

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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/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. Þegar það er þynnt í 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn inniheldur lyfið 17,7 mmól (eða 406 mg) af natríum.

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 einlyfja meðferð til að breyta sjúkdómsferli 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 meðferð sem breytir sjúkdómsferli (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 2 eða fleiri köstum sem valda fötlun á einu ári, og með 1 eða fleiri meinsemdir sem hlaða upp gadólíníum við segulómun á höfði 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 meðferð með TYSABRI á stað þar sem skjótt aðgengi er að segulómun (MRI).

Afhenda verður sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með TYSABRI 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 TYSABRI, 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 með TYSABRI er hafin (sjá einnig 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 samanburðarrannsóknum. 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 TYSABRI 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 TYSABRI 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 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 TYSABRI hjá börnum og unglungum að 18 ára aldri. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1.

Lyfjagjöf

TYSABRI er til notkunar í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

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.

Alls ekki má gefa TYSABRI 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.á m. 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 meðferðum sem breyta sjúkdómsferli.

Virkur illkynja vöxtur 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 skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML-heilabólga)

Notkun TYSABRI 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 meðferð með TYSABRI; 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 korntaugafrumkvilla JC-veiru (granule cell neuronopathy, GCN), sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem hafa hlotið meðferð með TYSABRI. 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 TYSABRI.
- Notkun á ónæmisbælandi lyfjum áður en byrjað er að nota TYSABRI.

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. þeir sem eru jákvæðir fyrir and-

JCV mótefni **og** hafa fengið meðferð með TYSABRI 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 TYSABRI 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 skömmun TYSABRI með lengri skammtahléum (skammtahlé að meðaltali um 6 vikur) hafi í för með sér minni hættu á PML-heilabólgu en samþykkt skömmun. Ef skömmun 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 skömmun ekki þekkt (sjá kafla 5.1). Frekari upplýsingar eru í Upplýsingum fyrir lækna og leiðbeiningum um meðferð.

Hjá sjúklingum sem taldir eru vera í mikilli áhættu skal einungis halda áfram TYSABRI 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 TYSABRI meðferð í áhættuhópa. Ráðlagt er að mæla mótefni gegn JC-veiru í sermi áður en meðferð með TYSABRI 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. Blóðvökvatata/plasmaskipti (PLEX) eða gjöf á immúnóglóbúlíni í bláæð (IVIg) getur haft marktæk áhrif á túlkun mælinga á mótefnum gegn JC-veirum í sermi. Ekki skal mæla mótefni gegn JC-veiru hjá sjúklingum innan 2 vikna frá blóðvökvatöku vegna þess að mótefni hafa þá verið fjarlægð úr sermi, eða 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 TYSABRI 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 TYSABRI í meira en 2 ár **og** hafa áður fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum),

eða

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

Núverandi upplýsingar benda til þess hættu 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 notað TYSABRI 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 TYSABRI þegar sjúklingar skipta úr meðferðum sem breyta sjúkdómsferli með ónæmisbælandi áhrifum. Ekki er vitað hvort sjúklingar sem skipta úr þessum meðferðum yfir í TYSABRI 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 TYSABRI).

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 TYSABRI í Upplýsingar fyrir lækna og leiðbeiningar um meðferð.

Ef grunur leikur á PML-heilabólgu eða GCN-kvilla JC-veiru skal fresta frekari skammtgjöf 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 (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 skammtgjöf af TYSABRI 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.

Tilkynt hefur verið um PML-heilabólgu eftir að meðferð með TYSABRI 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 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 skammtgjöf af TYSABRI til frambúðar.

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

Samkvæmt afturskyggri 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 TYSABRI-meðhöndluðum sjúklingum með PML-heilabólgu eftir að hætt er að nota lyfið eða það er fjarlæggt. 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

Tilkynnt hefur verið um aðrar tækifærissýkingar við notkun TYSABRI, 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 meðhöndlaðir voru með TYSABRI sem einlyfja meðferð (sjá kafla 4.8).

TYSABRI 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 TYSABRI (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 TYSABRI 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 TYSABRI.

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

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

Uppfræðsla og leiðsögn

Allir læknar sem hyggjast ávísa TYSABRI 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 TYSABRI við sjúklinginn og láta honum í té viðvörunkortid fyrir sjúklinga. Gefa verður sjúklingum fyrirmæli um að upplýsa lækinn um að verið sé að meðhöndla þá með TYSABRI ávallt þegar þeir fá sýkingu.

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

Ofnæmi

TYSABRI hefur haft í för með sér ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. alvarleg almenn 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 innrennislíslotunum og hjá sjúklingum sem byrjuðu aftur á

TYSABRI 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 ber að gefa TYSABRI og hefja viðeigandi meðferð við fyrstu einkenni eða merki um ofnæmi.

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

Samhliða meðferð með ónæmisbælandi lyfjum

Öryggi og verkun TYSABRI samhliða öðrum ónæmisbælandi og æxlishefjandi meðferðum hafa ekki fyllilega verið staðfest. Samhliða notkun lyfja af því tagi með TYSABRI 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 TYSABRI.

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 TYSABRI þegar sjúklingar skipta úr meðferðum sem breyta sjúkdómsferli með ónæmisbælandi áhrifum. Ekki er vitað hvort sjúklingar sem skipta úr þessum meðferðum yfir í TYSABRI 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 TYSABRI, 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 hafin er meðferð með TYSABRI (sjá kafla 4.3).

Þegar sjúklingar skipta úr annarri meðferð sem breytir sjúkdómsferli yfir í TYSABRI, ber að huga að helmingunartíma og verkunarmáta hinnar meðferðarinnar til að forðast viðbætt 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 með TYSABRI 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 TYSABRI 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 hafin er meðferð með TYSABRI.

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 hafin er meðferð með TYSABRI.

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 TYSABRI.

Alemtúzúmab hefur mikil langvarandi ónæmisbælandi áhrif. Þar sem raunveruleg lengd þessara áhrifa er óþekkt, er ekki mælt með að hefja meðferð með TYSABRI 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 TYSABRI og aukinni tíðni ofnæmisviðbragða (sjá kafla 4.8).

Þar sem sjúklingar sem hafa fengið skammvinna upphafsmeðferð með TYSABRI 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 TYSABRI.

