

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TYSABRI 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

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

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Bezkrāsains, dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

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

vai

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

## 4.2. Devas un lietošanas veids

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

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

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

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

### Devas

TYSABRI 300 mg ievadāms intravenozu infūziju veidā reizi četrās nedēļās.

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

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

### *Atkārtota lietošana*

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

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecākiem cilvēkiem*

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

#### *Nieru un aknu darbības traucējumi*

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

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

## *Pediātriskā populācija*

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

### Lietošanas veids

TYSABRI ir paredzēts intravenozai lietošanai.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

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

TYSABRI nedrīkst ievadīt bolusa veidā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

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

Progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML).

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

Kombinācija ar citiem SMĀL.

Diagnosticēti aktīvi ļaundabīgi audzēji, izņemot pacientus ar bazaliomu.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML)

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

Turpmāk aprakstītie riska faktori ir saistīti ar palielināto PML risku.

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

- Imūnsupresīvo zāļu lietošana pirms ārstēšanas ar TYSABRI.

Pacientiem ar pozitīvu reakciju uz anti-JCV antivielām ir palielināts PML attīstības risks, salīdzinot ar pacientiem ar negatīvu reakciju pret anti-JCV antivielām. Pacientiem, kuriem ir visi trīs PML riska faktori (t.i., pozitīva reakcija pret anti-JCV antivielām **un** ārstēti ar TYSABRI ilgāk nekā 2 gadus **un** iepriekš ārstēti ar imunosupresīvām zālēm) ir nozīmīgi augstāks PML risks.

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

Pacientiem, kuriem ir pozitīva reakcija uz anti-JCV antivielām, tiek ieteikts pagarināt intervālu starp TYSABRI devām (vidējais intervāls starp devām aptuveni 6 nedēļas) zemāka PML riska salīdzinājumā ar apstiprināto intervālu starp devām dēļ. Izmantojot pagarinātu intervālu starp devām, jāievēro piesardzība, jo pagarināta intervāla starp devām efektivitāte nav noskaidrota un ar to saistītā ieguvuma un riska attiecība pašlaik nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu). Plašāku informāciju skatīt Ārstam paredzētajā informācijā un lietošanas norādījumos.

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

#### Anti-JCV antivielu tests

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

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

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

#### MRA izmeklējumi PML noteikšanai

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

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

vai

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ja pacientam attīstās PML, nepieciešams ilgstoši pārtraukt TYSABRI lietošanu.

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

Balstoties uz retrospektīvu analīzi par pacientiem, kuri ir ārstēti ar natalizumabu kopš tā apstiprināšanas, nav novērojamas 2 gadu dzīvildzes atšķirības pēc PML diagnosticēšanas tiem pacientiem, kuriem veica PLEX, un tiem, kuriem to neveica. Citus apsvērumus par PML kontroli skatīt Ārstam paredzētajā informācijā un lietošanas norādījumos.

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

IRIS novērojams gandrīz visiem ar šīm zālēm ārstētiem pacientiem pēc TYSABRI lietošanas pārtraukšanas vai izvadīšanas. Uzskata, ka IRIS izraisa imūnsistēmas darbības atjaunošanās PML pacientiem, kas var radīt nopietnas neiroloģiska rakstura komplikācijas un var būt letāla.

Nepieciešama rūpīga novērošana IRIS konstatēšanai, un jāveic saistītā iekaisuma ārstēšana atvēršanās laikā no PML (sīkākai informācijai skatīt Ārstam paredzēto informāciju un lietošanas norādījumus).

