

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

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

1. HEITI LYFS

Tyruko 300 mg innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg af natalízúmabi.

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

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

Hjálparefni með þekkta verkun

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)

Litlaus, tær til örlítið ópalleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

eða

- Sjúklingum með alvarlegan MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli (RRMS) sem versnar hratt og markast af 2 eða fleiri köstum sem valda fötlun á einu ári, og með 1 eða fleiri meinsemdir sem hlaða upp gadólínium við segulómun á höfði (MRI) eða marktæka aukningu á hleðslu meinsemdar á T2 samanborið við segulómun sem gerð er stuttu áður.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Afhenda verður sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessu lyfi viðvörðunarkort fyrir sjúklinga og upplýsa þá um hættur sem fylgja lyfinu (sjá einnig fylgiseðilinn). Eftir 2 ára meðferð skal

endurupplýsa sjúklinga um hætturarnar sem fylgja, einkum aukna hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-PML), og leiðbeina þeim og umönnunaraðilum þeirra um fyrstu einkenni PML-heilabólgu.

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

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

Skammtar

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

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

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

Lyfjagjöf hafin aftur

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

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

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

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun natalízúmabs hjá börnum og unglíngum að 18 ára aldri. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Lyfið er til notkunar í bláæð.

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

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

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

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

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

4.3 Frábendingar

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

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (Progressive multifocal leukoencephalopathy - PML).

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

Samhliða meðferð með öðrum sjúkdómstemplandi meðferðum.

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

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

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML-heilabólga)

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

Eftirtaldir áhættuþættir tengjast aukinni hættu á PML-heilabólgu:

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

Sjúklingar sem mælast jákvæðir fyrir mótefni gegn JC-veiru eru í aukinni hættu á að fá PML-heilabólgu samanborið við sjúklinga sem mælast neikvæðir fyrir mótefni gegn JC-veiru. Sjúklingar með alla þrjá áhættuþættina fyrir PML-heilabólgu (þ.e. eru jákvæðir fyrir and-JCV mótefni og hafa

fengið meðferð með natalízúmabi lengur en 2 ár **og** hafa áður fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum) eru í marktækt meiri hættu á að fá PML-heilabólgu.

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

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

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

Mæling mótefna gegn JC-veiru

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

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

Mæla skal mótefni gegn JC-veiru með CE-merktu lækningatæki til sjúkdómsgreiningar í glasi (IVD) sem hentar í þessum tilgangi. Ef CE-merkt IVD lækningatæki er ekki tiltækt skal mæla mótefni gegn JC-veiru með því að nota annað viðurkennt próf.

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

Skimun eftir PML-heilabólgu með segulómun

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

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

Núverandi upplýsingar benda til þess að hætta á PML-heilabólgu sé lítil við litla mótefnasvörun og aukist verulega við mikla mótefnasvörun hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með natalízúmabi í meira en 2 ár. Þröskuldsgildi mótefnasvörunar fyrir litla/mikla hættu á PML-heilabólgu fara eftir því hvaða and-JCV mótefnapróf er notað (sjá nánari upplýsingar í Upplýsingum fyrir lækna og Leiðbeiningum um meðferð).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sýkingar, þar á meðal aðrar tækifærissýkingar

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

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

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

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

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

Uppfræðsla og leiðsögn

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

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

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

Ofnæmi

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

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

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

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

Samhliða meðferð með ónæmisbælandi lyfjum

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

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

Fyrri meðferð með ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum

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

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

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

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

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

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

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

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

Ónæmingargeta

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

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

Aukaverkanir í lifur

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

Blóðflagnafæð

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

Meðferð hætt

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

Natríuminnihald

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Ónæmisáðgerðir

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

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

Meðganga

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

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

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

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

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

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

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

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

Tafla með lista yfir aukaverkanir

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

Tafla 1 Aukaverkanir

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana				
	<i>Mjög algengar</i>	<i>Algengar</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	<i>Mjög sjaldgæfar</i>	<i>Tíðni ekki þekkt</i>
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	Nefkoksbólga Þvagfærasýking	Herpepsýking	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))	Augnristill	Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru Taugakvilli í korntaugafrumum af völdum JC-veiru Sjónukvilli með drepri af völdum herpesveiru
<i>Ónæmiskerfi</i>		Ofnæmi	Bráðaofnæmisviðbrögð Ónæmisendurvirkjunar - heilkenni		
<i>Blóð og eitlar</i>		Blóðleysi	Blóðflagnafæð Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri Rauðkyrningager	Rauðalosblóðleysi Kirnd rauð blóðkorn	
<i>Lifur og gall</i>				Gallrauðadreyri	Lifarskemmdir
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>		Hækkun lifrarensíma Mótefni gegn lyfinu til staðar			
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>	Innrennslistengd viðbrögð				