Aukaverkanir í lifur

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar lifrarskemmdir eftir markaðssetningu lyfsins. Þessar lifrarskemmdir geta komið fram hvenær sem er á meðferðartíma, jafnvel eftir fyrsta skammt. Í sumum tilfellum kom aukaverkunin aftur fram þegar TYSABRI meðferð var hafin að nýju. Lifrarpróf hjá sumum sjúklingum með sögu um óeðlileg lifrarpróf hafa versnað á meðan þeir tóku TYSABRI. 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 TYSABRI.

Meðferð með TYSABRI 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 glatíramerasetat hafði samhliða útsetning af þessari tímallengd 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 í TYSABRI

TYSABRI inniheldur 2,3 mmól (eða 52 mg) af natríum í hverju hettuglasi af lyfinu. Þegar það er þynnt í 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn inniheldur lyfið 17,7 mmól (eða 406 mg) af natríum í skammti. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

EKKI MÁ NOTA TYSABRI MEÐ ÖÐRUM MEÐFERÐUM SEM BREYTA SJÚKDÓMSFERLI (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 TYSABRI samanborið við ómeðhöndlaðan samanburðarhóp. Lifandi bóluefni hafa ekki verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir 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 TYSABRI hafi áhrif á þunganir.

Í framskyggna þunganaskrá um sjúklinga sem fengu TYSABRI voru skráðar 355 þunganir þar sem vitað var um afdrif. Lifandi 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 TYSABRI.

Í birtum vísindagreinum hefur verið skýrt frá tilvikum af skammvinnri vægri eða miðlungi alvarlegri blóðflagnafæð og blóðleysi hjá ungbörnum mæðra sem voru útsettar fyrir TYSABRI á síðasta þriðjungi meðgöngu. Því er ráðlagt að fylgjast með nýburum mæðra sem eru útsettar fyrir lyfinu á síðasta þriðjungi meðgöngu með tilliti til hugsanlegrar röskunar á blóðmynd.

Ef kona verður þunguð meðan hún er að taka TYSABRI ber að íhuga að hætta notkun á lyfinu. Við mat á ávinningi og áhættu við notkun TYSABRI á meðgöngu ber að hafa hliðsjón af klínísku ástandi sjúklingsins og hugsanlegri endurkomu sjúkdómsins ef notkun lyfsins er hætt.

Brjóstgjöf

Natalízúmab skilst út í brjóstamjólk. Áhrif natalízúmabs á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með TYSABRI 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

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif TYSABRI á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur mjög oft verið greint frá sundli og því skal sjúklingum sem finna fyrir þessari aukaverkun ráðlagt að aka hvorki né stjórna vélum uns hún líður hjá.

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%).

Þær aukaverkanir sem greinst hafa með mestu tíðni í samanburðarrannsóknum við lyfleysu hjá MS-sjúklingum þar sem gefinn var ráðlagður skammtur af natalízúmabi eru sundl, velgja, ofsakláði og kuldahrollur í tengslum við innrennslið.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um með 0,5% meiri tíðni við notkun natalízúmabs en við notkun lyfleysu koma fram hér á eftir.

Verkanirnar eru skráðar undir þeim heitum sem eru ákjósanlegast skv. MedDRA kerfinu og fylgt er MedDRA flokkun eftir líffærum. Tíðni var skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í þvagrás	Mjög algengar
	Nefkoksbólga	Mjög algengar
Ónæmiskerfi	Ofsakláði	Algengar
	Ofnæmi	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl	Mjög algengar
	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML-heilabólga)	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Uppköst	Algengar
	Ógleði	Mjög algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Stirðleiki	Algengar
	Hiti	Algengar
	Þreyta	Mjög algengar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennsliðbrögð

Í 2 ára klínískum samanburðarprófunum á MS-sjúklingum var innrennslistengd aukaverkun skilgreind sem aukaverkun sem kemur fram meðan á innrennsli standur 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 TYSABRI. 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 TYSABRI og aukna tíðni ofnæmisviðbragða. Aukaleg innrennslistengd viðbrögð í tengslum við þrálát mótefni voru m.a. kuldaheillur, 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 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 natalízúmabi 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 natalízúmab 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 TYSABRI. Lengd meðferðar með TYSABRI 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 TYSABRI. 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 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 áhorfsrannsóknnum eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um mjög sjaldgæf, alvarleg tilfelli af blóðleysi og blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með TYSABRI.

Illkynja vöxtur

Ekki kom fram neinn mismunur á nýgengishlutfalli eða eðli illkynja æxla milli sjúklinga sem fengu natalízúmab 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 natalízúmabs á illkynja vöxt. Sjá kafla 4.3.

Áhrif á rannsóknastofupróf

Í tveggja ára klínískum samanburðarrannsóknum á MS-sjúklingum hafði meðferð með TYSABRI í för með sér aukningu á eítílfrumum, einkjörnungum, eósínfíklum, basófilum og kyrndum rauðkornum í blóðrásinni. Ekki sáust hækkanir á daufkyrningum. Aukningar frá grunnildi á eítílfrumum, einkjörnungum, eósínfíklum og basófilum voru á bilinu frá 35% til 140% í tilvikum einstakra frumugerða en frumufjöldinn að meðaltali hélst innan eðlilegra marka. Meðan á meðferð með TYSABRI 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 eósínfíklafjöld (eósínfíklar $> 1.500/mm^3$) án klínískra einkenna. Í slíkum tilvikum þegar meðferð með TYSABRI var hætt gekk hækkunin á eósínfíklum til baka.

Börn

Alvarlegar aukaverkanir voru metnar með safngreiningu hjá 621 MS-sjúklingi á barnsaldri (sjá einnig kafla 5.1). Samkvæmt þessum takmörkuðu gögnum komu ekki fram neinar nýjar öryggisvísbendingar hjá þessum sjúklingahópi. Tilkynnt var um 1 tilvik heilahimnubólgu af völdum áblásturssóttar (herpes) í safngreiningunni. Engin tilfelli PML-heilabólgu greindust í safngreiningunni, hins vegar hefur verið tilkynnt um PML-heilabólgu eftir markaðssetningu hjá börnum sem fengu natalízúmab.

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 Ofskömmtn

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtn.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sérhæft lyf til ónæmisbælingar, ATC-flokkur: L04AA23.

