í þetta lyf.

Alemtúzúmab hefur mikil langvarandi ónæmisbælandi áhrif. Þar sem raunveruleg lengd þessara áhrifa er ekki þekkt er ekki ráðlagt að hefja meðferð með þessu lyfi eftir meðferð með alemtúzúmabi nema ávinningur vegi augljóslega upp á móti áhættunni fyrir tiltekinn sjúkling.

Ónæmingargeta

Versnun á sjúkdómnum eða innrennslistengd viðbrögð geta bent til þess að mótefni séu að myndast gegn natalízúmabi. Í þeim tilfellum ber að mæla hvort mótefni eru fyrir hendi og ef svörun er enn jákvæð í staðfestingarprófi eftir a.m.k. 6 vikur skal hætta meðferð, þar sem viðvarandi mótefni tengjast verulega minnkaðri virkni þessa lyfs og aukinni tíðni ofnæmisviðbragða (sjá kafla 4.8).

Þar sem sjúklingar sem hafa fengið skammvinna upphafsmeðferð með þessu lyfi og svo tekið langt hlé frá meðferð, eiga frekar á hættu að fá mótefni gegn natalízúmabi og/eða ofnæmi þegar skömmun er hafin aftur, skal mæla mótefni og reynist svörun jákvæð í staðfestingarprófi eftir a.m.k. 6 vikur, ætti sjúklingur ekki að fá frekari meðferð með natalízúmabi (sjá kafla 5.1).

Aukaverkanir á lifur

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar lifrarskemmdir eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8). Þessar lifrarskemmdir geta komið fram hvenær sem er á meðferðartíma, jafnvel eftir fyrsta skammt. Í sumum tilfellum kom aukaverkunin aftur fram þegar meðferð var hafin að nýju. Lifrarpróf hjá sumum sjúklingum með sögu um óeðlileg lifrarpróf hafa versnað meðan á meðferð stóð. Fylgjast ætti með lifrarstarfsemi eins og við á hjá sjúklingum og þeim bent á að hafa samband við lækinn komi fram einkenni á borð við gulu og uppköst, sem benda til lifrarskemmda. Komi fram verulegar lifrarskemmdir skal hætta notkun þessa lyfs.

Meðferð hætt

Ef ákvörðun er tekin um að hætta meðferð með natalízúmabi þarf lækinn að gera sér grein fyrir að natalízúmab er um kyrrt í blóðinu og hefur aukinn eítillfrumufjölda í u.þ.b. 12 vikur eftir síðasta skammt. Sé önnur meðferð hafin á þessu tímabili verður um samhliða útsetningu fyrir natalízúmabi að ræða. Hvað varðar lyf á borð við interferón og glatíramerasetat hafði samhliða útsetning af þessari tímalengd ekki í för með sér öryggishættu í klínískum prófunum. Engin gögn liggja fyrir um MS-sjúklinga hvað varðar samhliða útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjum. Notkun á slíkum lyfjum stuttu eftir að hætt er að nota natalízúmab getur leitt til viðbættra ónæmisbælandi áhrifa. Huga ber vandlega að þessu í hverju tilviki fyrir sig og við hæfi getur verið að gefa natalízúmabi tíma til að skolast út. Stuttar lotur af sterum sem notaðir eru til að meðhöndla köst höfðu ekki í för með sér auknar sýkingar í klínískum prófunum.

Natríuminnihald

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti (300 mg af natalízúmab), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

EKKI MÁ nota natalízúmab með öðrum sjúkdómstemplandi meðferðum (sjá kafla 4.3).

Ónæmisáðgerðir

Í slembiraðaðri, opinni rannsókn á 60 sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum var ekki marktækur munur á vessabundnu ónæmissvari við þekktum mótefnavaka (stífkrampatoxóíð) og vessabundið ónæmissvar við nýjum mótefnavaka (KLH-próteini, keyhole limpet haemocyanin) reyndist einungis örlítið hægara og minna hjá sjúklingum sem höfðu hlotið 6 mánaða meðferð með þessu lyfi samanborið við ómeðhöndlaðan samanburðarhóp. Lifandi bóluefni hafa ekki verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Ef kona verður þunguð á meðan hún notar þetta lyf ber að íhuga að hætta notkun þess. Við mat á ávinningi og áhættu við notkun þessa lyfs á meðgöngu ber að hafa hliðsjón af klínísku ástandi sjúklingsins og hugsanlegri endurkomu sjúkdómsins ef notkun lyfsins er hætt.

Meðganga

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Gögn úr klínískum rannsóknum, framskyggri þunganaskrá, tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins og birtum vísindagreinum benda ekki til þess að útsetning fyrir þessu lyfi hafi áhrif á þunganir.

Í framskyggna þunganaskrá um sjúklinga sem fengu Tysabri voru skráðar 355 þunganir þar sem vitað var um afdrif. Lífandi fædd börn voru 316 og var tilkynnt um fæðingargalla hjá 29 þeirra. Sextán af þessum 29 voru flokkaðir sem meiri háttar fæðingargallar. Tíðni fæðingargalla er í samræmi við tíðni fæðingargalla í öðrum þunganaskráum yfir sjúklinga með MS. Engar vísbendingar eru um sérstakt mynstur fæðingargalla við notkun þessa lyfs.

Engar fullnægjandi rannsóknir á natalízúmabi með viðunandi samanburði hafa farið fram hjá konum á meðgöngu.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um blóðflagnafæð hjá börnum mæðra sem voru útsettar fyrir natalízúmabi á meðgöngu. Mælt er með því að haft sé eftirlit með fjölda blóðflagna hjá nýburum mæðra sem hafa fengið natalízúmabi á meðgöngu.

Þetta lyf má eingöngu nota á meðgöngu ef það er klárlega nauðsynlegt. Verði kona þunguð meðan hún notar natalízúmab, skal íhuga að hætta notkun natalízúmabs.

Brjóstgjöf

Natalízúmab skilst út í brjóstamjólk. Áhrif natalízúmabs á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Hætta skal brjóstgjöf meðan á meðferð með natalízúmabi stendur.

Frjósemi

Minnkun á frjósemi kom fram í einni rannsókn á kvenkyns naggrísum við stærri skammta en notaðir eru fyrir menn; natalízúmab hafði ekki áhrif á frjósemi karldýra. Talið er ólíklegt að natalízúmab hafi áhrif á frjósemi hjá mönnum eftir að notaður er ráðlagður hámarksskammtur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tysabri hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur komið fyrir í kjölfar gjafar natalízúmabs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggisupplýsingar um natalízúmab sem gefið er undir húð voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar um natalízúmab sem gefið er í bláæð, nema hvað varðar verk á stungustað. Heildartíðni verks á stungustað var algeng, 4% (3/71) hjá sjúklingum sem fengu 300 mg af natalízúmabi, á 4 vikna fresti, með gjöf undir húð.

Í prófunum með samanburði við lyfleysu á 1.617 MS-sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með natalízúmabi (innrennsli í bláæð) í allt að 2 ár (lyfleysa: 1.135) komu fram aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta þyrfti meðferð hjá 5,8% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með natalízúmabi (lyfleysa: 4,8%). Þau 2-ár sem rannsóknin stóð yfir tilkynntu 43,5% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með natalízúmabi um aukaverkanir af lyfinu (lyfleysa: 39,6%).

Í klínískum rannsóknum með 6.786 sjúklingum sem fengu natalízúmab (innrennsli í bláæð og gjöf undir húð) voru algengustu aukaverkanirnar sem tengdust gjöf natalízúmabs; höfuðverkur (32%), nefkoxsbólga (27%), þreyta (23%), þvagfærasýking (16%), ógleði (15%), liðverkir (14%) og sundl (11%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, rannsóknum eftir markaðssetningu og í aukaverkanatilkynningum eru settar fram í töflu 1 hér fyrir neðan. Innan flokka eftir líffærum eru aukaverkanir skráðar undir eftirfarandi fyrirsögnum: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoxsbólga Þvagfærasýking	Herpessýking	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))	Augnristill	Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru Taugakvilli í korntaugafrumum af völdum JC-veiru Sjónukvilli með drepi af völdum herpesveiru
Ónæmiskerfi		Ofnæmi	Bráðaofnæmisviðbrögð Ónæmisendurvirkju narheilkenni		
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Rauðkyrningager	Rauðalosblóðleysi. Kirnd rauð blóðkorn	
Lifur og gall				Gallrauðadreyri	Lifrarskemmdir
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun lifrarendsíma Mótefni gegn lyfinu til staðar			
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð				
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði			
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á	Þreyta	Sóttthiti Kuldahrollur Viðbrögð á	Bjúgur í andliti		

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana				
	<i>Mjög algengar</i>	<i>Algengar</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	<i>Mjög sjaldgæfar</i>	<i>Tíðni ekki þekkt</i>
<i>Íkomustað</i>		innrennslisstað Viðbrögð á stungustað			
<i>Húð og undirhúð</i>		Kláði Útbrot Ofsakláði		Ofsabjúgur	
<i>Æðar</i>		Andlitsroði			
<i>Taugakerfi</i>	Sundl Höfuðverkur				
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	Liðverkir				

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð komu yfirleitt fram innan einnar klukkustundar eftir dælingu undir húð. Fjöldi sjúklinga sem var greindur í rannsóknunum DELIVER og REFINE var lítil (sjá kafla 5.1).

Í 2ja ára klínískum samanburðarprófunum á MS-sjúklingum sem fengu natalízúmab í bláæð komu ofnæmisviðbrögð fram hjá allt að 4% sjúklinga. Bráðaofnæmis-/ofnæmislík viðbrögð komu fram hjá minna en 1% sjúklinga sem fengu þetta lyf. Ofnæmisviðbrögð komu venjulega fram meðan á innrennsli stóð eða innan 1 klst. tímabils eftir að innrennsli lauk (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð sem haft hafa í för með sér eitt eða fleiri af eftirfarandi tengdum einkennum: lágþrýsting, háþrýsting, brjóstverki, óþægindi fyrir brjósti, mæði, ofnæmisbjúg, til viðbótar við hefðbundnari einkenni á borð við útbrot og ofsakláða.

Ónæmingargeta

Hjá 10 % sjúklinga greindust mótefni gegn natalízúmabi í 2 ára klínískum samanburðarprófunum á MS-sjúklingum sem fengu natalízúmab í bláæð. Þrálát mótefni gegn natalízúmabi (eitt jákvætt próf sem unnt var að endurtaka með sömu niðurstöðu minnst 6 vikum síðar) mynduðust hjá u.þ.b. 6% sjúklinga. Mótefni fundust einungis við eitt tækifæri hjá 4% sjúklinga til viðbótar. Þrálát mótefni höfðu í för með sér talsverða minnkun á árangri af meðferð með natalízúmabi og aukna tíðni ofnæmisviðbragða. Aukaleg innrennslistengd viðbrögð í tengslum við þrálát mótefni voru m.a. kuldahrollur, velgja, uppköst og andlitsroði (sjá kafla 4.4). Í DELIVER-rannsókninni, sem stóð í 32 vikur og gerð var hjá MS-sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með natalízúmabi áður, myndaði einn þátttakandi (4%) þrálát mótefni gegn natalízúmabi af þeim 26 þátttakendum sem fengu natalízúmab undir húð. Mótefni fundust einungis einu sinni hjá 5 öðrum sjúklingum (19%). Í REFINE-rannsókninni, sem stóð í 60 vikur og gerð var hjá MS-sjúklingum, kom ekki fram greinanleg mótefnasvörun hjá neinum þátttakanda (136 þátttakendur) sem skipti úr meðferð með natalízúmabgjöf í bláæð yfir í gjöf undir húð, meðan á rannsókninni stóð (sjá kafla 5.1).

Ef grunur leikur á, eftir u.þ.b. 6 mánaða meðferð, að fyrir hendi séu þrálát mótefni, annaðhvort vegna minnkaðrar verkunar eða vegna þess að fram komi innrennslistengd viðbrögð, er unnt að finna þau og staðfesta með síðara prófi, 6 vikum eftir fyrsta jákvæða prófið. Þar sem verkun kann að minnka eða tíðni ofnæmis eða innrennslistengdra viðbragða að aukast hjá sjúklingi með þrálát mótefni ber að hætta meðferð hjá sjúklingum sem mynda þrálát mótefni.