### Infekcijas, arī oportūnistiskas, infekcijas

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

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

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

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

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

### Izglītojoši norādījumi

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

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

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

### Paaugstināta jutība

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

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

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

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

#### Vienlaicīga ārstēšana ar imūnsistēmas darbību nomācošajiem līdzekļiem

TYSABRI drošība un efektivitāte, kombinējot ar citu imūnsistēmas darbību nomācošu līdzekļu un pretaudzēju terapiju, nav pilnībā noteikta. Šādu vielu vienlaicīga lietošana kopā ar TYSABRI var palielināt infekciju t.sk. nosacīti patogēnu mikroorganismu izraisītu infekciju risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

### Imunogenitāte

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

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

### Aknu darbības traucējumu gadījumi

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

### TYSABRI ārstēšanas pārtraukšana

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

### Nātrija saturs TYSABRI

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

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

### Imunizācijas

Randomizētā, atklātā pētījumā, kurā tika iesaistīti 60 recidivējošas MS pacienti, netika konstatēta būtiska humorālās imūnsistēmas atbildes reakcijas atšķirība pret sensibilizējošo antigēnu (tetanusa

toksoīdu) un tikai nedaudz lēnāka un reducētāka humorālās imūnsistēmas atbildes reakcija pret neo-antigēnu (molusku hemocianīnu) pacientiem, ārstētiem ar TYSABRI 6 mēnešus, salīdzinājumā ar neārstēto kontroles grupu. Dzīvās vakcīnas netika pētītas.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

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

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

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

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

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

##### Barošana ar krūti

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

##### Fertilitāte

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

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

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

pacienti, ārstētiem ar natalizumabu, tika ziņots par nevēlamajām zāļu blakusparādībām (placebo: 39,6%).

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

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

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

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

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

#### Izvēlēto nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Infūzijas reakcijas

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

##### Paaugstinātās jutības reakcijas

2 gadu kontrolētajos klīniskajos pētījumos MS pacientiem paaugstinātās jutības reakcijas tika novērotas 4% pacientu. Mazāk kā 1% ar TYSABRI ārstētiem pacientiem tika novērotas anafilaktiskas vai anafilaktoīdas reakcijas. Paaugstinātās jutības reakcijas parasti tika konstatētas infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc infūzijas pabeigšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcregistrācijas pieredzē tika ziņots par hipersensitivitātes reakcijām, kam raksturīgi viens vai vairāki no turpmāk minētiem, saistītiem

simptomiem: hipotensija, hipertensija, sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs, aizdusa, asinsvadu tūska, papildus tādiem pierastākiem simptomiem kā izsitumi un nātrene.

### Imunogenitāte

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

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

### Infekcijas, arī oportūnistiskas infekcijas

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

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

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

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

### Aknu darbības traucējumi

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

### Anēmija un hemolītiska anēmija

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

## Ļaundabīgie audzēji

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

## Ietekme uz laboratorisko analīžu rezultātiem

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

## Pediatriiskā populācija

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

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

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

### Klīniskā efektivitāte

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

Turpmākajā tabulā apkopoti pētījuma rezultāti un parametri.

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

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

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

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

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

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

Iepriekš detalizētā, retrospektīvā analizē par pacientiem ASV, kuri ir ārstēti ar TYSABRI un kuriem ir pozitīva reakcija uz anti-JCV antivielām (TOUCH reģistrs), tika salīdzināts PML risks pacientiem, kuru ārstēšanā izmantots apstiprinātais intervāls starp devām, un pacientiem, kuru ārstēšanā izmantots pagarināts intervāls starp devām, kas noteikts iedarbības pēdējos 18 mēnešos (*Extended Interval Dosing*; EID; vidējais intervāls starp devām aptuveni 6 nedēļas). Vairākums (85%) pacientu, kuriem izmantoja EID, bija saņēmuši apstiprināto devu  $\geq 1$  gadu pirms pārejas uz EID. Pagaidu analīze uzrādīja zemāku PML risku pacientiem, kuru ārstēšanā izmantots EID (riska koeficients= 0,06; riska koeficienta 95% TI = 0,01-0,22). TYSABRI efektivitāte, lietojot ar EID, nav noteikta, tāpēc EID ieguvuma un riska attiecība nav zināma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efektivitāte ir modelēta pacientiem, kuru ārstēšanā pēc  $\geq 1$  gada TYSABRI lietošanas ar apstiprināto intervālu starp devām intervāls ir nomainīts uz garāku starplaiku un kuriem gadu pirms šīs maiņas nav bijis recidīvs. Pašreizējā farmakokinētiskā/farmakodinamiskā statistiskā modelēšana un simulācija uzrāda, ka MS aktivitātes risks pacientiem, kuri pāriet uz ilgāku intervālu starp devām, var būt augstāks pacientiem, kuru ķermeņa masa ir  $>80$  kg vai kuriem intervāls starp devām ir  $\geq 7$  nedēļas. Prospektīvi klīniski pētījumi, kas apstiprinātu šos datus, vēl nav pabeigti.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc atkārtotas intravenozas 300 mg natalizumaba devas ievadīšanas MS pacientiem vidējā maksimālā konstatētā seruma koncentrācija bija  $110 \pm 52$   $\mu\text{g/ml}$ . Vidējā minimālā natalizumaba koncentrācija dozēšanas perioda laikā bija no 23  $\mu\text{g/ml}$  līdz 29  $\mu\text{g/ml}$ . Iepriekš noteiktais laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai bija 36 nedēļas.