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti		Mæði			
Meltingarferi	Ógleði	Uppköst			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta	Sótthiti Kuldahrollur Viðbrögð á innrennslisstað Viðbrögð á stungustað	Bjúgur í andliti		
Húð og undirhúð		Kláði Útbrot Ofsakláði		Ofsabjúgur	
Æðar		Andlitsroði			
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur				
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir				

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennslitengd viðbrögð (IRR)

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

Ofnæmisviðbrögð

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

Ónæmingargeta

Mótefni gegn natalízúmabi geta myndast meðan á meðferð með natalízúmabi stendur. Þrálát mótefni höfðu í för með sér talsverða minnkun á árangri af meðferð með natalízúmabi og aukna tíðni ofnæmisviðbragða. Aukaleg innrennslitengd viðbrögð í tengslum við þrálát mótefni voru m.a. kuldahrollur, velgja, uppköst og andlitsroði (sjá kafla 4.4).

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

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

Í 2 ára klínískum samanburðarprófunum á MS-sjúklingum var sýkingahlutfall u.þ.b. 1,5 á hvert sjúklingsár bæði hjá sjúklingum sem fengu natalízúmab (í bláæð) og þeim sem fengu lyfleysu. Eðli sýkinganna var almennt svipað hjá sjúklingum sem fengu natalízúmab og þeim sem fengu lyfleysu. Tilkynnt var um tilvik um niðurgang af völdum *cryptosporidium* í klínískum prófunum á MS-sjúklingum. Í öðrum klínískum prófunum hefur verið greint frá tilvikum um aukalegar tækifærissýkingar, sem sumar hverjar voru banvænar. Meirihluti sjúklinga gerði ekki hlé á meðferð með natalízúmabi meðan sýkingar voru til staðar og bati náðist með viðeigandi meðferð.

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

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

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

Aukaverkanir í lifur

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

Blóðleysi og blóðlýsublóðleysi

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

Illkynja sjúkdómar

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

Áhrif á rannsóknastofupróf

Í tveggja ára klínískum samanburðarrannsóknum á MS-sjúklingum hafði meðferð með natalízúmabi í för með sér aukningu á eitilfrumum, einkjörnungum, rauðkyrningum, blákyrningum og kyrndum rauðkornum í blóðrásinni. Ekki sáust hækkanir á daufkyrningum. Aukningar frá grunnildi á eitilfrumum, einkjörnungum, rauðkyrningum og blákyrningum voru á bilinu frá 35% til 140% í tilvikum einstakra frumugerða en frumufjöldinn að meðaltali hélst innan eðlilegra marka við gjöf í bláæð. Meðan á meðferð stóð með natalízúmabi í lyfjaformi til gjafar í bláæð sást smávægileg minnkun á hemóglóbíni (meðalminnkun 0,6 g/dl), blóðkornaskilum (meðalminnkun 2%) og fjölda rauðra blóðkorna (meðalminnkun $0,1 \times 10^6/l$). Allar breytingar á blóðbreytum færðust í sömu gildi og fyrir meðferð, venjulega innan 16 vikna frá síðasta skammtinum af natalízúmabi, og breytingarnar

höfðu ekki í för með sér klínísk einkenni. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið tilkynnt um rauðkyrningager (rauðkyrningar > 1.500/mm³) án klínískra einkenna. Í slíkum tilvikum þegar meðferð var hætt gekk hækkunin á eósinfíklum til baka.

Blóðflagnafæð

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

Börn

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Tyruko er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfhrif

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

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

Verkun

Klínískra rannsóknin AFFIRM

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

Gerð og niðurstöður rannsóknarinnar koma fram í töflu 2.