Sýkingar, þ.m.t. ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML-heilabólga) og tækifærissýkingar

Í 2-ára klínískum samanburðarprófunum á MS-sjúklingum var sýkingahlutfall u.þ.b. 1,5 á hvert sjúklingsár bæði hjá sjúklingum sem fengu natalízúmab (í bláæð) og þeim sem fengu lyfleysu. Eðli sýkinganna var almennt svipað hjá sjúklingum sem fengu natalízúmab og þeim sem fengu lyfleysu. Tilkynnt var um tilvik um niðurgang af völdum *cryptosporidium* í klínískum prófunum á

MS-sjúklingum. Í öðrum klínískum prófunum hefur verið greint frá tilvikum um aukalegar tækifærissýkingar, sem sumar hverjar voru banvænar. Meirihluti sjúklinga gerði ekki hlé á meðferð með natalízumabi meðan sýkingar voru til staðar og bati náðist með viðeigandi meðferð.

Í klínískum rannsóknum reyndust herpes sýkingar (Varicella-Zoster veira, Herpes-simplex veira) örlítið tíðari hjá sjúklingum sem fengu natalízumab en þeim sem fengu lyfleysu. Eftir markaðssetningu hafa komið fram alvarleg, lífshættuleg og í sumum tilfellum banvæn tilfelli heilabólgu og heilahimnubólgu af völdum áblásturssóttar og hlaupabólu-ristilveira hjá MS-sjúklingum sem fengu natalízumab. Lengd meðferðar með natalízumabi fyrir upphaf sjúkdóms var allt frá nokkrum mánuðum til nokkurra ára (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa sést mjög sjaldgæf tilvik um bráða sjónubólgu með drepi hjá sjúklingum sem fá þetta lyf. Sum tilvik urðu hjá sjúklingum með herpessýkingar í miðtaugakerfi (t.d. herpesheilahimnubólgu og heilabólgu). Alvarleg tilvik bráðrar sjónubólgu með drepi, í öðru eða báðum augum, leiddu til blindu hjá sumum sjúklingum. Meðferðin sem var veitt í þessum tilvikum var veirumeðferð og í sumum tilvikum aðgerð (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um tilvik um PML-heilabólgu úr klínískum rannsóknum, áhorfsrannsóknum eftir markaðssetningu og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu. PML-heilabólga leiðir venjulega til alvarlegrar fötlunar eða andláts (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið tilkynnt um tilfelli GCN-kvilla JC-veiru við notkun lyfsins eftir markaðssetningu þess. Einkenni GCN-kvilla JC-veiru eru svipuð og einkenni PML-heilabólgu.

Aukaverkanir á lifur

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar lifrarskemmdir, hækkun lifrarsensím, gallrauðadreyra eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Blóðleysi og blóðlýsublóðleysi

Í áhorfsrannsóknum eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um mjög sjaldgæf, alvarleg tilfelli af blóðleysi og blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með natalízumabi.

Illkynja sjúkdómar

Ekki kom fram neinn mismunur á nýgengishlutfalli eða eðli illkynja æxla milli sjúklinga sem fengu natalízumab og þeirra sem fengu lyfleysu á 2 ára meðferðartímabili. Hins vegar þarf að fylgjast með sjúklingum í lengri meðferðartíma áður en unnt er að útiloka áhrif natalízumabs á illkynja vöxt (sjá kafla 4.3).

Áhrif á rannsóknastofupróf

Í tveggja ára klínískum samanburðarrannsóknum á MS-sjúklingum hafði meðferð með natalízumabi í för með sér aukningu á eitilfrumum, einkjörnungum, rauðkyrningum, blákyrningum og kyrndum rauðkornum í blóðrásinni. Ekki sást hækkun á daufkyrningum. Aukningar frá grunnildi á eitilfrumum, einkjörnungum, rauðkyrningum og blákyrningum voru á bilinu frá 35 % til 140% í tilvikum einstakra frumugerða en frumufjöldinn að meðaltali hélst innan eðlilegra marka með innrennsli í bláæð. Meðan á meðferð stóð með þessu lyfi stóð sást smávægileg minnkun á hemóglóbíni (meðalminnkun 0,6 g/dl), blóðkornaskilum (meðalminnkun 2 %) og fjölda rauðra blóðkorna (meðalminnkun $0,1 \times 10^6/l$). Allar breytingar á blóðbreytum færðust í sömu gildi og fyrir meðferð, venjulega innan 16 vikna frá síðasta skammtinum af lyfinu, og breytingarnar höfðu ekki í för með sér klínísk einkenni. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið tilkynnt um rauðkyrningager (rauðkyrningar $> 1.500/mm^3$) án klínískra einkenna. Í slíkum tilvikum þegar meðferðinni var hætt gekk hækkunin á eósinfíklum til baka.

Börn

Lagt var mat á alvarlegar aukaverkanir hjá 621 MS-sjúklingum á barnsaldri sem voru teknir með í safngreiningu (sjá einnig kafla 5.1). Með hliðsjón af takmörkunum þessara gagna, komu ekki fram nein ný öryggisatriði hjá þessum sjúklingahópi. Tilkynnt var um 1 tilvik heilahimnubólgu af völdum herpesveiru í safngreiningunni. Engin tilfelli PML-heilabólgu komu fram í safngreiningunni en hins vegar hefur verið tilkynnt um PML-heilabólgu hjá börnum sem fengu natalízúmab eftir markaðssetningu lyfsins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið lagt nægjanlegt mat á öryggi skammta sem eru hærri en 300 mg. Hámarks magn sem óhætt er að gefa af natalízúmabi hefur ekki verið ákvarðað.

Ekkert mótefni er þekkt við ofskömmun natalízúmabs. Meðferð felst í stöðvun lyfjameðferðar og stuðningsmeðferð eins og þörf er á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA23.

Lyfhrif

Natalízúmab er sérhæfður samloðunarsameindarhemill og binst α 4-undireiningunni á integrínum hjá mönnum, sem eru tjáð í miklum mæli á yfirborði allra hvítkorna, að undanskildum daufkyrningum. Nánar tiltekið binst natalízúmab við α 4 β 1-integrín og hamlar víxlverkun þess við sammerktan viðtaka sinn (cognate receptor), viðloðunarsameind-1 á æðafrumum (VCAM-1) og bindlana osteópontín, og öðruvísi splæst lén fíbrónektíns, tengigeira-1 (CS-1). Natalízúmab hamlar víxlverkun α 4 β 7-integríns við samloðunarsameind-1 á æðapelsfrumum í slímhúðum (MadCAM-1). Með því að rjúfa víxlverkanir milli þessara sameinda er komið í veg fyrir gegnumfar einkjarna hvítkorna gegnum þelið og inn í bólginn starfsvef. Frekari verkunarháttur natalízúmabs gæti falist í því að bæla bólguviðbrögð sem í gangi eru í sýktum vefjum með því að hamla víxlverkun hvítkorna sem tjá α 4 við bindla sína í utanfrumuefni og á starfsvefjarfrumum. Sem slíkt gæti natalízúmab verkað bælandi á bólguvirkni sem fyrir hendi er á sýkta staðnum og hamlað frekari söfnun ónæmisfrumna inn í bólgna vefi.

Í MS-sjúkdómi eru meinsemdir taldar koma fram þegar virkjaðar T-eitilfrumur fara yfir blóð-heilaþröskuldinn. Ferðir hvítra blóðkorna yfir blóð-heilaþröskuldinn fela í sér víxlverkun milli samloðunarsameinda á bólgufrumum og þelfrumum í æðaveggnum. Víxlverkunin milli α 4 β 1 og sameindanna sem það sækir í er mikilvægur þáttur í meinafræðilegri bólgu í heilanum og með því að rjúfa þessar víxlverkanir er unnt að minnka bólguna. Við eðlilegar aðstæður tjáir starfsvefur í heila ekki VCAM-1. Þegar bólguhvetjandi cýtókín eru hins vegar fyrir hendi fjölga VCAM-1 viðtökum á þelfrumum og hugsanlega á taugatróðfrumum nærri bólgustöðunum. Bólgunni í miðtaugakerfinu í MS-sjúkdómi er þannig háttáð að það er víxlverkun α 4 β 1 við VCAM-1, CS-1 og osteópontín sem miðlar hinni traustu samloðun og gegnumfari hvítkorna inn í starfsvef heilans og gæti viðhaldið bólgukeðjunni í vefjum miðtaugakerfisins. Með því að hamla víxlverkunum α 4 β 1 við þá viðtaka sem það sækir í minnkar bólguvirknin sem fyrir hendi er í heila MS-sjúklinga og hömlun verður á frekari

söfnun ónæmisfrumna inn í bólgna vefi þannig að myndun eða stækkun á MS-meinsemdum verður minni.

Byggt á tengslum lyfjahvarfa og bindingar við $\alpha\beta 1$ -integrín sem komu fram í lyfjahvarfa-/lyfhrifalíkani með uppfærðu þýði, er EC50 fyrir bindingu natalízúmabs við $\alpha\beta 1$ -integrín talið vera 2,5 mg/l. Enginn munur sást á bindingu við $\alpha\beta 1$ -integrín eftir gjöf á 300 mg af natalízúmabi á 4 vikna fresti, annars vegar með gjöf undir húð og hins vegar í bláæð.

Verkun

Byggt á svipuðum niðurstöðum fyrir lyfjahvörf og lyfhrif hvað varðar gjöf í bláæð og undir húð eru upplýsingar um verkun eftir innrennsli í bláæð gefnar upp ásamt upplýsingum frá sjúklingum sem fá inndælingu undir húð.

Klínískra rannsóknin AFFIRM

Verkun lyfsins sem einlyfja meðferð eða innrennsli í bláæð hefur verið metin í einni slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem varði í 2 ár (AFFIRM rannsókn) á sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli sem höfðu fengið minnst 1 klínískt kast á árinu áður en þeir voru skráðir til þátttöku og höfðu hlotið einkunn á bilinu 0 til 5 á EDSS-skala (Kurtzke Expanded Disability Status Scale). Miðgildi aldurs var 37 ár og miðgildi tímalengdar sjúkdómsins var 5 ár. Sjúklingunum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá natalízúmab 300 mg (n = 627) eða lyfleysu (n = 315) á 4 vikna fresti og innrennslið var endurtekið allt að 30 sinnum. Taugafræðilegt mat var framkvæmt á 12 vikna fresti og þegar grunur lék á kasti. Árlega var framkvæmt mat með segulómun (MRI) á T1-vegnum meinsemdum sem hlaða upp gadólíníum (Gd) og segulskærum meinsemdum á T2.

Gerð og niðurstöður rannsóknarinnar koma fram í töflu 2.