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

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

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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



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

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

Natalizumaba ietekme uz reprodukciju tika novērtēta 5 pētījumos, 3 ar jūras cūciņām un 2 ar *cynomolgus* pērtiķiem. Šajos pētījumos netika konstatēta nedz teratogēna ietekme, nedz arī ietekme uz pēcnācēju augšanu. Vienā ar jūras cūciņām veiktajā pētījumā tika atzīmēta neliela mazuļu izdzīvošanas spējas samazināšanās. Ar pērtiķiem veiktajā pētījumā tika konstatēts divkārsš abortu skaits, izmantojot natalizumaba devu 30 mg/kg, salīdzinot ar kontroles grupu. Tas izraisīja ievērojamu abortu biežumu pirmajā pētījuma grupā, bet šāda parādība netika novērota otrajā grupā. Nevienā citā pētījumā ietekme uz abortu sastopamību netika konstatēta. Ar grūsniem *cynomolgus* pērtiķiem veiktie pētījumi demonstrēja ar natalizumabu saistītās izmaiņas augļiem, t.sk. mērenu anēmiju, samazinātu trombocītu skaitu, palielinātu liesas masu, kā arī samazinātu aknu un aizkrūts dziedzera masu. Šīs izmaiņas tika saistītas ar palielināto liesas ekstramedullāro hemopoēzi, aizkrūts dziedzera atrofiju un palielināto aknu hemopoēzi. Samazināts trombocītu skaits bija arī mazuļiem, dzimušiem mātēm, kurām līdz dzemdībām tika ievadīts natalizumabs, tomēr šiem mazuļiem netika konstatētas anēmijas pazīmes. Visas šīs izmaiņas tika novērotas, izmantojot devas, kas pārsniedza cilvēkam izmantojamās devas, un šīs izmaiņas atgriezās normas robežās pēc natalizumaba izdalīšanās no organisma.

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

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

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

4 gadi

Atšķaidīts šķīdums

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

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

15 ml koncentrāta flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutila gumiju) un izolējošo materiālu (alumīniju), ar noņemamu (*flip-off*) vāciņu.

Iepakojuma lielums ir viens flakons kartona kārbā.

## 6.6. Īpaši norādījumu atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai:

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

## 7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/06/346/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2006. gada 27. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. aprīlis

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

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

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

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

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

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

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

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

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

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

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

Ārstam paredzētajā informācijā par TYSABRI jābūt šādiem galvenajiem elementiem:

- Ārstēšana ar TYSABRI jāuzsāk un jāveic pastāvīgā ārsta, kurš ir specializējies neiroloģisku stāvokļu diagnosticēšanā un ārstēšanā, uzraudzībā, centros, kur regulāri pieejams magnētiskās rezonanses attēls (MRA).
- Informācijai par atipiskām/nosacīti patogēno mikroorganismu ierosinātām infekcijām, kas var rasties ārstēšanas gaitā ar TYSABRI, īpaši PML, ieskaitot:
  - o Nosacīti patogēno mikroorganismu ierosinātas infekcijas (kuras nav PML).
  - o TYSABRI palielina *Herpes-simplex* un *Varicella-Zoster* vīrusu izraisīta encefalīta, meningīta un akūtas tīklenes nekrozes (ATN) risku.
  - o Norādījumus par ATN noteikšanu.
  - o To, ka, palielinoties ārstēšanas ilgumam, pastiprinās PML risks un ka ārstēšana ilgāk par 24 mēnešiem izraisa papildu risku un citus faktorus, kas saistīti ar paaugstināto PML attīstības risku:
    - Antivielu klātbūtni pret JC vīrusu
    - Antivielu reakcijas līmeni (rādītāju) pacientiem, kas iepriekš nav lietojuši imunosupresīvās zāles
    - Ārstēšanu ar imunosupresīvām zālēm pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI
  - o PML attīstības riska novērtējumu, pamatojoties uz noteiktajiem riska faktoriem un PML riska klātbūtni noteiktā ārstēšanas laika intervālā, kā arī kopējā PML riska klātbūtni
  - o Ar PML riska novērtēšanas algoritmu novērtē PML risku pēc antivielu pret Džona-Kaningema vīrusu (JCV) statusa, iepriekšējās IS zāļu lietošanas un ārstēšanas ilguma (pēc ārstēšanas gada) un, ja iespējams, nosaka šā riska līmeni pēc rādītāju vērtības.
  - o Ieteikumu, ka pacientiem jāveic MRI skenēšana ar šādiem intervāliem:
    - 3 mēnešu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TYSABRI
    - Katru gadu ārstēšanas laikā ar TYSABRI
    - Biežāki MRI izmeklējumi (piem., ik pēc 3–6 mēnešiem) pacientiem ar augstu PML risku
    - Parādoties jebkādu simptomu pirmajam pazīmēm, kas norāda uz PML iespējamību.
  - o MRI protokola aprakstu sākotnējiem izmeklējumiem, profilakses izmeklējumiem, kā arī PML aizdomu gadījumā
  - o Anti-JCV antivielu testus, testu biežumu, kvalitatīvo un kvantitatīvo rezultātu interpretāciju, JCV antivielu seroprevalenci un serokonversijas līmeni laika gaitā
  - o Informāciju par simptomātiskas un asimptomātiskas PML diagnostiku un prognozi:
    - PML un MS diferenciāldiagnostika;
    - agrīna noteikšana un iejaukšanās var uzlabot rezultātu.

## Diskusija par PML ar TYSABRI ārstētiem pacientiem

Pagarinātajos pirmsreģistrācijas pētījumos tika ziņots par diviem PML gadījumiem MS slimniekiem, un, veicot pilnu drošuma novērtējumu, tika atklāts vēl viens gadījums klīniskā pētījuma pacientam ar Krona slimību. Pēc reģistrācijas periodā PML risks ir labi raksturots pirmo 6 ārstēšanas gadu laikā, identificējot atšķirīgus PML riska līmeņus dažādām pacientu apakšgrupām.

Pacientiem, kuriem ir visi trīs PML riska faktori (t.i., pacientam ir pozitīva reakcija uz anti-JCV antivielām, pacients ir saņēmis ārstēšanu ar TYSABRI ilgāk nekā 2 gadus un iepriekš ir lietojis imūnsupresīvas zāles), ir augstāks PML risks. Ar TYSABRI ārstētiem pacientiem, kuriem ir pozitīva reakcija uz anti-JCV antivielām un kuri nav iepriekš lietojuši imūnsupresīvas zāles, anti-JCV antivielu atbildreakcijas līmenis (rādītājs) tiek saistīts ar PML riska līmeni (t.i., pacientiem ar augstu antivielu rādītāju risks ir augstāks nekā pacientiem ar zemu rādītāju). Pašlaik pieejamie pierādījumi liecina, ka PML risks ir zems, ja rādītājs ir vienāds ar 0,9 vai mazāks, un risks būtiski pieaug, ja rādītājs pārsniedz 1,5 pacientiem, kuri ārstēšanu ar TYSABRI saņem ilgāk nekā 2 gadus.