Tafla 2. AFFIRM rannsókn: Helstu einkenni og niðurstöður		
Gerð rannsóknar	Einlyfja meðferð; slembiröðuð, tvíblind prófun með samanburði við lyfleysu á samsíða hópum í 120 vikur	
Þátttakendur	MS-sjúkdómur með köstum og bata á milli - RRMS (skv. McDonald skilmerkjum)	
Meðferð	Lyfleysa / natalízúmab 300 mg i.v. á 4ra vikna fresti	
Rannsóknarspurning eftir eitt ár	Tíðni versunar kasta	
Rannsóknarspurning eftir tvö ár	Versnun á EDSS-skala	
Aukaspurningar	Kastatíðnibreytur / segulómunarbreytur	
Þátttakendur	Lyfleysa	Natalízúmab
Slembiraðað	315	627
Luku 1 ári	296	609
Luku 2 árum	285	589
Aldur, miðgildi (svið)	37 (19-50)	36 (18-50)
Árafjöldi MS-sögu, miðgildi (svið)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tími frá sjúkdómsgreiningu í árum, miðgildi (svið)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Köst á undangengnum 12 mánuðum, miðgildi (svið)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Grunngildi á EDSS-skala, miðgildi (svið)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)

Tafla 2. AFFIRM rannsókn: Helstu einkenni og niðurstöður		
NIÐURSTÖÐUR		
Árleg kastatíðni		
Eftir eitt ár (aðalspurning)	0,805	0,261
Eftir tvö ár	0,733	0,235
Eitt ár	Tíðnihlutfall 0,33 öryggisbil-CI _{95%} 0,26; 0,41	
Tvö ár	Tíðnihlutfall 0,32 öryggisbil-CI _{95%} 0,26; 0,40	
Lausir við köst		
Eftir eitt ár	53%	76%
Eftir tvö ár	41%	67%
Fötlun		
Hlutfall sjúklinga sem versnaði ¹ (staðfest í 12 vikur; meginniðurstaða)	29%	17%
	Áhættuhlutfall 0,58, öryggisbil-CI _{95%} 0,43; 0,73, p < 0,001	
Hlutfall sjúklinga sem versnaði ¹ (staðfest í 24 vikur)	23%	11%
	Áhættuhlutfall 0,46, öryggisbil-CI _{95%} 0,33; 0,64, p < 0,001	
Segulómun (0-2 ár)		
Miðgildi %-breytingar á rúmmáli segulskærra meinsemda á T2	+8,8%	-9,4 (p < 0,001)
Meðalfjöldi nýrra eða nýstækkaðra segulskærra meinsemda á T2	11,0	1,9 (p < 0,001)
Meðalfjöldi seguldaufra meinsemda á T1	4,6	1,1 (p < 0,001)
Meðalfjöldi meinsemda sem hlaða upp Gd	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ Versnun fötlunar var skilgreind sem minnst 1,0 stigs aukning á EDSS-skala frá EDSS-grunnildi sem nam > = 1,0 og hélst í 12 eða 24 vikur eða minnst 1,5 stiga aukning á EDSS-skala frá EDSS-grunnildi sem nam = 0 og hélst í 12 eða 24 vikur.		

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

Áhorfsáætlun með natalízúmabi

Bráðabirgðagreining á niðurstöðum (frá og með maí 2015) úr yfirstandandi áhorfsáætlun með natalízúmabi (natalizumab observational program), sem er 4. stigs, fjölsetra, einarma rannsókn (n = 5.770), sýndi fram á að sjúklingar sem skipta úr beta-interferóni (n = 3.255) eða glatíramerasetati (n = 1.384) yfir í natalízúmab sýndu viðvarandi, marktæka fækkun kasta á ársgrundvelli (p < 0,0001). Meðaltal einkunna á EDSS-skala hélst stöðugt í yfir 5 ár. Í samræmi við niðurstöður um verkun hjá sjúklingum sem skiptu úr beta-interferóni eða glatíramerasetati yfir í natalízúmab og sjúklingum sem skiptu úr fingólímódi (n = 147) yfir í þetta lyf, kom fram marktæk fækkun kasta á ársgrundvelli (ARR) sem hélst stöðug yfir 2 ár og meðaltal einkunna á EDSS-skala hélst svipað frá grunnildi til 2. árs.