Tafla 2. AFFIRM rannsókn: Helstu einkenni og niðurstöður		
Hönnun	Einlyfja meðferð; slembiröðuð, tvíblind prófun með samanburði við lyfleysu á samsíða hópum í 120 vikur	
Þátttakendur	McDonald skilmerkjum)	
Meðferð	Lyfleysa / natalízúmab 300 mg i.v. á 4ra vikna fresti	
Rannsóknarspurning eftir eitt ár	Tíðni versunar kasta	
Rannsóknarspurning eftir tvö ár	Versnun á EDSS-skala	
Aukaspurningar	Kastatíðnibreytur / segulómunarbreytur	
Þátttakendur	Lyfleysa	Natalízúmab
Slembiraðað	315	627
Luku 1 ári	296	609
Luku 2 árum	285	589
Aldur, miðgildi (svið)	37 (19-50)	36 (18-50)
Árafjöldi MS-sögu, miðgildi (svið)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tími frá sjúkdómsgreiningu í árum, miðgildi (svið)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Köst á undangengnum 12 mánuðum, miðgildi (á bilinu)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Grunngildi á EDSS-skala, miðgildi (svið)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
NIDURSTÖÐUR		
Árleg kastatíðni		
Eftir eitt ár (aðalspurning)	0,805	0,261
Eftir tvö ár	0,733	0,235
Eitt ár	Tíðnihlutfall 0,33 öryggisbil-CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Tvö ár	Tíðnihlutfall 0,32 öryggisbil-CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Lausir við köst		

Tafla 2. AFFIRM rannsókn: Helstu einkenni og niðurstöður		
Hönnun	Einlyfja meðferð; slembiröðuð, tvíblind prófun með samanburði við lyfleysu á samsíða hópum í 120 vikur	
Eftir eitt ár	53%	76%
Eftir tvö ár	41%	67%
Fötlan		
Hlutfall sjúklinga sem versnaði ¹ (staðfest í 12 vikur; meginniðurstaða)	29%	17%
Áhættuhlutfall 0,58, öryggisbil-CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001		
Hlutfall sjúklinga sem versnaði ¹ (staðfest í 24 vikur)	23%	11%
Áhættuhlutfall 0,46, öryggisbil-CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001		
Segulómun (0-2 ár)		
Miðgildi %-breytingar á rúmmáli segulskærra meinsemda á T2	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Meðalfjöldi nýrra eða nýstækkaðra segulskærra meinsemda á T2 11,0 1,9	11,0	1,9 (p<0,001)
Meðalfjöldi seguldaufra meinsemda á T1	4,6	1,1 (p<0,001)
Meðalfjöldi meinsemda sem hlaða upp Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Versnun fötlunar var skilgreind sem minnst 1,0 stiga aukning á EDSS-skala frá EDSS-grunnildi sem nam $\geq 1,0$ og hélst í 12 eða 24 vikur eða minnst 1,5 stiga aukning á EDSS-skala frá EDSS-grunnildi sem nam =0 og hélst í 12 eða 24 vikur.		

Í undirhópi sjúklinga sem töldust þurfa sérstaka meðferð við hratt versnandi MS-sjúkdómi með köstum og bata á milli (sjúklingar með 2 eða fleiri köst og 1 eða fleiri Gd+ meinsemd) var árleg kastatíðni 0,282 í hópnum sem fékk meðferð með natalízúmabi (n = 148) og 1,455 í lyfleysuhópnum (n = 61) (p < 0,001). Áhættuhlutfall hvað varðar versnun fötlunar var 0,36 (95% öryggisbil-CI : 0,17, 0,76) p = 0,008. Þessar niðurstöður fengust í *post hoc* greiningu og túlka ber þær með varúð. Engar upplýsingar liggja fyrir um alvarleika kasta áður en sjúklingar voru skráðir til þátttöku í rannsókninni.

Áhorfsáætlun með Tysabri (TOP)

Bráðabirgðagreining á niðurstöðum (frá og með maí 2015) úr yfirstandandi áhorfsáætlun með Tysabri (Tysabri Observational Program (TOP)), sem er 4. stigs, fjölsetra, einarma rannsókn (n=5.770), sýndi fram á að sjúklingar sem skipta úr beta-interferóni (n=3.255) eða glatíramerasetati (n=1.384) yfir í Tysabri sýndu viðvarandi, marktæka fækkun kasta á ársgrundvelli (p<0,0001). Meðaltal einkunna á EDSS-skala hélst stöðugt í yfir 5 ár. Í samræmi við niðurstöður um verkun hjá sjúklingum sem skiptu úr beta-interferóni eða glatíramerasetati yfir í Tysabri og sjúklingum sem skiptu úr fingólímódi (n=147) yfir í þetta lyf, kom fram marktæk fækkun kasta á ársgrundvelli (ARR) sem hélst stöðug yfir 2 ár og meðaltal einkunna á EDSS-skala hélst svipað frá grunnildi til 2. árs. Hafa skal í huga takmarkað úrtak og styttri útsetningu fyrir natalízúmabi í þessum undirhópi sjúklinga við túlkun þessara upplýsinga.

Börn

Safngreining var framkvæmd með gögnum frá 621 MS-sjúklingi á barnsaldri sem fengu meðferð með natalízúmabi (miðgildi aldurs var 17 ár, aldursbilið var 7 til 18 ára, 91% var ≥ 14 ára) eftir markaðssetningu lyfsins. Innan greiningarinnar var takmarkaður undirhópur sjúklinga með fyrirbyggjandi gögn um tíðni kasta á ársgrundvelli fyrir meðferð (158 af 621 sjúklingi) sem sýndi fram á fækkun á tíðni kasta á ársgrundvelli úr 1,466 (95% öryggisbil: 1,337; 1,604) fyrir meðferð í 0,110 (95% öryggisbil: 0,094; 0,128).

Skömmtun með lengri skammtahléum

Í fyrirframskilgreindri, afturskyggri greiningu á bandarískum sjúklingum með mótrefni gegn JC-veiru sem fengu Tysabri með gjöf í bláæð (TOUCH-sjúklingaskráin) var hættan á PML-heilabólgu borin

saman á milli sjúklinga í meðferð með samþykktu skammtahléi og sjúklinga í meðferð með lengri skammtahléum síðustu 18 mánuði útsetningar (lengri skammtahlé, skammtahlé að meðaltali um 6 vikur). Meirihluti (85%) sjúklinganna sem fengu meðferð með lengri skammtahléum höfðu fengið meðferð með samþykktu skammtahléi í ≥ 1 ár áður en skipt var yfir í lengri skammtahlé. Þessi áfangagreining sýndi fram á minni hættu á PML-heilabólgu hjá sjúklingum í meðferð með lengri skammtahléum (áhættuhlutfalls = 0,06, 95% öryggisbil = 0,01 til 0,22). Verkun þessa lyfs í meðferð með lengri skammtahléum hefur ekki verið metin og því er hlutfall áhættu og ávinnings af slíkri meðferð óþekkt (sjá kafla 4.4).

Verkunarlíkan er til fyrir sjúklinga sem skipta yfir í meðferð með lengri skammtahléum eftir ≥ 1 ár á samþykktu skammtaáætlun með lyfinu á forni lyfjagjafar í bláæð, og sem fengu ekki bakslag á árinu fyrir skiptin. Núverandi tölfraeðilíkan og hermun af lyfjahvörfum/lyfhrifum gefa til kynna að hættan á endurvirkjun MS-sjúkdóms hjá sjúklingum sem skipta yfir í lengri skammtahlé kunni að vera meiri hjá sjúklingum >80 kg að þyngd eða þeim sem eru í meðferð með skammtahléum ≥ 7 vikur. Engum framsýnum klínískum rannsóknum sem staðfesta þessar niðurstöður hefur verið lokið.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi eða verkun af gjöf undir húð með lengri skammtahléum.

REFINE klínísk rannsókn (gjöf undir húð, þýði formeðhöndlað með natalízúmabi) [innrennsli í bláæð] að lágmarki í 12 mánuði)

Gjöf undir húð var metin í slembiraðari og blindaðri 2 stigs rannsókn á samhliða hópum (REFINE) þar sem kannað var öryggi, þol og verkun margra skammtaáætlana natalízúmabs (300 mg í bláæð á 4 vikna fresti, 300 mg gjöf undir húð á 4 vikna fresti, 300 mg í bláæð á 12 vikna fresti, 300 mg gjöf undir húð á 12 vikna fresti, 150 mg í bláæð á 12 vikna fresti og 150 mg gjöf undir húð á 12 vikna fresti) hjá fullorðnum einstaklingum ($n=290$) með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli á 60 vikna tímabili. Þátttakendur höfðu fengið natalízúmab í a.m.k. 12 mánuði og verið án bakslags í 12 mánuði fyrir slembiröðun. Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að kanna áhrif margra skammtaáætlana natalízúmabs á sjúkdómsvirkni og öryggi hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var uppsafnaður fjöldi allra einstakra, virkra skemmda (CUA) sem sáust með segulómun (samtala nýrra Gd+ skemmda á heila sem sáust með segulómun og nýrra eða nýlega stækkaðra ofurþéttra T2-skemmda sem tengdust ekki Gd+ á vegnum T1 sneiðmyndum). Meðaltal allra einstakra, virkra skemmda fyrir hópinn sem fékk 300 mg undir húð á 4 vikna fresti var lágt (0,02) og sambærilegt við hópinn sem fékk 300 mg í bláæð á 4 vikna fresti (0,23). Fjöldi allra einstakra, virkra skemmda hjá hópnum sem fengu lyfið á 12 vikna fresti var marktækt hærra en hjá hópnum sem fengu lyfið á 4 vikna fresti og leiddi til þess að rannsókninni var hætt snemma hjá hópnum sem fengu lyfið á 12 vikna fresti. Vegna þess að um könnunargreingu var að ræða var ekki gerður formlegur samanburður á verkun.

DELIVER klínísk rannsókn (gjöf undir húð) þýði sem hafði ekki fengið natalízúmab áður

Verkun og öryggi natalízúmabs við gjöf undir húð hjá sjúklingum með MS sem ekki höfðu áður fengið natalízúmab var metið í 1 stigs slembiraðaðri, opinni rannsókn á mismunandi skömmtum (DELIVER). 12 þátttakendur með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli og 14 þátttakendur með síversnandi MS voru skráðir í meðferðarhópnum sem fengu lyfið undir húð. Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að bera saman lyfjahlutför og lyfhrif stakra 300 mg skammta af natalízúmabi undir húð eða í vöðva og 300 mg skammta af natalízúmabi sem gefnir voru með innrennsli í bláæð, hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm. Meðal viðbótarmarkmiða voru könnun á öryggi, þolon og mótefnamyndun við endurtekna skammta af natalízúmabi undir húð eða í vöðva.

Könnunarendapunktur í þessari rannsókn innihélt fjölda nýrra Gd+ skemmda í heila sem sáust með segulómun frá upphafi rannsóknarinnar til viku 32. Enginn þátttakendanna sem fengu meðferð með natalízúmabi fékk Gd+ skemmdir eftir að rannsókn hófst, óháð sjúkdómsgerðs (MS-sjúkdómur með köstum og bata á milli eða síversnandi MS), íkomuleið eða því hvort Gd+ skemmdir voru til staðar í upphafi. Af öllum sjúklingum í þýðinu með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli og þýðinu með síversnandi MS komu fram bakslög hjá 2 sjúklingum í hópnum sem fékk 300 mg af natalízúmabi undir húð en 3 sjúklingum í hópnum sem fékk 300 mg af natalízúmabi með innrennsli í bláæð. Lítil

fjöldi þátttakenda og breytileiki milli sjúklinga og milli tímapunkta hjá sama sjúklingi komu í veg fyrir að hægt væri að gera marktækan samanburð á verkun milli hópa.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf natalízúmabs eftir gjöf undir húð voru metin í tveimur rannsóknum. DELIVER var 1. stigs, slembiröðuð, opin rannsókn á mismunandi skömmtum sem ætlað var að meta lyfjahvörf natalízúmabs sem gefið var undir húð og í vöðva hjá MS-sjúklingum (MS-sjúkdómur með köstum og bata á milli eða síversnandi MS) ($n = 76$). (sjá lýsingu á REFINE-rannsókninni í kafla 5.1).

Framkvæmd var uppfærð þýðisgreining á lyfjahvörfum sem samanstóð af 11 rannsóknum (með gjöf á natalízúmabi undir húð og í bláæð) og upplýsingum sem fengust úr raðsýnatöku til að meta lyfjahvörf samkvæmt stöðluðum mælingum. Greiningin náði til meira en 1.286 einstaklinga sem fengu skammta á bilinu 1 til 6 mg/kg og fasta 150/300 mg skammtasamsetningu (fixed doses).

Frásög

Frásög frá stungustaðnum út í blóðrás eftir gjöf undir húð einkenndist af fyrstu gráðu frásogi með 3 klukkustunda töf sem áætluð var með líkani. Engar skýribreytur komu fram.

Aðgengi natalízúmabs eftir lyfjagjöf undir húð var 82%, metið samkvæmt uppfærðu þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum. Eftir gjöf 300 mg af natalízúmabi undir húð náðist hámarksþéttni (C_{max}) eftir u.þ.b. 1 viku (t_{max} : 5,8 dagar, á bilinu 2 til 7,9 dagar).