Lyfhrif

Natalízúmab er sérhæfður samloðunarsameindarhemill og binst $\alpha 4$ -undireiningunni á integrínum hjá mönnum, sem eru tjáð í miklum mæli á yfirborði allra hvítkorna, að undanskildum daufkyrningum. Nánar tiltekið binst natalízúmab við $\alpha 4\beta 1$ -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 $\alpha\beta 7$ -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 $\alpha 4$ 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 hvíttra blóðkorna yfir blóð-heilaþröskuldinn fela í sér víxlverkun milli samloðunarsameinda á bólgufrumum og þelfrumum í æðavegnum. Víxlverkunin milli $\alpha\beta 1$ 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 fjölgar VCAM-1 viðtökum á þelfrumum og hugsanlega á taugatróðfrumum nærri bólgustöðunum. Bólgunni í miðtaugakerfinu í MS-sjúkdómi er þannig háttáð að það er víxlverkun $\alpha\beta 1$ 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 $\alpha\beta 1$ 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

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 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 segulómun (MRI) á T1-vegnum meinsemdum sem hlaða upp gadólíníum (Gd) og segulskærum meinsemdum á T2.

Gerð og niðurstöður rannsóknarinnar koma fram í töflunni hér á eftir.

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,	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)

AFFIRM rannsókn: Helstu einkenni og niðurstöður		
miðgildi (svið)		
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		
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-grunngildi sem nam $\geq 1,0$ og hélst í 12 eða 24 vikur eða minnst 1,5 stiga aukning á EDSS-skala frá EDSS-grunngildi 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 meðhöndlaður var með TYSABRI (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.

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=5770), sýndi fram á að sjúklingar sem skipta úr beta-interferóni (n=3255) eða glatíramerasetati (n=1384) 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 TYSABRI, kom fram marktæk fækkun kasta á ársgrundvelli (ARR) sem hélst stöðug yfir 2 ár og meðaltal einkunna á EDSS-skala hélst svipað frá grunngildi til 2.

árs. Hafa skal í huga takmarkað úrtak og styttri útsetningu fyrir TYSABRI í þessum undirhópi sjúklinga við túlkun þessara upplýsinga.

Safngreining var framkvæmd með gögnum frá 621 MS-sjúklingi á barnsaldri sem meðhöndlaður var með TYSABRI (miðgildi aldurs var 17 ár, aldursbilið var 7-18 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).

Í fyrirframskilgreindri, afturskyggðri greiningu á bandarískum sjúklingum með mótefni gegn JC-veiru sem fengu TYSABRI (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 = 0,01–0,22). Verkun TYSABRI 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 TYSABRI-skammtaáætlun, og sem fengu ekki bakslag á árinu fyrir skiptin. Núverandi tölfraðilíkan 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.

5.2 Lyfjahvörf

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 $\mu\text{g/ml}$. Tíminn sem spáð var fyrir um að tæki að ná jafnvægi var u.þ.b. 36 vikur.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var framkvæmd á sýnum frá yfir 1.100 MS-sjúklingum sem fengu skammta á bilinu frá 3 til 6 mg/kg af natalízúmabi. Af þeim fengu 581 sjúklingur fastan 300 mg skammt sem einlyfja meðferð. Meðaltal \pm staðalfrávik úthreinsunar í jafnvægi var $13,1 \pm 5,0$ ml/klst, og meðaltal \pm staðalfrávik helmingunartíma var 16 ± 4 dagar. Í greiningunni voru skoðuð áhrif valinna skýribreyta á lyfjahvörf, þ.m.t. líkamsþyngdar, aldurs, kyns, lifrar- og nýrnastarfsemi og nærveru mótefna gegn natalízúmabi. Einungis líkamsþyngd og nærvera mótefna gegn natalízúmabi reyndust hafa áhrif á úthreinsun natalízúmabs. Líkamsþyngd reyndist hafa áhrif á úthreinsun en þó ekki í réttu hlutfalli, þannig að 43% breyting á líkamsþyngd olli 31% til 34% breytingu á úthreinsun. Breytingin á úthreinsun reyndist ekki marktæk í klínísku tilliti. Nærvera þráláttra mótefna gegn natalízúmabi jók úthreinsun natalízúmabs u.þ.b. 3-falt og samræmist það minnkaðri þéttu natalízúmabs í sermi sem sést hefur hjá sjúklingum sem endurtekið mælast jákvæðir við mælingar á mótefnum (sjá kafla 4.8).

Lyfjahvörf natalízúmabs hjá MS-sjúklingum á barnsaldri hafa ekki verið staðfest. Lyfjahvörf natalízúmabs hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða 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 endurtekná skammta og eiturverkunum á erfðaeftni.

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

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

Natalízúmab reyndist hvorki hafa litningabrenglandi né stökkbreytandi áhrif í Ames-prófi eða mæligreiningum á litningabrenglun 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 *cynomolgus* öpum. 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 vart hjá síðara rannsóknarþýðinu. Ekki er minnst á nein áhrif á tíðni fósturláta í nokkurri annari rannsókn. Rannsókn á þunguðum *cynomolgus* öpum leiddi í ljós natalízúmabtengdar breytingar í föstrum, 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 *cynomolgus* öpum sem meðhöndlaðir voru með natalízúmabi fram að burði fundust lág gildi af natalízúmabi í spenamjólk sumra dýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumfosfat, einbasíkt, einhýdrat
Natríumfosfat, tvíbasíkt, heptahýdrat
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80 (E433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda TYSABRI 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 - 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 - 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 fláts og innihald

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

Pakkningastærðin er eitt hettuglas í hverri öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notkunarleiðbeiningar:

- 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 ópalleitur, má alls ekki nota hettuglasið.
- Beitið smitgát þegar TYSABRI-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 TYSABRI lausninni varlega á hvolf til að blanda hana fullkomlega. Má ekki hrista.
- TYSABRI 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 - 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/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>).

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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 viðeigandi yfirvöld 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 með tilliti til þeirra verklagsreglna sem nú gilda um eftirlit með sjúklingum í viðkomandi landi. Markaðsleyfishafa ber að innleiða þær eftirlitsaðgerðir sem samþykktar hafa verið innan þess tímaramma sem náðst hefur samkomulag um við viðeigandi yfirvöld.