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

Börn

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

Skömmun með lengri skammtahléum

Í fyrirframskilgreindri, afturskyggðri greiningu á bandarískum sjúklingum með mótefni gegn JC-veiru sem fengu natalízúmab með gjöf í bláæð var hættan á PML-heilabólgu borin saman á milli sjúklinga í meðferð með samþykktu skammtahléi og sjúklinga í meðferð með lengri skammtahléum síðustu 18 mánuði útsetningar (lengri skammtahlé, skammtahlé að meðaltali um 6 vikur). Meirihluti (85%) sjúklinganna sem fengu meðferð með lengri skammtahléum höfðu fengið meðferð með samþykktu skammtahléi í > 1 ár áður en skipt var yfir í lengri skammtahlé. Þessi greining sýndi fram á minni hættu á PML-heilabólgu hjá sjúklingum í meðferð með lengri skammtahléum (áhættuhlutfall = 0,06, 95% öryggisbil = 0,01 til 0,22).

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

Verkun natalízúmabs þegar það er gefið með lengri skammtahléum hefur ekki verið staðfest og því er hlutfallið milli ávinnings og áhættu við skammtagjöf með lengri skammtahléum ekki þekkt (sjá „*Gjöf í bláæð á 6 vikna fresti*“).

Gjöf í bláæð á 6 vikna fresti

Verkun og öryggi voru metin í framsýnni, slembiraðaðri, inngrípsrannsókn með samanburði, sem var opin, rannsakena-blinduð (rater-blinded), alþjóðleg 3. stigs rannsókn (NOVA, 101MS329), sem tók til þátttakenda með MS-sjúkdóm með köstum samkvæmt 2017 McDonald skilyrðum sem fengu skammt af natalízúmabi í bláæð á sex vikna fresti. Rannsóknin var hönnuð til að meta mismun á verkun af skammtagjöf á 6 vikna fresti og 4 vikna fresti.

Í rannsókninni var 499 þátttakendum á aldrinum 18-60 ára, sem voru með EDSS-gildi $\leq 5,5$ við skimun og höfðu fengið að minnsta kosti 1 ár af meðferð með natalízúmabi í bláæð á 4 vikna fresti og voru í klínísku jafnvægi (ekkert bakslag síðastliðna 12 mánuði, engar meinsemdir sem hlaða upp gadólíníum (Gd) á T1 við skimun), slembiraðað. Í rannsókninni voru þátttakendur sem skiptu yfir á meðferð á 6 vikna fresti eftir að minnsta kosti eitt ár á meðferð með natalízúmabi í bláæð á 4 vikna fresti metnir með tilliti til þátttakenda sem héldu áfram á meðferð í bláæð á 4 vikna fresti.

Við upphaf rannsóknarinnar voru lýðfræðilegir undirhópar m.t.t. aldurs, kyns, tímalengdar útsetningar fyrir natalízúmabi, landa, líkamsþyngdar, and-JCV stöðu og fjölda bakslaga á síðastliðnu ári fyrir fyrsta skammtinn, fjölda bakslaga meðan á meðferð með natalízúmabi stóð, fjölda fyrri sjúkdómstempurandi meðferða og tegundar fyrri sjúkdómstempurandi meðferðar, svipaðir milli meðferðararmanna sem fengu meðferð á 6 vikna fresti og 4 vikna fresti.