Meðalgildi C_{max} hjá þátttakendum með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli var 35,44 µg/ml (á bilinu 22,0 til 47,8 µg/ml) sem var 33% af hágildum sem náðust eftir gjöf í bláæð.

Eftir gjöf endurtekinna 300 mg skammta undir húð á 4 vikna fresti var lágmarksþéttni (C_{trough}) svipuð og eftir gjöf 300 mg í bláæð á 4 vikna fresti. Spágildi tíma (predicted time) þar til jafnvægi næðist var u.þ.b. 24 vikur. Lágmarksþéttni (C_{trough}) eftir gjöf natalízúmabs hvort sem gefið var í bláæð eða undir húð (á 4 vikna fresti) leiddi til svipaðrar bindingar við $\alpha\beta 1$ integrín.

Dreifing

Lyfjavarfabreytur fyrir dreifingu (CL , V_{ss} og $t_{1/2}$) og skýribreytur, fyrir bæði gjöf í bláæð og gjöf undir húð, voru þær sömu og lýst var í uppfærðu þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum.

Miðgildi dreifingarrúmmáls í jafnvægi var 5,58 l (5,27-5,92 l, 95% öryggisbil).

Brotthvarf

Áætlað miðgildi línulegrar úthreinsunar fyrir þýðið var 6,21 ml/klst. (5,60-6,70 ml/klst., 95% öryggisbil) og áætlað miðgildi helmingunartíma var 26,8 dagar. Bil 95. hundraðhlutamarks á lokahelmingunartíma var 11,6 til 46,2 dagar.

Í þýðisgreiningunni á 1.286 sjúklingum voru skoðuð áhrif valinna skýribreyta á lyfjahvörf, þ.m.t. líkamsþyngdar, aldurs, kyns, nærveru mótefna gegn natalízúmabi og lyfjasamsetningar. Einungis líkamsþyngd, nærvera mótefna gegn natalízúmabi og lyfjaformin sem notuð voru í 2. stigs rannsóknum reyndust hafa áhrif á úthreinsun natalízúmabs. Úthreinsun natalízúmabs jókst með aukinni líkamsþyngd en þó ekki í réttu hlutfalli, þannig að +/- 43% breyting á líkamsþyngd olli aðeins -38% til 36% breytingu á úthreinsun. Nærvera þrálátra mótefna gegn natalízúmabi jók úthreinsun natalízúmabs u.þ.b. 2,54-falt og samræmist það minnkaðri þéttni natalízúmabs í sermi sem sést hefur hjá sjúklingum sem endurtekið mælast jákvæðir við mælingar á mótefnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Í samræmi við lyfjafræðilega virkni natalízúmabs sást breytt umferð eítílfrumna sem aukning á hvítornum og jafnframt sem aukin þyngd á milta í flestum rannsóknum *in vivo*. Þessar breytingar gátu gengið til baka og virtust ekki hafa neinar eitrunarafleiðingar.

Í rannsóknum á músum jukust vöxtur og meinvörp sortuæxlisfrumna og æxlisfrumna úr eítílkímfrumuhvítblæði ekki við gjöf natalízúmabs.

Natalízúmab reyndist hvorki hafa litningabrenslandi né stökkbreytandi áhrif í Ames-prófi eða mæligreiningum á litningabrenslun hjá mönnum. Natalízúmab sýndi engin áhrif á mæligreiningar *in vitro* á viðkomu eða eiturverkunum í α 4-integrín-jákvæðri æxlisfrumulínu.

Minnkun á frjósemi kom fram í einni rannsókn á kvenkyns naggrísunum við stærri skammta en notaðir eru fyrir menn; natalízúmab hafði ekki áhrif á frjósemi karldýra.

Áhrif natalízúmabs á æxlun voru metin í 5 rannsóknum, 3 á naggrísunum og 2 á krabbaloðöpum (*cynomolgus monkeys*). Þessar rannsóknir sýndu engin merki um vanskapandi áhrif eða áhrif á vöxt afkvæma. Í einni rannsókn á naggrísunum varð vart við dálitla minnkun á lifun unga. Í rannsókn á öpum tvöfaldaðist fjöldi fósturláta í meðferðarhópnum sem fékk 30 mg/kg af natalízúmabi samanborið við samsvarandi samanburðarhópa. Þetta stafaði af mikilli tíðni fósturláta í meðferðarhópnum í fyrria rannsóknarþýðinu sem ekki varð vart hjá síðara rannsóknarþýðinu. Ekki er minnst á nein áhrif á tíðni fósturláta í nokkurri annarri rannsókn. Rannsókn á þunguðum krabbaloðöpum leiddi í ljós natalízúmabtengdar breytingar í fóstrum, þ.m.t. vægt blóðleysi, minnkaðan blóðflagnafjölda, aukna þyngd á milta og minnkaða þyngd á lifur og hóstarkirtli. Þessar breytingar höfðu í för með sér aukna utanbeinmergsblóðmyndun í miltanu, rýrnun á hóstarkirtli og minnkaða blóðmyndun í lifur. Blóðflagnafjöldi var einnig minnkaður í afkvæmum mæðra sem meðhöndlaðar voru með natalízúmabi fram að burði, en hins vegar voru engin merki um blóðleysi hjá þeim afkvæmum. Allar þessar breytingar komu fram við notkun stærri skammta en notaðir eru fyrir menn og gengu til baka þegar natalízúmab hafði hreinsast út.

Hjá krabbaloðöpum sem fengu meðferð með natalízúmabi fram að burði fundust lág gildi af natalízúmabi í spenamjólki sumra dýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumfosfat, einbasíkt, einhýdrat
Natríumfosfat, tvíbasíkt, heptahýdrat
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80 (E 433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Áfylltar sprautur má geyma í upprunalegum pakkningum í allt að 24 klukkustundir við stofuhita (allt að 25°C). Ekki má setja áfylltu sprauturnar aftur í kæli. Ekki má nota hitagjafa svo sem heitt vatn til að hita áfylltu sprauturnar.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver áfyllt sprauta samanstendur af áfylltri sprautu úr gleri (tegund 1A) með gúmmítappa og hörðu, hitadeigu nálarhulstri, sem inniheldur 1 ml af lausn. Nál af grófleika 27 gauge (0,33 mm) er áföst sprautunni. Hver áfyllt sprauta er með nálarhlíf sem mun sjálfkrafa hylja nálina þegar stimpillinn hefur verið sleppt að fullu.

Pakkningastærð inniheldur tvær áfylltar sprautur í hverri öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/346/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. júní 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmörk

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmörk

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi er skuldbundinn að ræða og semja við lögbært yfirvald í hverju landi, um aðgerðir til að efla frekar eftirlit með sjúklingum í meðferð með Tysabri (t.d. skráningu, eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu), eftir því sem við á. Markaðsleyfishafa ber að framkvæma þær eftirlitsaðgerðir sem samþykktar hafa verið innan þess tímaramma sem náðst hefur samkomulag um við lögtbært yfirvald.

Fræðsluefnið er ætlað til að fræða heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga/umönnunaraðila um hugsanlega hættu á myndun PML-heilabólgu, greiningu hennar og meðferð, en einnig um greiningu og meðferð við mögulegum afleiðingum hennar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Tysabri er markaðssett muni öllum heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum/umönnunaraðilum, sem búist er við að ávísi/noti Tysabri, verða séð fyrir eftirfarandi fræðsluefni:

- Fræðsluefni fyrir lækna:
 - Samantekt á eiginleikum lyfs
 -
 - Upplýsingar fyrir lækna og leiðbeiningar um meðferð
- Upplýsingapakka fyrir sjúklinga:
 - Fylgiseðill
 -
 - Viðvörðunarkort fyrir sjúklinga
 - Eyðublað fyrir upphaf meðferðar og áframhaldandi meðferð
 - Eyðublað fyrir stöðvun meðferðar

Í fræðsluefninu skulu koma fram eftirfarandi lykilþættir:

Upplýsingar fyrir lækna og leiðbeiningar um meðferð:

- Bakgrunnsupplýsingar um aukna hættu á ódæmigerðum/tækifærissýkingum, einkum PML-heilabólgu, sem getur komið fram við meðferð með Tysabri. Þar með talin ítarleg umfjöllun um gögn (þ.m.t. gögn um **faraldsfræði, uppruna sjúkdóms og meinafræði**) sem tengjast myndun PML-heilabólgu hjá sjúklingum í meðferð með Tysabri.
- Upplýsingar sem tengjast **greiningu á áhættuþáttum** fyrir PML-heilabólgu sem tengist Tysabri, þ.m.t. niðurstöður áhættumatsalgríms fyrir PML-heilabólgu sem tekur saman hættuna á PML-heilabólgu út frá áhættuþættinum (stöðu mótefna í blóði gegn John Cunningham veiru [JC-veiru], fyrri notkun á ónæmisbælandi lyfjum og tímalengd meðferðar [eftir meðferðarári]) og lagskiptir þessari áhættu með stuðli þegar við á.
- **Upplýsingar um lengingu skammtahlés til að draga úr áhættu á PML-heilabólgu**, þ.m.t. áminning um samþykkt skammtaáætlun. Minnkuð áhætta PML-heilabólgu byggir á gögnum frá gjöf með inndælingu í bláæð. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi eða verkun skömmtunar á 6 vikna fresti með gjöf undir húð.

- Innifaldar **leiðbeiningar um eftirlit** fyrir segulómun (MRI) og mótefni gegn JC-veiru byggðar á hættunni á PML-heilabólgu, þ.m.t. ráðlagðar tímasetningar, verklagsreglur og túlkun niðurstaðna.
- Upplýsingar um **greiningu PML-heilabólgu**, þ.m.t. helstu atriði, klínískt mat (þ.m.t. segulóm skoðun og rannsóknarstofufupróf) og mismunagreining milli PML-heilabólgu og MS-kasts.
- Ráðleggingar um **meðhöndlun** í tilvikum þegar grunur leikur á PML-heilabólgu, þ.m.t. mat á virkni PLEX-meðferðar og meðhöndlun á tengdu IRIS-heilkenni.
- Upplýsingar um **greiningu** á PML-heilabólgu, þ.m.t. upplýsingar um bætingu í niðurstöðum sem komið hafa fram í tilvikum PML-heilabólgu án einkenna.
- Áminning um að óháð því hvort áhættuþættir PML-heilabólgu séu til staðar eða ekki skal auka klínískt eftirlit með PML-heilabólgu hjá öllum sjúklingum í meðferð með Tysabri og í 6 mánuði eftir að **meðferðinni er hætt**.
- Yfirlýsing um að öll tiltæk gögn sem lýsa hættu á PML-heilabólgu eigi við um lyfjagjöf í bláæð. Með hliðsjón af svipuðum lyfhrifum sé gert ráð fyrir að sama hættu á PML-heilabólgu og viðkomandi áhættuþættir eigi við um mismunandi íkomuleiðir.
- Áminning um að nauðsyn þess að ræða ávinning og áhættu af meðferð með Tysabri við sjúklinginn og kröfuna um að afhenda upplýsingapakka sjúklings.

Viðvörðunarkort fyrir sjúklinga:

- Áminning til sjúklinga um að sýna kortið öllum læknum og/eða umönnunaraðilum sem koma að meðferð þeirra og vera með kortið á sér í 6 mánuði frá síðasta skammti af Tysabri meðferð.
- Áminning um að lesa fylgiseðilinn vandlega áður en meðferð með Tysabri er hafin og að ekki skuli hefja meðferð með Tysabri ef um er að ræða alvarlegt vandamál í ónæmiskerfinu.
- Áminning til sjúklinga um að taka engin önnur lyf til lengri tíma við MS-sjúkdómnum á meðan þeir fá Tysabri.
- Lýsing á PML-heilabólgu, hugsanlegum einkennum og meðferð við PML-heilabólgu.
- Áminning um hvert skuli tilkynna um aukaverkanir.
- Upplýsingar um sjúklinginn, meðferðarlækni og dagsetningu þegar meðferð með Tysabri hófst.