Eftir að hafa rætt og samið við viðeigandi yfirvöld í sérhverju aðildarríki þar sem TYSABRI er markaðssett er markaðsleyfishafa skylt að sjá til þess að allir læknar sem hyggjast ávísa TYSABRI fái í hendur upplýsingapakka fyrir lækna sem inniheldur eftirfarandi gögn:

- Samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðil.
- Upplýsingar fyrir lækna um TYSABRI
- Viðvörðunarkort fyrir sjúklinga.
- Eyðublöð fyrir upphaf meðferðar og áframhaldandi meðferð.
- Eyðublað fyrir stöðvun meðferðar

Í upplýsingum fyrir lækna um TYSABRI skulu koma fram eftirfarandi lykilþættir:

- Að sérfræðilæknar sem reyndir eru í sjúkdómsgreiningu og meðferð taugasjúkdóma eigi að hefja og hafa stöðuga umsjón með meðferð með TYSABRI á stað þar sem skjótt aðgengi er að segulómum (MRI).
- Upplýsingar um að ódæmigerðar/tækifærissýkingar, einkum PML-heilabólga, geti komið fram við notkun á TYSABRI. Þar skulu eftirtalin atriði m.a. koma fram:
 - Tækifærissýkingar (aðrar en PML-heilabólga):
 - TYSABRI eykur hættuna á myndun heilabólgu, heilahimnubólgu og bráðrar sjónubólgu með drepi af völdum áblásturssóttar (herpes simplex) og hlaupabólu-ristilveira (varicella zoster)
 - Leiðbeiningar um skimun fyrir bráða sjónubólgu með drepi.
 - Að hætta á PML-heilabólgu aukist eftir því sem meðferð varir lengur og að meðferð umfram 24 mánuði feli í sér aukna hættu og aðrir þættir sem hafa í för með sér aukna hættu á PML-heilabólgu
 - Mótefni gegn JC-veiru í blóði sjúklings.
 - Mótefnasvörun sjúklinga sem ekki hafa áður fengið ónæmisbælandi lyf
 - Meðferð með ónæmisbælandi lyfjum áður en TYSABRI er notað.
 - Flokkun sjúklinga í áhættuhóp fyrir PML-heilabólgu á grundvelli þeirra þriggja áhættuþátta sem greinst hafa og upplýsingar um áhættu á PML-heilabólgu á tilteknu meðferðartímabili og uppsafnaða áhættu á PML-heilabólgu.
 - Áhættumatsalgrím fyrir PML-heilabólgu tekur saman hættuna á PML-heilabólgu út frá 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.
 - Ráðleggingar um að sjúklingar skuli fara í segulómum (MRI) á eftirfarandi tímasetningum:
 - Innan 3 mánaða áður en meðferð með TYSABRI hefst.
 - Árlega meðan á meðferð með TYSABRI stendur.
 - Tíðari segulómum (t.d. á 3 til 6 mánaða fresti) fyrir sjúklinga með mikla hættu á PML-heilabólgu.
 - Við fyrstu merki einkenna sem benda til þess að PML-heilabólga gæti verið að myndast.
 - Aðferðalýsing fyrir segulómum fyrir grunnildi, reglubundna skimun og tilfelli þegar grunur leikur á um PML-heilabólgu
 - Mælingar á mótefnum gegn JC-veiru, tíðni mælinga, túlkun eigindlegra og megindlegra niðurstaðna, hlutfall einstaklinga með mótefni gegn JC-veiru í þýði samkvæmt sermiserannsóknnum og þróun þess hlutfalls yfir tímabil
 - Sjúkdómsgreining og batahorfur PML-heilabólgu, með einkennum eða einkennalausri

- Mismunagreining milli PML-heilabólgu og MS-kasts
- Snemmbær greining og inngríp kunna að bæta niðurstöður

Umfjöllun um PML-heilabólgu hjá sjúklingum í meðferð með TYSABRI

Í framlengdum rannsóknnum með forskráningu var tilkynnt um tvö tilvik PML-heilabólgu hjá MS-sjúklingum og heildaröryggismat leiddi í ljós annað tilvik hjá sjúklingi með Crohns-sjúkdóm í klínískri rannsókn. Eftir markaðssetningu hefur verið gerð ítarleg grein fyrir hættunni á PML-heilabólgu fyrstu 6 ár meðferðar og mismunandi áhættustig PML-heilabólgu hafa verið greind hjá mismunandi undirhópum sjúklinga.

Sjúklingar sem hafa alla þrjá áhættuþættina fyrir PML-heilabólgu (þ.e. eru með mótefni gegn JC-veiru, hafa fengið meðferð með TYSABRI lengur en í 2 ár og hafa áður fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum) eru í meiri hættu á að fá PML-heilabólgu. Hjá sjúklingum með mótefni gegn JC-veiru sem fá TYSABRI og hafa ekki fengið fyrri meðferð með ónæmisbælandi lyfjum er mótefnasvörun gegn JC-veirunni (stuðull) tengd við áhættustigið fyrir PML (þ.e. hættan er meiri hjá þeim sem hafa háan mótefnastuðul en þeim sem eru með lægri stuðul). Fyrirliggjandi vísbendingar benda til þess að hættan á PML-heilabólgu sé lítil við stuðulinn 0,9 eða lægri og aukist umtalsvert yfir 1,5 hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með TYSABRI lengur en í 2 ár.

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.

- Lýsing á PML-heilabólgu og tíðni hennar. Greining á lagskiptri JC-veiru (STRATIFY JCV) sýndi fram á að algengi mótefna gegn JC-veiru væri um það bil 55%. Algengi mótefna gegn JC-veiru innan Evrópusambandsríkja var tilkynnt á bilinu 48,8% til 69,5% í þversniðsrannsókn hjá MS-sjúklingum, óháð meðferð þeirra. Í þessu MS-þýði jókst algengi mótefna gegn JC-veiru með aldri og var minna hjá konum en körlum í öllum hópum sem voru prófaðir. Almenn séð virtist algengi mótefna gegn JC-veiru ekki verða fyrir áhrifum af fyrri notkun ónæmisbælandi lyfja, fyrri notkun á TYSABRI eða notkunarlengd TYSABRI.
- Ráðleggja skal sjúklingum, mökum þeirra og umönnunaraðilum varðandi snemmbúin einkenni PML-heilabólgu og þörfina á árvekni gagnvart þessum einkennum, á meðan þeir eru í meðferð með TYSABRI, og einnig í um það bil 6 mánuði frá síðasta skammti af TYSABRI (einnig hefur verið tilkynnt um PML-heilabólgu í allt að 6 mánuði eftir síðasta skammt af TYSABRI hjá sjúklingum sem voru ekki með vísbendingar um PML þegar hætt var á lyfinu).
- Veita skal upplýsingar varðandi – öll tilvik þegar ábendingar um frekari rannsóknir á taugafraðilegum breytingum koma fram eða vegna breytinga á heilastarfsemi sem sjást við segulómun, en þá skal hætta notkun TYSABRI og ekki hefja hana á ný fyrir en búið er að útiloka með fullnægjandi hætti að ekki sé um að ræða meinafraðilegar breytingar af völdum MS. Ekki er talið að frestun á TYSABRI-meðferð, í styttri tíma (daga eða vikur), hafi neikvæð áhrif á verkun metið út frá lyfhrifum lyfsins.