Neatkarīgi no PML riska faktoru esamības pastiprināta PML klīniskā uzraudzība jāveic visiem pacientiem ārstēšanas ar TYSABRI laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

- o PML apraksts un sastopamība. STRATIFY JCV analīze uzrādīja, ka anti-JCV antivielu izplatība ir aptuveni 55%. ES veiktā šķērsriezuma pētījumā par MS slimniekiem neatkarīgi no ārstēšanas ir konstatēts, ka anti-JCV antivielu izplatība ES ir robežās no 48,8% līdz 69,5%. MS slimniekiem anti-JCV antivielu izplatība palielinās līdz ar vecumu, un visās pētītajās grupās sievietēm tā ir mazāka nekā vīriešiem. Parasti anti-JCV antivielu izplatībai nav saistības ar iepriekšēju imūnsupresīvu zāļu lietošanu, iepriekšēju ārstēšanu ar TYSABRI vai TYSABRI lietošanas ilgumu.
- o Pacienti, viņu partneri un aprūpētāji tiek informēti par simptomiem, kuri var liecināt par agrīnu PML un nepieciešamību pēc konsultācijas, lai pamanītu šos simptomus ārstēšanas ar TYSABRI laikā un arī apmēram 6 mēnešus pēc pēdējās TYSABRI devas saņemšanas (par PML ir ziņots arī 6 mēnešu periodā pēc pēdējās TYSABRI devas saņemšanas pacientiem, kuriem šo zāļu lietošanas pārtraukšanas brīdī nebija PML pazīmju).
- o Tiek sniegta attiecīga informācija — visos gadījumos, kad nepieciešami papildu izmeklējumi neiroloģiskā stāvokļa izmaiņu dēļ vai MRA izmeklējumos konstatēto izmaiņu galvas smadzenēs dēļ, TYSABRI lietošana ir jāpārtrauc, un to nedrīkst atsākt, kamēr nav pārliecinoši izslēgta ar MS nesaistīta patoloģija. Ņemot vērā zāļu farmakodinamiku, nav paredzams, ka ārstēšanas ar TYSABRI pārtraukšana uz īsu laiku (dienām vai nedēļām) varētu pazemināt ārstēšanas efektivitāti.

Lemjot par ārstēšanas ar TYSABRI pārtraukšanu jebkurā posmā, jāņem vērā sākotnējā klīniskā aina, MRA izmeklējumi, simptomu vai pazīmju attīstība un/vai reakcija uz ārstēšanu ar kortikosteroīdiem.

- o Apstiprinājums par ārstēšanas ar TYSABRI pilnīgu pārtraukšanu, ja tiek konstatēta PML.
- o PML kontrole.
- o Uzraudzības stratēģija pēc ārstēšanas ar TYSABRI pārtraukšanas.
- o Nepieciešams informēt pacientus par ārstēšanas ar TYSABRI ieguvumu un risku, kā arī nodrošināt pacientus ar:
  - ārstēšanas uzsākšanas veidlapas kopiju;
  - pacienta brīdinājuma kartīti, kas satur *CHMP* apstiprināto pamattekstu.
- o Ja ārstēšana turpinās ilgāk nekā 24 mēnešus, pacienti jāinformē par palielināto PML risku un pacientiem jāizsniedz ārstēšanas turpināšanas veidlapas kopija.
- o Tiek nodrošināts imūnsistēmas darbības atjaunošanās iekaisuma sindroma (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*; IRIS) apraksts.

Klīnisku neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar PML un/vai JCV GCN var izraisīt JCV veicināta CNS audu sairšana vai, atjaunojoties imūnsistēmas darbībai, intracerebrāla imūnsistēmas iekaisuma reakcija, ko dēvē par imūnsistēmas darbības atjaunošanās iekaisuma sindromu (IRIS).