Upphaf meðferðar og eyðublöð fyrir áframhaldandi meðferð:

- Upplýsingar um PML-heilabólgu (ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu) og IRIS-heilkenni (ónæmisendurvirkjunarheilkenni), þ.m.t. hættu á PML-heilabólgu meðan á meðferð með Tysabri stendur flokkaða á grundvelli fyrri meðferðar með ónæmisbælandi lyfjum og sýkingar af völdum JC-veiru.
- Staðfesting á því að læknirinn hafi rætt um hættuna á PML-heilabólgu og hættuna á IRIS-heilkenni ef meðferð er hætt í kjölfar gruns um PML-heilabólgu og staðfesting á að sjúklingur skilji hættuna á PML-heilabólgu og hafi fengið afrit af eyðublaðinu og viðvörðunarkort fyrir sjúklinga.
- Deili á sjúklingnum og nafn læknisins sem ávísar lyfinu.

Á eyðublaðinu fyrir áframhaldandi meðferð skulu koma fram sömu þættir og á eyðublaðinu fyrir upphaf meðferðar og þar að auki yfirlýsing um að hættan á PML-heilabólgu aukist eftir því sem meðferðin varir lengur og að meðferð umfram 24 mánuði feli í sér aukalega hættu.

Eyðublað fyrir stöðvun meðferðar

- Upplýsingar fyrir sjúkling um að PML-heilabólga hafi verið tilkynnt allt að 6 mánuðum eftir að meðferð með Tysabri var hætt og að hann skuli því vera með viðvörunarkort sjúklings á sér eftir að meðferðinni lýkur.
- Áminning um einkenni PML-heilabólgu og hvenær segulómun kann að eiga við.
- Tilkynning aukaverkana

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

TYSABRI 300 mg innrennslisþykkni, lausn natalízúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 15 ml hettuglas af þykkni inniheldur 300 mg natalízúmab (20 mg í hverjum ml). Eftir þynningu inniheldur innrennslislausnin u.þ.b. 2,6 mg/ml af natalízúmabi.

3. HJÁLPAFENI

Natríumfosfat, einbasískt, einhýdrat; natríumfosfat, tvíbasískt, heptahýdrat; natríumklóríð; pólýsorbit 80 (E 433); og vatn fyrir stungulyf.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.

1 x 15 ml hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Þynnið fyrir innrennslis.

Má ekki hrísta eftir þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli . Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/346/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

TYSABRI 300 mg innrennslisþykkni, lausn
natalízúmab
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Þynnið fyrir innrennslu. Má ekki hrista eftir þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

15 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tysabri 150 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
natalízúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 150 mg af natalízúmabi í 1 ml lausn.

3. HJÁLPAREFNI

natríumfosfat, einbasískt, einhýdrat; natríumfosfat, tvíbasískt, heptahýdrat; natríumklóríð; pólýsorbat 80 (E 433); og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
2 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið tvær 150 mg sprautur.
Fullur skammtur = 300 mg.



8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sprautur má geyma við herbergishita (allt að 25 °C) í allt að 24 klukkustundir. Setjið ekki aftur í kæli.

Skráð dagsetning og tími þegar tekið var úr kæli:

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/346/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

SPRAUTUBAKKI

1. ANNAÐ

Notið tvær 150 mg sprautur
Fullur skammtur = 300 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
MERKIMIÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tysabri 150 mg stungulyf
natalizumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tysabri 300 mg innrennslisþykkni, lausn natalízúmab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Til viðbótar við fylgiseðilinn mun læknirinn afhenda þér viðvörunkort fyrir sjúklinga. Það inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita um áður en meðferð með Tysabri hefst og meðan á henni stendur.

- Geymið fylgiseðilinn og viðvörunkortið fyrir sjúklinga. Nauðsynlegt getur verið að lesa þau síðar. Berið viðvörunkortið og fylgiseðilinn á ykkur meðan á meðferð stendur og í sex mánuði eftir að fenginn er síðasti skammturinn af þessu lyfi þar sem fram geta komið aukaverkanir jafnvel eftir að meðferð er hætt.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tysabri og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Tysabri
3. Hvernig Tysabri er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tysabri
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tysabri og við hverju það er notað

Tysabri er notað til að meðhöndla MS-sjúkdóm (multiple sclerosis). Það inniheldur virka innihaldsefnið natalízúmab. Það kallast einstofna mótefni.

MS-sjúkdómur veldur bólgu í heilanum sem skemmir taugafrumur. Þessi bólga kemur fram þegar hvít blóðkorn komast í heila og mænu. Þetta lyf hindrar að hvítu blóðkornin komist í heilann. Þannig minnka taugaskemmdir af völdum MS-sjúkdóms.

Einkenni MS-sjúkdóms

Einkenni MS-sjúkdóms eru mismunandi milli sjúklinga og þú kannt að finna fyrir sumum þeirra eða engum.

Þau geta verið: gönguvandamál, dofi í andliti, handleggjum eða fótleggjum, erfiðleikar með sjón, þreyta, tilfinning um jafnvægisleysi eða vönkun, blóðru- og hægðavandamál, erfiðleikar með hugsun og einbeitingu, þunglyndi, bráðir eða langvinnir verkir, kynlífsvandamál, stirðleiki og vöðvakrampar.

Þegar einkennin blossa upp er talað um *kast* (sem einnig mætti kalla elnun eða versnun). Í kasti kann einkennanna að verða vart snögglega, innan nokkurra klukkustunda, eða hægversnandi í nokkra daga. Einkennin lagast síðan venjulega smátt og smátt (og þá er talað um bata).

Hvernig Tysabri getur hjálpað

Í rannsóknum minnkaði þetta lyf stigmyndun fötlunar af völdum MS-sjúkdóms um u.þ.b. helming og minnkaði fjölda MS-kasta um u.þ.b. tvo þriðju hluta. Vera kann að engrar bótar verði vart meðan þú færð meðferð með þessu lyfi, en það gæti samt verið að verka með því að hindra versnun á MS-sjúkdómnum.

2. Áður en þú færð Tysabri

Áður en hafin er meðferð með þessu lyfi er mikilvægt að ræða við lækinn um ávinninginn sem búast má við af meðferðinni og hættunarfærni sem henni tengjast.

Ekki má gefa þér Tysabri

- Ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir natalízúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur **greinst með PML-heilabólgu** (ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu). PML-heilabólga er sjaldgæf sýking í heila.
- Ef þú átt við alvarlegt vandamál að stríða tengt **ónæmiskerfinu** Þetta getur verið vegna sjúkdóms (á borð við HIV) eða vegna lyfs sem þú notar eða hefur notað áður (sjá hér fyrir neðan).
- Ef þú notar **lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið**, þar á meðal tiltekin önnur lyf sem notuð eru til að meðhöndla MS-sjúkdóminn. Ekki má nota þessi lyf með Tysabri.
- Ef þú ert með **krabbamein** (nema um sé að ræða gerð af húðkrabbameini sem nefnist *grunnfrumukrabbamein*).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þú þarft að ræða við lækinn um það hvort meðferð með Tysabri henti þér best. Gera skal þetta áður en þú byrjar að fá Tysabri og þegar þú hefur fengið Tysabri lengur en í tvö ár.

Hugsanleg sýking í heila (PML-heilabólga)

Sumir einstaklingar sem fá þetta lyf (færri en 1 af hverjum 100) hafa fengið sjaldgæfa bólgu í heila sem kallast PML-heilabólga (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga – *progressive multifocal leukoencephalopathy*). PML-heilabólga getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða andláts.

- Áður en meðferð er hafin mun lækinn fara fram á að tekin sé **blóðprufa hjá öllum sjúklingum** til að athuga með sýkingu af völdum JC-veiru. JC-veira er algeng veira sem veldur venjulega ekki veikindum. Hins vegar er PML-heilabólga tengd við aukningu JC-veiru í heila. Ástæðan fyrir þessari fjölgun hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með Tysabri er ekki þekkt. Fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur mun lækinn gera blóðrannsókn til að kanna hvort fyrir hendi séu mótefni gegn JC-veiru sem gefur vísbendingu um að þú hafir smitast af JC-veirunni.
- Lækinn mun láta gera **segulóm skoðun** sem verður endurtekin meðan á meðferð stendur til að útiloka PML-heilabólgu.
- **Einkenni PML- ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu** geta verið svipuð MS-kasti (sjá kafla 4 „*Hugsanlegar aukaverkanir*“). PML-heilabólga getur komið fram í allt að 6 mánuði eftir að meðferð með Tysabri er lokið.
- **Láttu lækinn vita eins fljótt og auðið er** ef þú telur að MS-sjúkdómurinn sé að versna, eða ef þú tekur eftir nýjum einkennum meðan á meðferð með Tysabri stendur eða í allt að 6 mánuði eftir að meðferð er lokið.
- **Talaðu við maka þinn eða umönnunaraðila** og láttu hann vita hverju hann á að leita eftir (sjá jafnframt kafla 4, „*Hugsanlegar aukaverkanir*“). Það kann að vera erfitt fyrir þig að taka eftir sumum einkennum, svo sem breytingum á skapi eða hegðun, ringlun, erfiðleikum með tal og

tjáningu. Ef þú færð eitthvað af þessu **gætirðu þurft á frekari rannsóknum að halda**. Vertu á varðbergi gagnvart einkennum í 6 mánuði eftir að þú hættir að fá Tysabri.

- Geymdu viðvörunarkortið sem lækurinn afhenti þér. Það inniheldur þessar upplýsingar. Sýndu það maka þínum eða umönnunaraðilum.

Þrjú atriði geta aukið hættuna á PML-heilabólgu við notkun á Tysabri: Ef þú hefur tvo eða fleiri þessara áhættuþátta er áhættan meiri:

- **Ef mótefni gegn JC-veiru finnast** í blóði sjúklings. Þetta eru merki um að veiran sé í líkamanum. Rannsókn mun fara fram fyrir og á meðan á meðferð Tysabri stendur.
- **Ef þú færð meðferð í langan tíma** með Tysabri, einkum ef um er að ræða tvö ár eða lengur.
- **Ef áður hefur verið tekið lyf af flokki lyfja sem kallast *ónæmisbælandi lyf*** sem draga úr virkni ónæmiskerfisins.

Annað ástand, sem kallast GCN kvilli JC-veiru (JC veiru korntaugafrumukvilli) orsakast einnig af JC-veiru og hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá Tysabri. Einkenni GCN-kvilla JC-veiru eru svipuð einkennum PML-heilabólgu.

Ef þú ert í minni hættu á PML-heilabólgu gæti lækurinn endurtekið prófanir reglulega til að athuga hvort:

- Þú ert enn án mótefna gegn JC-veiru í blóðinu.
- Þú hefur fengið meðferð í meira en 2 ár og ert ennþá með minna magn af mótefnum gegn JC-veiru í blóðinu.

Ef einstaklingur fær PML-heilabólgu

Hægt er að meðhöndla PML-heilabólgu og meðferð með Tysabri verður stöðvuð. Þó sýna sumir einstaklingar viðbrögð þegar Tysabri hverfur úr líkamanum. Þessi viðbrögð (þekkt sem IRIS eða ónæmisendurvirkjunarheilkenni) gætu leitt til þess að sjúkdómsástand versni, þ.m.t. að heilastarfsemi versni.

Vertu á varðbergi gagnvart öðrum sýkingum

Sumar sýkingar aðrar en PML-heilabólga geta einnig verið alvarlegar og geta orsakast af veirum, bakteríum og öðrum orsökum.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita umsvifalaust ef þú telur að þú sért með sýkingu (sjá einnig kafla 4, "*Hugsanlegar aukaverkanir*").

Breytingar á blóðflögum

Natalízúmab getur fækkað blóðflögum sem sjá um blóðstorknun. Það getur leitt til sjúkdóms sem kallast blóðflagnafæð (sjá kafla 4) þar sem blóðið storknar ekki nógu hratt til að stöðva blæðingu. Það getur valdið marblettum og öðrum alvarlegri kvillum eins og mikilli blæðingu. Þú skalt ræða strax við lækinn ef þú ert með óútskýrða marbletti, rauða eða fjólubláa bletti í húðinni (kallast depilblæðingar), blæðingu úr skurðsári í húð sem hættir ekki eða vætlar úr, langvarandi blæðingu úr góm eða nefi, blóð í þvagi eða hægðum eða blæðingu í hvítu augna.