Hægt er að byggja ákvörðunina um að fresta TYSABRI-meðferð hvenær sem er á upphaflegum klínískum einkennum, niðurstöðum segulómunar, þróun einkenna eða teikna og/eða á svörum sjúklings við barksterameðferð.

- Staðfesting þess að hætta skuli meðferð með TYSABRI varanlega ef tilfelli PML-heilabólgu hefur verið staðfest.
- Meðhöndlun PML-heilabólgu
- Eftirlitsáætlun eftir að meðferð með TYSABRI er hætt
- Nauðsyn þess að upplýsa sjúklinga um áhættu og ávinning af notkun TYSABRI og að gefa þeim:
 - Afrit af eyðublaðinu fyrir upphaf meðferðar
 - Viðvörðunarkort fyrir sjúklinga þar sem fram kemur megintextinn sem CHMP hefur samþykkt

- Ef halda skal meðferð áfram lengur en 24 mánuði, nauðsyn þess að upplýsa sjúklinga um aukna hættu á PML-heilabólgu og afhenda þeim afrit af eyðublaðinu fyrir áframhaldandi meðferð
- Lýsing á IRIS-heilkenni (ónæmisendurvirkjunarheilkenni) skal veitt

Klínísk einkenni taugahrönnunar hjá sjúklingum með PML og/eða JCV GCN kunna að vera af völdum eyðingar á miðtaugavef fyrir tilstilli JC-veirunnar, eða þegar um er að ræða endurvirkjun á ónæmisstarfsemi, vegna ónæmisbólguvörunar í heila sem kallast ónæmisendurvirkjunarheilkenni (IRIS). Yfirleitt leikur grunur á IRIS-heilkenni þegar sjúklingar með PML-heilabólgu sýna fram á klíníska versnun einkenna sem koma oftast, en ekki alltaf, fram með PML-meinsemdum sem hlaða upp gadólíníum, með eða án magnáhrifa á segulómunarniðurstöður fyrir heila. Klínísk versnun er afleiðing af staðbundinni bólguvörun, þ.m.t. bjúgur, og lýsir sér sem versnandi einkenni frá taugakerfi, sem geta meðal annars verið helftarslekja, slingur, óeðlilegt tal, sjóntruflanir, vitsmuna-/hegðunarbreytingar og flog (eftir staðsetningu IRIS-heilkennisins). Alvarlegar afleiðingar geta komið fyrir, þ.m.t. dá og dauðsfall. Þó svo að búast megi við minnkandi uppsöfnun JC-veiru í heila- og mænuvökva þegar IRIS-heilkenni er til staðar, er einnig hugsanlegt að hún kunni að aukast vegna rofs í blóð-heila þröskuldi og losunar JC-veiru frá frumum sem sundrast í IRIS-heilkenni.

IRIS-heilkenni hefur komið fram innan nokkurra daga til nokkurra vikna hjá sjúklingum í meðferð með TYSABRI eftir að lyfið hefur verið fjarlægt með plasmaskiptum eða ónæmisfrásogi (e. immunoabsorption). Þrátt fyrir að bólguvörunin sem fylgir ónæmisendurvirkjun kunni að vera nauðsynlegt skref til að fjarlægja frumur sýktar með JC-veiru gæti þurft að meðhöndla virku bólguvörunina til að koma í veg fyrir hugsanlegar skemmdir af völdum IRIS-heilkennis (Talan 2009; Elston og Thacker 2009), sem getur enn fremur verið lífshættuleg og gæti þar af leiðandi krafist meðferðar á gjörgæsludeild. Þess vegna getur reglulegt klínískt eftirlit með sjúklingum, þ.m.t. segulómun, í kjölfar plasmaskipta eða ónæmisfrásogs reynst gagnlegt til að greina IRIS-heilkenni snemma. Greining og meðhöndlun á IRIS-heilkenni er umdeilt viðfangsefni og ekkert almennt samkomulag liggur fyrir um meðferð við því. Samt sem áður hefur nýlega verið bent á að barksterar kunni að nýtast í meðferð við IRIS-heilkenni, einkum hjá sjúklingum með alvarlegt eða lífshættulegt IRIS-heilkenni (Tan *et al.*, 2009, Clifford *et al.*, 2010). Greint hefur verið frá eftirfarandi skammtaáætlunum með sterum til meðferðar á IRIS-heilkenni í heimildum:

- 1) Prednisón til inntöku 1,5 mg/kg/sólarhring × 2 vikur með smáminnkandi skömmtum á 2 mánuðum
- 2) Metýlprednisólón í bláæð (1 g/sólarhring í 3 eða 5 sólarhringi) með smáminnkandi skömmtum til inntöku á 2 mánuðum

Ef frekari hrönnun á sér stað meðan sterar eru minnkaðir smám saman og þetta er metið vera vegna áframhaldandi eða nýrrar bólguvörunar gæti þurft að nota lengri meðferð með hærri steraskömmtum.

Sem stendur er fyrirbyggjandi meðferð með sterum ekki ráðlögð. Þar sem þekking innan vísinda og læknisfræði þróast hratt, einnig hvað varðar greiningarviðmið og meðhöndlun IRIS-heilkennis, skal hafa samband við heilbrigðismálastofnanir í viðkomandi landi til að fá nýjustu upplýsingar um ráðlagða meðferð.

- Möguleikinn á öðrum tækifærissýkingum.
- Þörfin á að láta viðeigandi yfirvöld héraðs vita um tilvik um PML-heilabólgu.
- Upplýsingar um skráningu eða annað eftirlitskerfi sem aðildarríki hefur komið á fót og hvernig eigi að færa sjúklinga þar inn.