Aizdomas par IRIS parasti rodas, ja pacientam ar PML parādās klīniskā stāvokļa pasliktināšanās pazīmes; parasti, bet ne vienmēr, vienlaicīgi parādās gadolīniju uzkrājoši PML bojājumi ar masas efektu galvas smadzeņu MRA attēlā vai bez tā. Klīniskais stāvoklis pasliktinās lokālas iekaisuma reakcijas, tai skaitā tūskas, rezultātā un izpaužas kā neiroloģisko simptomu, tai skaitā hemiparēzes, ataksijas, runas traucējumu, redzes traucējumu, kognitīvo/uzvedības pārmaiņu un krampju (atkarībā no IRIS rašanās vietas) pastiprināšanās. Var rasties smagas sekas, ieskaitot komu un nāvi. Kaut arī JC vīrusu slodzei cerebrospinālajā šķidrumā IRIS gadījumā vajadzētu samazināties, iespējamās arī situācijas, kad hematoencefālā barjera (HEB) tiek pārrauta un JCV izkļūst no IRIS dēļ sabrukušajām šūnām, tāpēc vīrusu slodze var palielināties.

Pacientiem, kuri ir ārstēti ar TYSABRI, IRIS ir parādījies dažu dienu līdz vairāku nedēļu laikā pēc TYSABRI izvadīšanas, izmantojot plazmaferēzi (PLEX) vai imūnabsorbēciju (IA). Kaut arī iekaisuma reakcija pēc imūnsistēmas darbības atjaunošanās var būt nepieciešams posms, lai izvadītu ar JCV inficētās šūnas, var rasties nepieciešamība ārstēt aktīvo imūno reakciju, lai nepieļautu iespējamus IRIS izraisītus bojājumus (*Talan 2009; Elston and Thacker 2009*); stāvoklis var apdraudēt dzīvību, tāpēc var būt nepieciešama ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā. Līdz ar to pēc PLEX vai IA var būt lietderīgi veikt pacientu periodisku klīnisko uzraudzību, tai skaitā MRA izmeklējumus, lai agrīni konstatētu IRIS. IRIS diagnostika un kontrole ir strīdīgs jautājums, un nav vienprātības par tā ārstēšanu. Tomēr pēdējā laikā ir ieteikts, ka IRIS ārstēšanā var būt noderīgi kortikosteroīdi, it īpaši pacientiem ar smagu līdz dzīvību apdraudošu IRIS (*Tan et al., 2009, Clifford et al., 2010*). Literatūrā ir aprakstītas tālāk norādītās shēmas IRIS ārstēšanai ar steroīdiem:

- 1) prednizons perorāli 1,5 mg/kg dienā × 2 nedēļas, devu pakāpeniski samazinot 2 mēnešu laikā;
- 2) metilprednizolons intravenozi (1 g dienā 3 vai 5 dienas), devu pakāpeniski samazinot 2 mēnešu laikā, lietojot zāles perorāli.

Ja steroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas laikā stāvoklis vēl vairāk pasliktinās un tiek uzskatīts, ka cēlonis ir iekaisuma reakciju turpināšanās vai jaunas iekaisuma reakcijas, var būt nepieciešams papildu kurss ar lielāku steroīdu devu.

Profilaktiska steroīdu terapija pašlaik netiek ieteikta. Zinātniskās un medicīniskās zināšanas, tai skaitā par IRIS diagnostiskajiem kritērijiem un kontroli, strauji attīstās, tāpēc sazinieties ar savas valsts medicīnas pārvaldes iestādēm, lai saņemtu visjaunāko informāciju par ārstēšanas ieteikumiem.

- Citu nosacīti patogēnu mikroorganismu izraisīto infekciju attīstības iespējas
- Jāinformē valstu nacionālās kontroles institūcijas par jebkuriem PML gadījumiem
- Informācija par jebkādu reģistrācijas vai citu monitoringa sistēmu ES dalībvalstī un par to, kā tajā iesaistīt pacientus.