Börn og unglingar

Ekki má gefa þetta lyf börnum eða unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tysabri

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Þú **mátt ekki fá** þetta lyf ef verið er að gefa þér lyf sem hafa áhrif á **ónæmiskerfið**, þar á meðal tiltekin önnur lyf sem notuð eru til að meðhöndla MS-sjúkdóminn.
- Það kann að vera að þú getir ekki notað þetta lyf ef þú hefur **áður** fengið einhver lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

- **Ekki nota þetta lyf ef þú ert þunguð** nema þú hafir rætt það við lækninn. Gættu þess að láta lækninn þegar í stað vita ef þú ert þunguð, telur að þú gætir verið þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.
- **Ekki má hafa barn á brjósti meðan Tysabri er notað.** Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að hætta brjóstgjöf eða hætta að nota lyfið.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Læknirinn mun vega og meta áhættuna fyrir barnið og ávinninginn fyrir móðurina.

Akstur og notkun véla

Sundl er mjög algeng aukaverkun. Finnir þú fyrir slíku skaltu hvorki aka né nota vélar.

Tysabri inniheldur natríum

Hvert hettuglas af lyfinu inniheldur 2,3 mmól (eða 52 mg) af natríum. Eftir að lyfið hefur verið þynnt til notkunar inniheldur það 17,7 mmól (eða 406 mg) af natríum í hverjum skammti. Hafðu þetta í huga ef þú ert á natríumskertu mataræði.

3. Hvernig Tysabri er gefið

Læknir, sem hefur reynslu af meðferð við MS-sjúkdómi, mun gefa Tysabri með innrennsli í bláæð. Læknirinn gæti ákveðið að skipta út lyfinu sem þú notar við MS-sjúkdómnum fyrir Tysabri að því tilskildu að engin vandamál tengist fyrri meðferðinni.

- Læknirinn mun biðja um **blóðprufur** fyrir mótefnum JC-veiru og öðrum hugsanlegum vandamálum.
- Læknirinn mun láta gera **segulómun** sem verður endurtekin meðan á meðferð stendur.
- **Þegar skipt er úr vissum MS-lyfjum** gæti læknirinn ráðlagt þér að bíða í ákveðinn tíma, til að tryggja að stærsti hluti fyrra lyfsins sé farinn úr líkamanum.
- Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 300 mg sem gefin eru einu sinni á 4 vikna fresti.
- Þynna verður Tysabri áður en það er gefið. Lyfið er gefið með dreypi í bláæð (sem innrennslislyf), venjulega í handlegg. Innrennslið varir u.þ.b. 1 klst.
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk um hvernig skuli útbúa og gefa lyfið eru gefnar aftast í þessum fylgiseðli.

Ef hætt er að nota Tysabri

Stöðug skömmtun með Tysabri er mikilvæg, einkum fyrstu mánuði meðferðar. Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið meðan þú og læknirinn komist að þeirri niðurstöðu að það sé að hjálpa þér. Sjúklingar sem fengu einn eða tvo skammta af Tysabri og gerðu svo hlé á meðferð í þrjá mánuði eða lengur, voru líklegri til að fá ofnæmi þegar meðferð var hafin á ný.

Athugun á ofnæmisviðbrögðum

Nokkrir sjúklingar hafa fengið ofnæmisviðbrögð við þessu lyfi. Læknirinn kann að gæta að ofnæmisviðbrögðum meðan á innrennsli stendur og í 1 klst. eftir að því lýkur. Sjá jafnframt kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Ef gleymist að nota Tysabri

Ef sleppt er úr venjulegum skammti af Tysabri ber að ganga frá því við lækninn að fá hann eins fljótt og auðið er. Síðan má halda áfram að fá skammt af Tysabri á 4 vikna fresti.

Mun Tysabri virka til frambúðar?

Hjá fáeinum sjúklingum sem fá Tysabri geta náttúrulegar varnir líkamans með tímanum komið í veg fyrir að lyfið virki sem skyldi þar sem líkaminn myndar mótefni gegn lyfinu. Læknirinn þinn getur þá ákveðið hvort þetta lyf virkar ekki rétt fyrir þig út frá blóðrannsóknnum og mun stöðva meðferðina ef nauðsynlegt er.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um Tysabri. Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Talið tafarlaust við lækninn eða hjúkrunarfræðing ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi.

Merki um sýkingu í heila

- Breytingar á persónuleika og hegðun á borð við ringlun, óráð eða meðvitundarleysi.
- Krampar (flog)
- Höfuðverkur
- Ógleði / uppköst
- Stífleiki í hálsi
- Afar mikið ljósnæmi
- Hiti
- Útbrot (einhvers staðar á líkamanum)

Þessi einkenni geta orsakast af sýkingu í heila (*heilabólgu eða PML-heilabólgu*) eða í lögnum sem umlykja heilann (*heilahimnubólgu*).

Merki um aðrar alvarlegar sýkingar

- Óútskýrður sótthiti
- Slæmur niðurgangur
- Mæði
- Langvarandi sundl
- Höfuðverkur
- Þyngdartap
- Slen
- Skert sjón
- Verkur eða roði í auga (augum)

Merki um ofnæmisviðbrögð

- Útbrot með kláða (*ofsakláði*)
- Þroti í andliti, vörum eða tungu
- Öndunarerfiðleikar
- Brjóstverkur eða óþægindi fyrir brjósti
- Hækkun eða lækkun á blóðþrýstingi (læknirinn eða hjúkrunarfræðingur tekur eftir því ef fylgst er með blóðþrýstingi)

Þessar eru líklegastar meðan á innrennsli stendur eða stuttu eftir það.

Merki um hugsanleg lifrarvandamál

- Gulur litur á húð eða augnhvítu
- Óeðlilega dökkt þvag
- Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð einhverjar aukaverkanir sem taldar eru upp hér fyrir ofan eða ef þú telur að þú sért með sýkingu. **Sýnið** öllum læknum eða hjúkrunarfræðingum sem koma að meðferðinni **viðvörunarkortið** og fylgiseðilinn en ekki einungis taugasérfræðingnum.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þvagfærasýking
- Eymsli í kverkum og nefrennsli eða nefstífla
- Höfuðverkur
- Sundl
- Flökurleiki (*ógleði*)
- Liðverkir
- Þreyta
- Sundl, ógleði, kláði og kuldahrollur meðan á innrennsli stendur eða stuttu eftir það

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna sem getur valdið því að húðin verður fól og að þú finnst fyrir mæði eða orkuleysi)
- Ofnæmi
- Skjálfti
- Útbrot með kláða (*ofsakláði*)
- Ógleði (*uppköst*)
- Hiti
- Öndunarerfiðleikar (*mæði*).
- Roði í andliti eða líkama (*roði*)
- Herpessýkingar
- Roði, kláði eða verkur í kringum innrennslistaðinn. Þú gætir upplifað mar, roða, verk, kláða eða bólgu

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Alvarlegt ofnæmi (*bráðaofnæmisviðbrögð*)
- Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
- Bólgujúkdómur eftir að gjöf lyfsins er hætt
- Bólga í andliti
- Aukning hvítra blóðkorna (rauðkyrningager)
- Fækkun blóðflagna
- Mar sem kemur auðveldlega fram (purpuri)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- Herpessýking í auga
- Alvarlegt blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna sem getur valdið því að húðin verður fól og að þú finnst fyrir mæði eða orkuleysi)
- Mikil bólga undir húð
- Aukning gallrauða í blóði (*gallrauðadreyri*) sem getur valdið einkennum á borð við gulnun augna eða húðar, hita og þreytu

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Óvenjulegar sýkingar (svokallaðar „*tækifærissýkingar*“)
- Skemmdir á lifur

Talaðu við lækinn eins fljótt og auðið er ef þú heldur að þú sért með sýkingu.

Þessar upplýsingar er einnig að finna í viðvörunkortinu fyrir sjúklinga sem lækinn hefur afhent þér.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tysabri

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Óopnað hettuglas:

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynnt lausn:

Eftir þynningu er mælt með að nota lyfið þegar í stað. Ef þynnt innrennslislausnin er ekki notuð þegar í stað verður að geyma hana við 2°C til 8°C og gefa hana innan 8 klst. eftir þynningu.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir í vökvanum og/eða vökvinn í hettuglasinu er upplitaður.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tysabri inniheldur

Virka innihaldsefnið er natalízúmab. Hvert 15 ml hettuglas af þykkni inniheldur 300 mg natalízúmab (20 mg í hverjum ml). Þegar innrennslislyfið, lausnin hefur verið þynnt út inniheldur hún um það bil 2,6 mg í hverjum ml af natalízúmabi.

Önnur innihaldsefni eru:

Natríumfosfat, einbasíkt, einhýdrat,

Natríumfosfat, tvíbasíkt, heptahýdrat,

Natríumklóríð (sjá kafla 2, „Tysabri inniheldur natríum“),

Pólýsorbit 80 (E 433)

Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Tysabri og pakkningastærðir

Tysabri er tær, litlaus til örlítið skýjaður vökvi.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas úr gleri.

Markaðsleyfishafi

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

Framleiðandi

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Danmörk

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

Malta
Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 40

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

1. Rýnið í Tysabri hettuglasið í leit að ögnum áður en lyfið er þynnt og gefið. Ef agnir sjást og/eða vökvinn í hettuglasinu er ekki litlaus, tær til örlítið ópallýsandi, má alls ekki nota hettuglasið.
2. Beitið smitgát þegar lyfið er undirbúið. Fjarlægjið smellilokið af hettuglasinu. Stingið sprautunálinni inn í hettuglasið um miðjan gúmmítappann og dragið upp 15 ml af innrennslisþykkni.
3. Bætið þessum 15 ml af innrennslisþykkninu í 100 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn. Snúið lausninni varlega á hvolf til þess að hún blandist algerlega. Má ekki hrista.
4. Tysabri má alls ekki blanda saman við önnur lyf eða þynningarvökva.
5. Rýnið í þynnt lyfið í leit að ögnum eða upplitun áður en lyfið er gefið. Ekki má nota lyfið ef það er upplitað eða ef aðskotaagnir sjást.
6. Nota ber þynnt lyfið eins fljótt og auðið er, og að minnsta kosti innan 8 klst. frá þynningu. Ef þynnt lyfið er geymt við 2°C til 8°C (má ekki frjósa), leyfið þá lausninni að hitna í stofuhita áður en innrennslu hefst.
7. Gefa ber þynnta lausnina með innrennslu í bláæð sem varir 1 klst., u.þ.b. á hraðanum 2 ml á mínútu.
8. Eftir að innrennslinu er lokið ber að skola bláæðarlegginn með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfslausn.
9. Hvert hettuglas er einungis einnota.
10. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja þarf að skrá greinilega heiti lyfsins (Tysabri) og lotunúmer lyfsins sem gefið er.
11. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tysabri 150 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu natalízúmab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Til viðbótar við fylgiseðilinn mun læknirinn afhenda þér viðvörunarkort fyrir sjúklinga. Það inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita um áður en meðferð með Tysabri hefst og meðan á henni stendur.

- Geymið fylgiseðilinn og viðvörunarkortið fyrir sjúklinga. Nauðsynlegt getur verið að lesa það síðar. Berið viðvörunarkortið og fylgiseðilinn á ykkur meðan á meðferð stendur og í sex mánuði eftir að fenginn er síðasti skammturinn af þessu lyfi þar sem fram geta komið aukaverkanir jafnvel eftir að meðferð er hætt.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tysabri og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Tysabri
3. Hvernig Tysabri er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tysabri
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tysabri og við hverju það er notað

Tysabri er notað til að meðhöndla MS-sjúkdóm (multiple sclerosis). Það inniheldur virka innihaldsefnið natalízúmab. Það kallast *ein stofna mótefni*.

MS-sjúkdómur veldur bólgu í heilanum sem skemmir taugafrumur. Þessi bólga kemur fram þegar hvít blóðkorn komast í heila og mænu. Þetta lyf hindrar að hvítu blóðkornin komist í heilann. Þannig minnka taugaskemmdir af völdum MS-sjúkdóms.