Upplýsingar um skömmtun með lengri skammtahléum

- Áminning um samþykka skömmtun; tilvísun í ESB samantekt á eiginleikum lyfsins.
- Kynna skal niðurstöður TOUCH-greiningarinnar sem sýndi fram á klíníska og tölfræðilega marktæka minnkun áhættu fyrir PML-heilabólgu hjá sjúklingum í meðferð með lengri skammtahléum (skammtahlé í 6 vikur) í samanburði við skömmtun með hefðbundnum skammtahléum (skammtahlé í 4 vikur).
- Yfirleitt var skipt um skammtaáætlun eftir 1 ár (miðgildið var 25 hefðbundin skammtahlé) samkvæmt aukaskilgreiningunni.

- Veita skal upplýsingar um yfirstandandi rannsókn sem leggur mat á verkun, þol og öryggi þess að skipta yfir í skömmun með lengri skammtahléum eftir a.m.k. 12 mánaða meðferð með samþykktri skammtaáætlun.
- Kynna skal upplýsingar úr lyfjahvarfa-/lyfhrifa-/verkunarlíkani með gögnum úr klínískri rannsókn sem benda til þess að verkun með 6 vikna skömmun sé meira í líkingu við 4 vikna skömmun ef hún á sér stað >1 ári eftir upphaf meðferðar á 4 vikna fresti.
- Kynna skal upplýsingar úr lyfjahvarfa-/lyfhrifa-/verkunarlíkani úr RESTORE-rannsókninni sem benda til þess að hætta á endurvirkjun MS-sjúkdóms sé líklegri með aukinni líkamsþyngd (>80 kg) eða lengri skammtahléum (>7 vikur). Eftirlit með hugsanlegum einkennum um endurvirkjun MS-sjúkdóms hjá sjúklingum sem skipta milli skammtaáætlana með mismunandi skammtahléum.

Á eyðublaðinu fyrir upphaf meðferðar skulu eftirtaldir þættir koma fram:

- Að markmiðið með eyðublaðinu fyrir upphaf meðferðar sé að veita sjúklingum upplýsingar um PML-heilabólgu og IRIS-heilkenni.
- Upplýsingar um PML-heilabólgu (ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu) og IRIS-heilkenni (ónæmisendurvirkjunarheilkenni), þ.m.t. hattu 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 lækurinn hafi rætt um hättuna á PML-heilabólgu og hättuna á IRIS-heilkenni ef meðferð er hætt í kjölfar gruns um PML-heilabólgu.
- Staðfesting á að sjúklingur skilji hättuna á PML-heilabólgu og hafi fengið afrit af eyðublaðinu og viðvörunarkort fyrir sjúklinga.
- Deili á sjúklingnum, undirskrift hans og dagsetning.
- Nafn læknisins sem ávísar lyfinu, undirskrift hans og dagsetning.

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

Eyðublaðið fyrir stöðvun meðferðar

- Upplýsa skal sjúkling um að PML-heilabólga hafi verið tilkynnt allt að 6 mánuðum eftir að meðferð með Tysabri var hætt
- Áminning um einkenni PML-heilabólgu
- Þegar segulómun kann að eiga við
- Að þeir hafi viðvörunarkortið meðferðis eftir að meðferð er stöðvuð
- Tilkynning aukaverkana

Viðvörunarkort fyrir sjúklinga

- Áminning um að sýna kortið öllum læknum sem koma að meðferð þeirra
- Áminning um að lesa fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota Tysabri
- Áminning um að þeir hafi viðvörunarkortið meðferðis í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af Tysabri
- Áminning um að sýna sjúklingum og umönnunaraðilum kortið og gefa þeim lista yfir einkenni sem geta tengst myndun PML-heilabólgu
- Áminning um að hefja ekki meðferð með Tysabri ef alvarleg vandamál í ónæmiskerfi eru til staðar
- Áminning um að taka engin önnur langtímalýf gegn MS-sjúkdómi á meðan Tysabri er notað
- Lýsing á PML-heilabólgu, hugsanleg einkenni og meðhöndlun PML-heilabólgu
- Áminning um alvarlegar sýkingar og nauðsyn þess að sjúklingar ræði við lækinn ef þeir eru með alvarlegar, viðvarandi sýkingar
- Áminning um hvert á að tilkynna aukaverkanir
- Upplýsingar um sjúklinginn, meðferðarlækni og dagsetningu þegar meðferð með Tysabri hófst

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/ml). Eftir þynningu inniheldur innrennslislausnin u.þ.b. 2,6 mg/ml af natalízúmabi.

3. HJÁLPAEFNI

Natríumfosfat, einbasískt, einhýdrat; natríumfosfat, tvíbasískt, heptahýdrat; natríumklóríð; pólýsorbit 80 (E433); og vatn fyrir stungulyf.

Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.

1 x 15 ml hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Þynnið fyrir innrennslisli.
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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C). 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

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

TYSABRI 300 mg innrennslisþykkni, lausn Natalízúmab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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

Auk þessa seðils verður þér afhent viðvörunarkort fyrir sjúklinga sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita áður en þér er gefið TYSABRI og meðan á meðferð með TYSABRI stendur.

- Geymið fylgiseðilinn og viðvörunarkortið fyrir sjúklinga. Nauðsynlegt getur verið að lesa þau síðar. Berið viðvörunarkortið og fylgiseðilinn á ykkur meðan á meðferð stendur og í sex mánuði eftir að fenginn er síðasti skammturinn af TYSABRI 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 byrjað er að nota TYSABRI
3. Hvernig nota á TYSABRI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TYSABRI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TYSABRI og við hverju það er notað

TYSABRI inniheldur virka innihaldsefnið natalízúmab. Virka innihaldsefni nefnist einstofna mótefni. Þessi mótefni bindast prótínum í líkamanum og girða þannig fyrir skaðleg áhrif prótínsins.

TYSABRI er notað til að meðhöndla MS-sjúkdóm (multiple sclerosis). MS-sjúkdómur veldur bólgu í heilanum sem skemmir taugafrumur. TYSABRI stöðvar frumur sem valda bólgu frá því að fara inn í heilann. Þannig minnka taugaskemmdir af völdum MS-sjúkdóms.

Hver eru einkenni MS-sjúkdóms?