Informācija par pagarinātu intervālu starp devām (EID)

- Atgādinājums par apstiprināto devu; atsauce uz ES zāļu aprakstu.
- Norādiet TOUCH analīzes rezultātus, kuri uzrāda klīniski un statistiski nozīmīgu PML riska samazinājumu pacientiem, kuru ārstēšanai ir izmantots EID (intervāls starp devām 6 nedēļas), salīdzinājumā ar standarta intervālu starp devām (intervāls starp devām 4 nedēļas).
- Sekundārajā definīcijā pāreja parasti notika pēc 1 gada (mediānā vērtība: 25 devas ar standarta intervālu).
- Informējiet par pašlaik notiekošo pētījumu, kurā tiek vērtēta pārejas uz EID efektivitāte, panesamība un drošums pēc vismaz 12 mēnešu ilgās apstiprināto devu saņemšanas.
- Norādiet FK/FD/efektivitātes modelēšanas klīniskā pētījuma datus, kuri parāda, ka 6 nedēļu intervālam starp devām efektivitāte ir līdzīgāka 4 nedēļu intervālam, ja tas tiek izmantots > 1 gadu pēc 4 nedēļu ārstēšanas.
- Norādiet FK/FD/efektivitātes modelēšanas datus no RESTORE pētījuma, kuri parāda, ka MS slimības aktivitātes atjaunošanās ir vairāk iespējama pie palielinātas ķermeņa masas (> 80 kg) vai ilgākiem intervāliem starp devām (> 7 nedēļas). Potenciālo MS slimības aktivitātes atjaunošanās pazīmju uzraudzība pacientiem, kuriem mainīti intervāli starp devām.



Ārstēšanas uzsākšanas veidlapā jābūt šādiem elementiem:

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

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

Ārstēšanas pārtraukšanas veidlapa

- Informējiet pacientu, ka par PML ir ziņots līdz pat 6 mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar Tysabri pārtraukšanas.
- Atgādinājums par PML simptomiem.
- Kādos gadījumos var būt nepieciešama MRA izmeklēšana.
- Pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas jānēsā līdz brīdinājuma kartīte.
- Ziņošana par blakusparādībām.

Pacienta brīdinājuma kartīte

- Atgādinājums uzrādīt kartīti visiem ārstēšanā iesaistītajiem ārstiem.
- Atgādinājums pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tysabri uzmanīgi izlasīt lietošanas instrukciju.
- Atgādinājums nēsāt kartīti līdz 6 mēnešus pēc pēdējās Tysabri devas saņemšanas.
- Atgādinājums uzrādīt kartīti pacientiem un aprūpētājiem; sniegts to simptomu saraksts, kuri varētu būt saistīti ar PML rašanos.
- Atgādinājums nesākt Tysabri lietošanu, ja ir nopietni imūnsistēmas darbības traucējumi.
- Atgādinājums nelietot citas ilgstoši lietojamas zāles MS ārstēšanai, kamēr notiek ārstēšana ar Tysabri.
- PML, potenciālo simptomu un PML kontroles pasākumu apraksts.
- Atgādinājums par nopietnām infekcijām un nepieciešamību konsultēties ar ārstu, ja rodas smaga pastāvīga infekcija.
- Atgādinājums par kārtību, kādā jāziņo par blakusparādībām.
- Informācija par pacientu, ārstējošo ārstu un ārstēšanas ar Tysabri sākšanas datumu.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TYSABRI 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
natalizumabum

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

**Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.**

1 x 15 ml flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai.

Pirms infūzijas atšķaidiet.