Einkenni MS-sjúkdóms

Einkenni MS-sjúkdóms eru mismunandi milli sjúklinga og þú kannt að finna fyrir sumum þeirra eða engum.

Þau geta verið: gönguvandamál, dofi í andliti, handleggjum eða fótleggjum, erfiðleikar með sjón, þreyta, tilfinning um jafnvægisleysi eða vöndun, blóðru- og hægðavandamál, erfiðleikar með hugsun og einbeitingu, þunglyndi, bráðir eða langvinnir verkir, kynlífsvandamál, stírðleiki og vöðvakrampar.

Þegar einkennin blossa upp er talað um *kast* (sem einnig mætti kalla elnun eða versnun). Í kasti kann einkennanna að verða vart snögglega, innan nokkurra klukkustunda, eða hægversnandi í nokkra daga. Einkennin lagast síðan venjulega smátt og smátt (og þá er talað um *bata*).

Hvernig Tysabri getur hjálpað

Í rannsóknum minnkaði lyfið stigmyndun fötlunar af völdum MS-sjúkdóms um u.þ.b. helming og minnkaði fjölda MS-kasta um u.þ.b. tvo þriðju hluta. Vera kann að engrar bótar verði vart meðan þú færð meðferð með lyfinu, en það gæti samt verið að verka með því að hindra versnun á MS-sjúkdómnum.

2. Áður en þú færð Tysabri

Áður en hafin er meðferð með þessu lyfi er mikilvægt að ræða við lækinn um ávinninginn sem búast má við af meðferðinni og hættunarfærni sem henni tengjast.

Ekki má gefa þér Tysabri

- Ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir natalízúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur **greinst með PML-heilabólgu** (*ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu*). PML-heilabólga er sjaldgæf sýking í heila.
- Ef þú átt við alvarlegt vandamál að stríða tengt **ónæmiskerfinu**. Þetta getur verið vegna sjúkdóms (á borð við HIV), eða vegna lyfs sem þú notar eða hefur notað áður (sjá að neðan).
- Ef þú notar **lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið**, þar á meðal tiltekin önnur lyf sem notuð eru til að meðhöndla MS-sjúkdóminn. Ekki má nota þessi lyf með Tysabri.
- Ef þú ert með **krabbamein** (nema um sé að ræða gerð af húðkrabbameini sem nefnist *grunnfrumukrabbamein*).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þú þarft að ræða við lækinn um það hvort meðferð með Tysabri henti þér best. Gera skal þetta áður en byrjað er að nota þetta lyf og þegar lyfið hefur verið notað lengur en tvö ár.

Hugsanleg sýking í heila (PML-heilabólga)

Sumir einstaklingar sem fá þetta lyf (færri en 1 af hverjum 100) hafa fengið sjaldgæfa sýkingu í heila sem kallast PML (*ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga*, e. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). PML-heilabólga getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða andláts.

- Áður en meðferð er hafin mun lækinn fara fram á að tekin sé **blóðprufa hjá öllum sjúklingum** til að athuga með sýkingu af völdum JC-veiru. JC-veira er algeng veira sem veldur venjulega ekki veikindum. Hins vegar er PML-heilabólga tengd við aukningu JC-veiru í heila. Ástæðan fyrir þessari fjölgun hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með Tysabri er ekki þekkt. Fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur mun lækinn gera blóðrannsókn til að kanna hvort fyrir hendi séu mót efni gegn JC-veiru sem gefur vísbendingu um að þú hafir smitast af JC-veirunni.
- Lækinn mun láta gera **segulóm skoðun** sem verður endurtekin meðan á meðferð stendur til að útiloka PML-heilabólgu.
- **Einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu** geta verið svipuð MS-kasti (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*). PML-heilabólga getur komið fram í allt að 6 mánuði eftir að meðferð með Tysabri er lokið.

Láttu lækinn vita eins fljótt og auðið er ef þú telur að MS-sjúkdómurinn sé að versna, eða ef þú tekur eftir nýjum einkennum meðan á meðferð með Tysabri stendur eða í allt að 6 mánuði eftir að meðferð er lokið.

- **Talaðu við maka þinn eða umönnunaraðila** og láttu hann vita hverju hann á að leita eftir (sjá jafnframt kafla 4, *“Hugsanlegar aukaverkanir”*). Það kann að vera erfitt fyrir þig að taka eftir sumum einkennum, svo sem breytingum á skapi eða hegðun, ringlun, erfiðleikum með tal og tjáningu. Ef þú færð eitthvað af þessu **gætirðu þurft á frekari rannsóknnum að halda**. Vertu á varðbergi gagnvart einkennum í 6 mánuði eftir að þú hættir notkun Tysabri.

- Geymdu viðvörunarkortið sem læknirinn afhenti þér. Það inniheldur þessar upplýsingar. Sýndu það maka þínum eða umönnunaraðilum.

Þrjú atriði geta aukið hættuna á PML-heilabólgu við notkun á Tysabri: Ef þú hefur tvo eða fleiri þessara áhættuþátta er áhættan meiri:

- **Ef mótefni gegn JC-veiru finnast** í blóði sjúklings. Þetta eru merki um að veiran sé í líkamanum. Rannsókn mun fara fram fyrir og á meðan á meðferð Tysabri stendur.
- **Ef þú færð meðferð í langan tíma** með Tysabri, einkum ef um er að ræða tvö ár eða lengur.
- **Ef áður hefur verið tekið lyf af flokki lyfja sem kallast *ónæmisbælandi lyf*** sem draga úr virkni ónæmiskerfisins.

Annað ástand, sem kallast GCN kvilli JC-veiru (JC veiru korntaugafrumukvilli) orsakast einnig af JC-veiru og hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá Tysabri. Einkenni GCN-kvilla JC-veiru eru svipuð einkennum PML-heilabólgu.

Ef þú ert í minni hættu á PML-heilabólgu gæti læknirinn endurtekið prófanir reglulega til að athuga hvort:

- Þú ert enn án mótefna gegn JC-veiru í blóðinu.
- Ef þú hefur fengið meðferð í meira en 2 ár og ert ennþá með minna magn af mótefnum gegn JC-veiru í blóðinu.

Ef einstaklingur fær PML-heilabólgu

Hægt er að meðhöndla PML-heilabólgu og meðferð með Tysabri verður stöðvuð. Þó sýna sumir einstaklingar **viðbrögð** þegar Tysabri hverfur úr líkamanum. Þessi viðbrögð (þekkt sem **IRIS** eða ónæmisendurvirkjunarheilkenni) gætu leitt til þess að sjúkdómsástand versni, þ.m.t. að heilastarfsemi versni.

Vertu á varðbergi gagnvart öðrum sýkingum

Sumar sýkingar aðrar en PML-heilabólga geta einnig verið alvarlegar og geta orsakast af veirum, bakteríum og öðrum orsökum.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita umsvifalaust ef þú telur að þú sért með sýkingu (sjá einnig kafla 4, „*Hugsanlegar aukaverkanir*“).

Börn og unglingar

Ekki má gefa þetta lyf börnum eða unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tysabri

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- **Þú mátt ekki fá þetta lyf** ef verið er að gefa þér lyf sem hafa áhrif á **ónæmiskerfið**, þar á meðal tiltekin önnur lyf sem notuð eru til að meðhöndla MS-sjúkdóminn.
- Það kann að vera að þú getir ekki notað þetta lyf ef þú hefur **áður** fengið einhver lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.

Meðganga og brjóstgjöf

- **Ekki nota þetta lyf ef þú ert þunguð** nema þú hafir rætt það við lækinn. Gættu þess að láta lækinn þegar í stað vita ef þú ert þunguð, telur að þú gætir verið þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.

- **Ekki má hafa barn á brjósti meðan Tysabri er notað.** Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að hætta brjóstagjöf eða hætta að nota lyfið.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Læknirinn mun veða og meta áhættuna fyrir barnið og ávinninginn fyrir móðurina.

Akstur og notkun véla

Sundl er mjög algeng aukaverkun. Finnir þú fyrir slíku skaltu hvorki aka né nota vélar.

Tysabri inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 300 mg skammti, þ.e.a.s. er nær laust við natríum.

3. Hvernig Tysabri er gefið

Læknir, sem hefur reynslu af meðferð við MS-sjúkdómi, mun gefa inndælingu með Tysabri. Læknirinn gæti ákveðið að skipta beint úr einu lyfi í Tysabri ef engin merki eru um vandamál sem tengjast fyrri meðferðinni.

- Læknirinn mun biðja um **blóðprufur** fyrir mótetnum JC-veiru og öðrum hugsanlegum vandamálum.
- Læknirinn mun láta gera **segulómun** sem verður endurtekin meðan á meðferð stendur.
- **Þegar skipt er úr vissum MS-lyfjum** gæti læknirinn ráðlagt þér að bíða í ákveðinn tíma, til að tryggja að stærsti hluti fyrra lyfsins sé farinn úr líkamanum.
- Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 300 mg sem gefin eru á 4 vikna fresti.
- Hver skammtur er gefinn með **tveimur inndælingum** undir húð, á læri, kvið eða aftanverðum handlegg. Það tekur allt að 30 mínútur.
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk um hvernig skuli útbúa og gefa þetta lyf eru gefnar aftast í þessum fylgiseðli.

Ef hætt er að nota Tysabri

Stöðug skömmtun með þessu lyfi er mikilvæg, einkum fyrstu mánuði meðferðar. Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið meðan þú og læknirinn komist að þeirri niðurstöðu að það sé að hjálpa þér. Sjúklingar sem fengu einn eða tvo skammta af Tysabri og gerðu svo hlé á meðferð í þrjá mánuði eða lengur, voru líklegri til að fá ofnæmi þegar meðferð var hafin á ný.

Athugun á ofnæmisviðbrögðum

Nokkrir sjúklingar hafa fengið ofnæmisviðbrögð við þessu lyfi. Læknirinn kann að gæta að ofnæmisviðbrögðum meðan á inndælingu stendur og í 1 klst. eftir að henni lýkur. Sjá jafnframt kafla 4, „*Hugsanlegar aukaverkanir*“.

Ef gleymist að nota Tysabri

Ef sleppt er úr venjulegum skammti af Tysabri ber að ganga frá því við læknum að fá hann eins fljótt og auðið er. Síðan má halda áfram að fá skammt af Tysabri á 4 vikna fresti.

Mun Tysabri virka til frambúðar?

Hjá fáeinum sjúklingum sem fá Tysabri geta náttúrulegar varnir líkamans með tímanum komið í veg fyrir að lyfið virki sem skyldi þar sem líkaminn myndar mótetni gegn lyfinu. Læknirinn þinn getur þá ákveðið hvort þetta lyf virkar ekki rétt fyrir þig út frá blóðrannsóknnum og mun stöðva meðferðina ef nauðsynlegt er.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um Tysabri. Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Undir húð er merkt sem s.c. á merkimiða sprautunnar.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Talið tafarlaust við læknum eða hjúkrunarfræðing ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

Merki um sýkingu í heila

- Breytingar á persónuleika og hegðun á borð við ringlun, óráð eða meðvitundarleysi.
- Krampar (flog)
- Höfuðverkur
- Ógleði / uppköst
- Stífleiki í hálsi
- Afar mikið ljósæmi
- Hiti
- Útbrot (einhvers staðar á líkamanum)

Þessi einkenni geta orsakast af sýkingu í heila (*heilabólgu eða PML-heilabólgu*) eða í lögunum sem umlykja heilann (*heilahimnubólgu*).

Merki um aðrar alvarlegar sýkingar

- Óútskýrður sótthiti
- Slæmur niðurgangur
- Mæði
- Langvarandi sundl
- Höfuðverkur
- Þyngdartap
- Slen
- Skert sjón
- Verkur eða roði í auga (augum)

Merki um ofnæmisviðbrögð

- Útbrot með kláða (*ofsakláði*)
- Þroti í andliti, vörum eða tungu
- Öndunarerfiðleikar
- Brjóstverkur eða óþægindi fyrir brjósti
- Hækkun eða lækkun á blóðþrýstingi (læknirinn eða hjúkrunarfræðingur tekur eftir því ef fylgst er með blóðþrýstingi)

Þessar eru líklegastar meðan á inndælingu stendur eða stuttu eftir hana.