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

Meðal einkenna kunna að vera: gönguvandamál, dofi í andliti, handleggjum eða fótleggjum, erfiðleikar með sjón, þreyta, tilfinning um jafnvægisleysi eða vöndun, blöðru- og hægðavandamál, erfiðleikar með hugsun og einbeitingu, þunglyndi, bráðir eða langvinnir verkir, kynlífsvandamál, og stíðleiki og vöðvakrampar. Þegar einkennin blossa upp er talað um kast (sem einnig mætti kalla elnu 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).

Í klínískum prófunum minnkaði TYSABRI framvindu fötlunaráhrifa MS-sjúkdóms um u.þ.b. helming og minnkaði jafnframt fjölda MS-kasta um u.þ.b. tvo þriðju hluta. Vera kann að engrar bótár

verði vart meðan þú færð TYSABRI, en lyfið gæti samt verið að verka með því að hindra versnun á MS-sjúkdómnum.

2. Áður en byrjað er að nota TYSABRI

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

Ekki má nota TYSABRI

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir natalízúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með PML-heilabólgu (ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu – progressive multifocal leukoencephalopathy-PML). PML-heilabólga er mjög sjaldgæf sýking í heila.
- Ef lækinn segir að þú eigir við alvarlegt vandamál að stríða í ónæmiskerfinu (vegna sjúkdóms á borð við HIV eða vegna lyfs sem þú notar eða hefur notað áður).
- Ef þú notar lyf sem bæla eða móta ónæmiskerfið, þar á meðal önnur lyf sem notuð eru til að meðhöndla MS-sjúkdóminn. Ekki má nota þessi lyf með TYSABRI (sjá Notkun annarra lyfja, hér á eftir).
- Ef þú ert með virkt krabbamein (nema um sé að ræða gerð af húðkrabbameini sem nefnist grunnfrumukrabbamein).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en TYSABRI er notað.

Sýkingar

Láttu lækinn **tafarlaust** vita ef þú ert með eða telur þig vera með einhvers konar sýkingu (sjá aukaverkanir). Sumar sýkingar aðrar en PML-heilabólga geta einnig verið alvarlegar og geta orsakast af veirum, bakteríum eða öðru.

Tilvik hafa verið um mjög sjaldgæfa sýkingu í heila sem kölluð er PML-heilabólga (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga) hjá sjúklingum sem gefið hefur verið TYSABRI. PML-heilabólga getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða andláts.

- Einkenni PML-heilabólgu geta verið svipuð MS-kasti (t.d. slappleiki eða breytingar á sjón). 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 með TYSABRI er lokið, er því afar mikilvægt að tala við lækinn eins fljótt og auðið er.
- Talaðu við maka þinn eða umönnunaraðila og upplýstu þá um meðferð þína. Fram kunna að koma einkenni sem þú tekur ef til vill ekki eftir á eigin spýtur, t.d. breyting á skaplyndi eða hegðun, minnisglöp, erfiðleikar við tal og samskipti, sem lækinn gæti þurft að rannsaka frekar til þess að útiloka PML-heilabólgu. Vertu vakandi fyrir einkennum sem geta komið fram í allt að 6 mánuði eftir að meðferð með TYSABRI er lokið.
- Þessar upplýsingar er einnig að finna í viðvörunarkortinu fyrir sjúklinga sem lækinn hefur afhent þér. Mikilvægt er að geyma þetta viðvörunarkort og sýna það maka þínum eða umönnunaraðilum.

PML-heilabólga tengist stjórnlausri fjölgun á JC-veiru í heilanum þó að ástæðan fyrir þessari fjölgun hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með TYSABRI sé óþekkt. JC-veira veldur einnig korntaugafrumkvilla JC-veiru (granule cell neuronopathy, GCN), sem hefur komið fram hjá sjúklingum sem hafa hlotið meðferð með TYSABRI. Einkenni GCN-kvilla JC-veiru eru svipuð einkennum PML-heilabólgu. JC-veira er algeng veira sem margir sýkjast af en veldur venjulega ekki merkjanlegum veikindum.

Læknirinn gæti látið gera blóðrannsókn til að kanna hvort fyrir hendi séu mótefni gegn JC-veiru áður en meðferð með TYSABRI hefst. Slík mótefni gefa til kynna að sjúklingur hafi sýkst af JC-veiru. Læknirinn gæti endurtekið þessa blóðrannsókn meðan á meðferð með TYSABRI stendur til að athuga hvort eitthvað hafi breyst.

Hættan á PML-heilabólgu við notkun á TYSABRI eykst:

- Ef mótefni gegn JC-veiru finnast í blóði sjúklings
- Því lengur sem meðferð varir, einkum ef meðferðin hefur varað lengur en tvö ár.
- Ef áður hefur verið tekið lyf af flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Slík lyf minnka virkni ónæmiskerfis líkamans.

Ef fyrir hendi eru allir þrír áhættuþættirnir sem lýst var hér að framan aukast líkurnar á PML-heilabólgu.

Ef þú hefur ekki áður fengið ónæmisbælandi lyf og hefur notað TYSABRI í 2 ár eða meira gætu verið tengsl milli mótefnasvörunar þinnar gegn JC-veiru og áhættu á PML-heilabólgu.

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

- Þú hefur ekki mótefni gegn JC-veiru í blóði EDA
- Þú hefur fengið meðferð í meira en 2 ár og ert með minna magn af mótefnum gegn JC-veiru í líkamanum.

Sjúklingi ber að ræða við lækinn hvort TYSABRI sé hentugasta meðferðin sem völ er á áður en byrjað er að nota TYSABRI og aftur þegar TYSABRI hefur verið notað lengur en tvö ár.

Hjá sjúklingum með PML-heilabólgu er líklegt að vart verði við viðbragð sem kallast ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – IRIS) eftir meðferð við PML-heilabólgu, eftir því sem TYSABRI fjarlægist úr líkamanum. IRIS-heilkennið gæti leitt til þess að sjúkdómsástand versni, þ.m.t. að heilastarfsemi versni.

Ofnæmisviðbrögð

Nokkrir sjúklingar hafa fengið ofnæmisviðbrögð við TYSABRI. Læknirinn mun gæta að ofnæmisviðbrögðum meðan á innrennsli stendur og í 1 klst. eftir að því lýkur.

Mun TYSABRI virka til frambúðar?