Nesakratiet pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/06/346/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

TYSABRI 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
natalizumabum  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms infūzijas atšķaidiet. Nesakratiet pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

15 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### **TYSABRI 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai** natalizumabum

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

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

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

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

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir TYSABRI un kādam nolūkam tās lieto**

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

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

#### **Kādi ir multiplās sklerozes simptomi?**

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

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



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

## 2. Kas Jums jāzina pirms TYSABRI lietošanas

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

### Nelietojiet TYSABRI šādos gadījumos

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

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms TYSABRI lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### Infekcijas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Alerģiskas reakcijas**

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

#### **Vai TYSABRI iedarbosies vienmēr?**

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

#### **Citas zāles un TYSABRI**

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

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

#### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

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

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

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **TYSABRI satur nātriju**

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

## **3. Kā lietot TYSABRI**

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

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

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

### **Ja esat aizmirsis lietot TYSABRI**

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

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

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

## **4. Iespējamās blakusparādības**

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

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

**Nopietnu infekciju simptomi ir:**

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

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

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

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

**TYSABRI izraisītas alerģijas pazīmes infūzijas laikā vai drīz pēc tās:**

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

**Pazīmes, kas liecina par iespējamām aknu problēmām:**

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

**TYSABRI var izraisīt arī citas blakusparādības.**

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

**Ļoti bieži sastopamās blakusparādības, kuras var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:**

- urīnceļu infekcija;
- kakla iekaisums un iesnas vai aizlikts deguns;
- galvassāpes;
- reibonis;
- slikta dūša;
- locītavu sāpes;
- nogurums.

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

- drebuļi;
- niezoši izsitumi (nātrene);
- vemšana;
- drudzis.

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

- smaga alerģija (paaugstināta jutība);

- progresējošā multifokālā leikoencefalopātija (PML).

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

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

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

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

### **Ziņošana par blakusparādībām**

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

## **5. Kā uzglabāt TYSABRI**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

### **Neatvērtie flakoni:**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **Atšķaidīts šķīdums:**

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

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

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko TYSABRI satur**

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

Citas sastāvdaļas ir:

nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts

nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts

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

polisorbāts 80 (E433)

ūdens injekcijām

### **TYSABRI ārējais izskats un iepakojums**

TYSABRI ir dzidrs, bezkrāsains līdz viegli opalescējošs šķidrums.

Viens kartona iepakojums satur vienu stikla flakonu.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**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

**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

**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

**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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom**

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

**Citi informācijas avoti**

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

---

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem**

1. Pirms atšķaidīšanas un ievadīšanas apskatiet TYSABRI flakonu, lai konstatētu daļiņu klātbūtni. Ja šķīdumā tiek konstatētas sīkas daļiņas un/vai šķīdums flakonā nav bezkrāsains, dzidrs līdz viegli opalescējošs, šāds flakons nav lietojams.
2. Pagatavojot TYSABRI šķīdumu intravenozai (IV) infūzijai, ievērojiet aseptikas principus. Noņemiet flakona noņemamo vāciņu. Ievadiet flakonā šļirces adatu caur gumijas aizbāžņa centru un izvelciet 15 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
3. Pievienojiet 15 ml infūziju šķīduma koncentrāta 100 ml nātrija hlorīda injekciju šķīduma 9 mg/ml (0,9%). Uzmanīgi pagroziet TYSABRI šķīdumu, lai panāktu tā pilnīgu sajaukšanos. Nesakratiet.
4. TYSABRI nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.
5. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet atšķaidītās zāles, lai konstatētu neizšķīdušo daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Nelietojiet, ja notikusi krāsas maiņa, vai arī saskatāms svešķermeņu piejaukums.
6. Atšķaidītās zāles jāizlieto iespējami ātri un 8 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Ja atšķaidītās zāles tiek uzglabātas 2°C – 8°C (nesasaldējiet), ļaujiet šķīdumam pirms infūzijas sasilt līdz istabas temperatūrai.

7. Atšķaidītais šķīdums ievadāms intravenozi 1 stundas laikā, ar ātrumu apmēram 2 ml/minūtē.
8. Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet intravenozo sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu.
9. Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
10. Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums (Tysabri) un sērijas numurs.
11. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.