Merki um hugsanleg lifrarvandamál

- Gulur litur á húð eða augnhvítu
- Óeðlilega dökkt þvag
- Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Látið læknum eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir sem taldar eru upp hér fyrir ofan eða ef þú telur að þú sért með sýkingu. Sýnið öllum læknum eða hjúkrunarfræðingum sem koma að meðferðinni **viðvörðunarkortið** og fylgiseðilinn en ekki einungis taugasérfræðingnum.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þvagfærasýking
- Eymсли í kverkum og nefrennsli eða nefstífla
- Höfuðverkur
- Sundl
- Flökurleiki (*ógleði*)
- Liðverkir
- Þreyta

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna sem getur valdið því að húðin verður fól og að þú finnst fyrir mæði eða orkuleysi)
- Ofnæmi
- Skjálfti
- Útbrot með kláða (*ofsakláði*)
- Ógleði (*uppköst*)
- Hiti
- Öndunarerfiðleikar (*mæði*).
- Roði í andliti eða líkama (*roði*)
- Herpessýkingar
- Roði, kláði eða verkur í kringum staðinn þar sem sprautað var. Þú gætir upplifað verk, mar, roða, kláða eða bólgu

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Alvarlegt ofnæmi (*bráðaofnæmisviðbrögð*)
- Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
- Bólgujúkdómur eftir að gjöf lyfsins er hætt
- Bólga í andliti
- Aukning hvítra blóðkorna (*rauðkyrningager*)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- Herpessýking í auga
- Alvarlegt blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna sem getur valdið því að húðin verður fól og að þú finnst fyrir mæði eða orkuleysi)
- Mikil bólga undir húð
- Aukning gallrauða í blóði (*gallrauðadreyri*) sem getur valdið einkennum á borð við gulgnum augna eða húðar, hita og þreytu

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Óvenjulegar sýkingar í heila og augum
- Skemmdir á lifur

Talaðu við lækinn eins fljótt og auðið er ef þú heldur að þú sért með sýkingu.

Þessar upplýsingar er einnig að finna í viðvörunarkortinu fyrir sjúklinga sem lækinn hefur afhent þér.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tysabri

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa

Geyma má sprauturnar í upprunalegum umbúðum í allt að 24 klst. við stofuhita (allt að 25° C). Ekki má setja sprauturnar aftur í kæli.

Geymið sprauturnar í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir í vökvanum og/eða vökvinn í hettuglasinu er upplitaður.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tysabri inniheldur

Virka innihaldsefnið er natalízúmab.

Hver 1 ml áfyllt sprauta inniheldur 150 mg af natalízúmabi.

Önnur innihaldsefni eru:

Natríumfosfat, einbasískt, einhýdrat,

Natríumfosfat, tvíbasískt, heptahýdrat,

Natríumklóríð (sjá kafla 2, „Tysabri inniheldur natríum“),

Pólýsorbit 80 (E 433)

Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Tysabri og pakkningastærðir

Litlaus til lítið eitt gulleit, lítið eitt ópallýsandi til ópallýsandi lausn.

Hver askja inniheldur tvær sprautur.

Tysabri er fáanlegt í pakkningum með 2 áfylltum sprautum.

Markaðsleyfishafi

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

Framleiðandi

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Danmörk

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

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 76 57 40

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

Malta
Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

United Kingdom (Northern Ireland)
Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

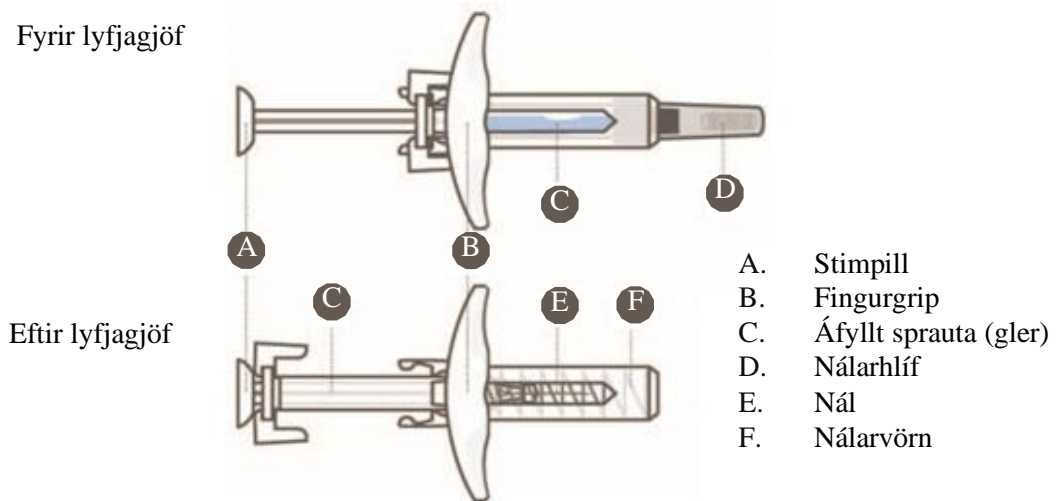
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Ráðlagða 300 mg skammtinn skal gefa með tveimur 150 mg áfylltum sprautum, sjá kafla 3 hér að neðan.

Leiðbeiningar um gjöf

Áfyllta sprautan er með nálarvörn sem virkjust sjálfkrafa þegar stimplinum er sleppt. Þegar stimplinum er sleppt hylur nálarvörnin nálina.



1. Fjarlægðu skammtapakkingu úr kælikáp og leyfðu henni að ná stofuhita (upp að 25°C) fyrir inndælingu. Ráðlagður tími til hitunar er 30 mínútur.

Skrá verður dagsetningu og tíma þegar skammtapakking var fjarlægð úr kælikáp á öskjuna.

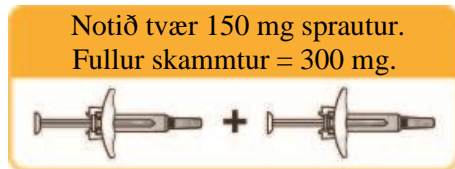
- **Ekki nota hitagjafa** á borð við heitt vatn til að hita áfylltu sprauturnar.
- **Aldrei skal** snerta nálina eða setja hlífina aftur á hana. Þetta er til að forðast stunguslys fyrir slysi.

2. **Fjarlægðu báðar sprauturnar með lyfinu** úr bakkanum. Gakktu úr skugga um að lyfið í báðum áfylltu sprautunum sé litlaus eða lítið eitt gulleit, lítið eitt ópallýsandi lausn sem er svo gott sem án sýnilegra agna. Þú gætir séð loftbólur í glugganum. Þetta er eðlilegt og hefur ekki áhrif á skammtinn.

- **Athugaðu báðar** áfylltu sprauturnar. **Ekki má** nota þær ef:
 - fyrningardagsetning sem merkt er á merkimiða sprautanna (EXP) er liðin.**eða**
 - þær hafa verið geymdar við stofuhita (upp að 25° C) í meira en 24 klukkustundir.

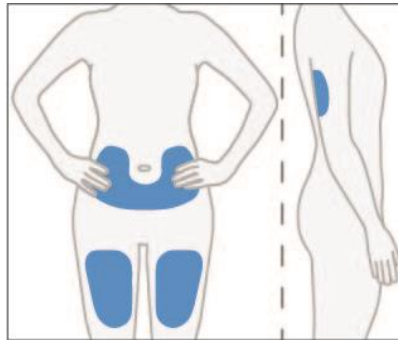
- litur og gagnsæi vökvans passar ekki við það sem kemur fram að ofan, eða ef vökvinn inniheldur fljótandi agnir.
 - merki eru um skemmdir (sprungur, skarð, o.s.frv.).
- Ef vart verður við eitthvað af þessu á **strax** að hafa samband við apótekið.

3. Fullur skammtur jafngildir tveimur sprautum sem gefnar eru hvor á eftir annarri og innan 30 mínútna frá hvor annarri.



4. Viðhafðu smitgát (sóttrein vinnubrögð) og notaðu slétt yfirborð við inndælinguna.

5. Veldu fyrsta staðinn fyrir inndælingu undir húð, í læri, kvið eða aftanverðan upphandlegg.

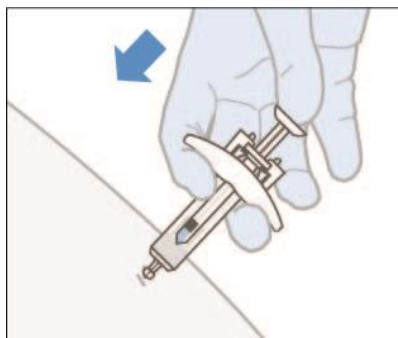


- **Ekki** sprauta lyfinu í þau svæði líkamans þar sem um er að ræða ertingu, roða, mar, sýkingu eða ör í húð.

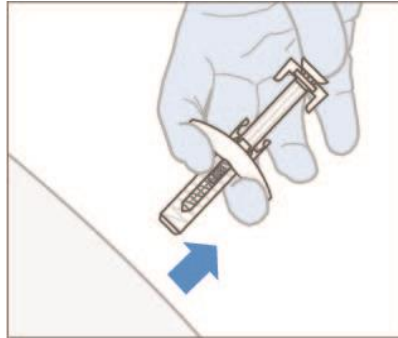
6. Gefðu fyrstu inndælinguna.

- Veldu stungustað og hreinsaðu staðinn með sprittþurrku.
- Láttu stungustaðinn þorna fyrir inndælingu.
- **Ekki** má snerta eða blása á þetta svæði aftur áður en inndælingin er gefin.
- Taktu nálarhlífina af.
- Klíptu varlega í húðina í kringum hreinsaða stungustaðinn með þumalfingri og vísifingri til að mynda litla bungu.
- Haltu áfylltu sprautunni þannig að hún myndi 45°-90° horn við stungustaðinn. Stingdu nálinni snögg beint inn í húðfellinguna þar til nálín er á kafi í húðinni.

7. Þrýstu rólega á stimpilinn með einni mjúkri hreyfingu þar til sprautan er alveg tóm. Ekki draga stimpilinn til baka.



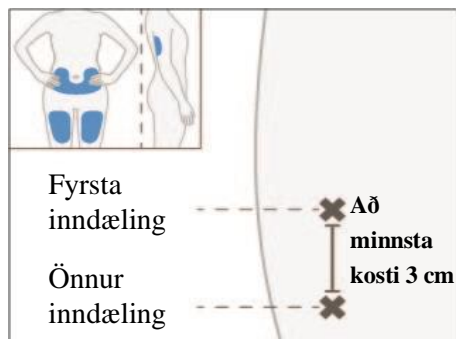
8. Áður en sprautan er fjarlægð skal ganga úr skugga um að sprautan sé tóm. Ef blóð sést á að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju við stungustaðinn. Ekki nudda húðina eftir inndælinguna. Þegar sprautan er fjarlægð af stungustað skal sleppa stimplinum MEÐAN nálin er dregin beint út. Þegar stimplinum er sleppt fer nálarhlífin yfir óvarða nálinu.



9. Gefið eina sprautu og svo hina fljótt á eftir án verulegra tafa. Ef ekki er hægt að gefa seinni inndælingu strax á eftir fyrstu inndælingu ætti að gefa seinni inndælingu ekki síðar en 30 mínútum eftir fyrstu inndælingu. Seinni inndæling ætti að vera í að minnsta kosti 3 cm fjarlægð frá fyrsta stungustaðnum.

Vakta skal sjúklinga á meðan inndæling undir húð fer fram og í 1 klukkustund eftir hana með tilliti til teikna og einkenna stunguviðbragða, þ.m.t. ofnæmis. Eftir fyrstu 6 skammtana af Tysabri, burtséð frá íkomuleið, ætti að fylgjast með sjúklingum eftir inndælingu undir húð samkvæmt klínísku mati.

Umsvifalaust skal hætta inndælingu ef einhver teikn eða einkenni koma fram um ofnæmisviðbrögð [sjá Samantekt á eiginleikum lyfs kafla 4.4].



10. Farga skal notuðu sprautunni í samræmi við gildandi reglur.