Hjá fáeinum sjúklingum sem nota TYSABRI geta náttúrulegar varnir líkamans með tímanum komið í veg fyrir að TYSABRI virki sem skyldi (líkaminn myndar mótefni gegn TYSABRI). Læknirinn getur skorið úr um hvort TYSABRI sé ekki að virka sem skyldi í þínu tilviki með blóðprufum og hættir þá að gefa TYSABRI ef nauðsyn krefur.

Notkun annarra lyfja samhliða TYSABRI

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

- **Ekki má** nota TYSABRI í samsettri meðferð með öðrum lyfjum við MS-sjúkdómnum.
- Það kann að vera að þú getir ekki notað TYSABRI ef þú notar eða notaðir nýverið 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 ber að nota TYSABRI á meðgöngu nema það hafi verið rætt 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 verið er að nota TYSABRI. Rétt er að ræða við lækinn hvort velja eigi að hafa barn á brjósti eða nota TYSABRI.

Akstur og notkun véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif TYSABRI á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur mjög oft verið greint frá sundli og því skal sjúklingum sem finna fyrir þessari aukaverkun ráðlagt að aka hvorki né stjórna vélum uns hún líður hjá.

TYSABRI inniheldur natríum

Hvert hettuglas af TYSABRI 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 nota á TYSABRI

Læknir, sem hefur reynslu af meðferð við MS-sjúkdómi, mun gefa TYSABRI. Læknirinn gæti ákveðið að skipta út lyfinu sem þú notar við MS-sjúkdómnum fyrir TYSABRI að því tilskildu að engin merki séu um þekktar aukaverkanir sem tengjast fyrri meðferðinni. Læknirinn ætti að taka blóðprufu til að kanna hvort eitthvað óeðlilegt komi fram og hvort þú sért með mótefni gegn JC-veirunni. 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. Almenn er ekki mælt með því að hefja meðferð með TYSABRI í kjölfar meðferðar með alemtúzúmabi. Ef þú hefur verið á meðferð með alemtúzúmabi er nákvæmt mat og samtal við lækinn nauðsynlegt, til að ákveða hvort skipti yfir í TYSABRI henti þér.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

- Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 300 mg sem gefin eru á 4 vikna fresti.
- Þynna verður TYSABRI áður en það er gefið. Lyfið er gefið með dreypi í bláæð (sem innrennslislyf), venjulega í handlegg. Innrennslíð varir u.þ.b. 1 klst.
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk um hvernig skuli útbúa og gefa TYSABRI eru gefnar aftast í þessum fylgiseðli.
- Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið meðan þú og læknirinn komist að þeirri niðurstöðu að það sé að hjálpa þér. Stöðug skömmtun TYSABRI er mikilvæg, einkum fyrstu mánuði meðferðar. Það er vegna þess að 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 haldið áfram.

Ef gleymist að nota TYSABRI

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

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.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um TYSABRI.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Ræddu tafarlaust við læknum eða hjúkrunarfræðing ef þú verður var við eitthvað af eftirfarandi

Einkenni alvarlegra sýkinga þar á meðal:

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

Einkenni sem geta orsakast af alvarlegri sýkingu í heila, þar á meðal:

- Breytingar á persónuleika og hegðun, svo sem ringlun, óráð eða meðvitunarleysi, flog (krampar), höfuðverkur, ógleði/uppköst, hnakkastífnir, mikil viðkvæmni fyrir skæru ljósi, sóttthiti, útbrot (einhvers staðar á líkamanum).

Þessi einkenni geta orsakast af sýkingu í heila (heilabólgu) eða himnu heilans (heilahimnubólgu).

Merki um ofnæmi fyrir TYSABRI meðan á innrennsli stendur eða skömmu eftir það:

- Útbrot með kláða (ofsakláði)
- Þroti í andliti, vörum eða tungu
- Erfiðleikar við öndun
- Brjóstverkur eða óþægindi fyrir brjósti
- Hækkun eða lækun á blóðþrýstingi (læknirinn eða hjúkrunarfræðingur tekur eftir því ef fylgst er með blóðþrýstingi).

Merki um hugsanleg lifrarvandamál:

- Gulnun húðar eða hvítu í augum
- Óeðlilega dökkt þvag.

TYSABRI getur einnig valdið öðrum aukaverkunum.

Aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan eftir því hversu algengt var að tilkynnt væri um þær í klínískum prófunum:

Mjög algengar aukaverkanir sem komið gætu fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum.

- Þvagfærasýking
- Hálsbólga og nefrennsli eða nefstífla
- Höfuðverkur
- Sundl
- Flökurleiki (ógleði)
- Liðverkir
- Þreyta

Algengar aukaverkanir sem komið gætu fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum.

- Skjálfti
- Útbrot með kláða (ofsakláði)
- Uppköst
- Sótthiti

Sjaldgæfar aukaverkanir sem komið gætu fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum:

- Alvarlegt ofnæmi
- PML-heilabólga (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem komið gætu fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum:

- Óvenjulegar sýkingar (svokallaðar „tækifærissýkingar“)
- Alvarlegt blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna sem getur valdið því að húðin verður fól og að þú finnr fyrir mæði eða orkuleysi)

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

Sýndu sérhverjum lækni sem kemur að meðferð þinni viðvörunarkortið og fylgiseðilinn, en ekki einungis taugasérfræðingnum.

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.

Óopnað hettuglas:

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

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 - 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/ml). Þegar innrennslislyfið, lausnin hefur verið þynnt út inniheldur hún um það bil 2,6 mg/ml af natalízúmabi.

Önnur innihaldsefni eru:

Natríumfosfat, einbasískt, einhýdrat,
Natríumfosfat, tvíbasískt, heptahýdrat,
Natríumklóríð (sjá kafla 2, „TYSABRI inniheldur natríum“),
Pólýsorbit 80 (E433)
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

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

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 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

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: +385 (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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

United Kingdom

Biogen Idec 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 ópalleitur, má alls ekki nota hettuglasið.

2. Beitið smitgát þegar TYSABRI-lausnin er útbúin til innrennslis í bláæð (i.v.). Fjarlægið 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%) stungulyfslausn. Snúið TYSABRI 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. 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 - 8°C (má ekki frjósa), leyfið þá lausninni að hitna í stofuhita áður en innrennslis hefst.
7. Gefa ber þynnta lausnina með innrennslis í bláæð sem varir 1 klst., u.þ.b. á hraðanum 2 ml/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.