Tafla 3. NOVA-rannsókn: Helstu þættir og niðurstöður		
Hönnun	Einlyfjameðferð; á stigi 3b, framsýn, slembiröðuð, inngríps-, samanburðar-, opin, rannsakenda-blinduð, alþjóðleg rannsókn	
Þátttakendur	RRMS (McDonald skilyrði)	
Gjöf meðferðar (1. hluti)	Natalízúmab á 4 vikna fresti 300 mg i.v.	Natalízúmab á 6 vikna fresti 300 mg i.v.
Slembiröðun	248	251
NIÐURSTÖÐUR		
mITT ^a þýði fyrir 1. hluta í viku 72	242	247
Nýjar/nýstækkaðar T2-meinsemdir frá upphafi fram að viku 72		
Þátttakendur með meinsemdir = 0	189 (78,1%)	202 (81,8%)
= 1	7 (3,6%)	5 (2,0%)
= 2	1 (0,5%)	2 (0,8%)
= 3	0	0
= 4	0	0
> 5	0	2* (0,8%)
vantar	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Aðlagð meðaltal nýrra/nýstækkaðra T2-segulskaðra meinsemda (að alendapunktur)* 95% CI ^{b,c}	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Hlutfall þátttakenda sem fengu nýjar/nýstækkaðar T2 meinsemdir	4,1%	4,3%
Hlutfall þátttakenda sem fengu T1-segulskaðar meinsemdir	0,8%	1,2%
Hlutfall þátttakenda sem fengu meinsemdir sem hlaða upp Gd	0,4%	0,4%
Aðlöguð árleg tíðni bakslags	0,00010	0,00013
Hlutfall þátttakenda sem fengu ekki bakslag**	97,6%	96,9%
Hlutfall sem staðfest var að fékk ekki versnun á EDSS-skala í 24 vikur	92%	90%
<p>^a mITT þýði, sem tók til allra slembiraðaðra þátttakenda sem fengu að minnsta kosti 1 skammt af rannsóknarmeðferðinni (natalízúmab með stöðluðum skammtahléum eða natalízúmab með lengri skammtahléum) og höfðu að minnsta kosti 1 niðurstöðu eftir upphafsgildi af eftirfarandi klínisku mati á verkun: mati á verkun skv. segulómun, bakslög, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI skala.</p> <p>^b Metið með því að nota neikvætt tvíhliða aðhvarf með meðferð sem flokkun og upphafsþyngd (≤ 80 kg samanborið við > 80 kg), tímalengd útsetningar fyrir natalízúmbi við upphaf rannsóknar (≤ 3 samanborið við > 3 ár), og landssvæði (Norður-Ameríku, Bretland, Evrópu og Ísrael, og Ástralíu) sem skýribreytur.</p> <p>^c Sýnilegar meinsemdir eru teknar með í greininguna óháð viðbótarburðum, og gildi sem vantar fyrir verkun eða öryggi (6 þátttakendur skiptu yfir á skömmtun á 4 vikna fresti og 1 þátttakandi á hvorri skömmtun, á 4 vikna fresti og á 6 vikna fresti, hætti á meðferð) eru tilreiknuð sem versta tilfelli þátttakenda á meðferð í sömu heimsókn í sama meðferðarhópi eða að öðrum kosti með margföldum tilreikningi.</p> <p>* Tölulegi mismunurinn sem sést á nýju/nýstækkuðu meinsemdunum milli meðferðarhópanna tveggja varð vegna mikils fjölda meinsemda sem áttu sér stað hjá tveimur þátttakendum í arminum sem fékk meðferð á 6 vikna fresti - einum þátttakanda sem fékk meinsemdir þremur mánuðum eftir að meðferð var hætt og öðrum sem greindist með einkennalaus PML-heilabólgu í viku 72.</p> <p>** Bakslög – klínísk bakslög voru metin samkvæmt skilgreiningu á nýjum eða endurteknum einkennum frá taugakerfi án tengsla við hita eða sýkingu og stóðu að lágmarki í 24 klukkustundir.</p>		

5.2 Lyfjahlvörð

Eftir að MS-sjúklingum voru gefnir endurteknir 300 mg skammtar af natalízúmabi í bláæð reyndist hámarksþéttni í sermi vera að meðaltali 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Lágstyrkur natalízúmabs í jafnvægi á skammtatímabilinu var að meðaltali á bilinu 23 $\mu\text{g/ml}$ til 29 $\mu\text{g/ml}$ þegar skammtar voru gefnir á 4 vikna fresti. Á hverjum tíma var meðallágstyrkur þegar skammtar voru gefnir á 6 vikna fresti um það bil 60 til 70% lægri en þegar þeir voru gefnir á 4 vikna fresti. Spágildi tíma (predicted time) þar til jafnvægi næðist var u.þ.b. 24 vikur. Framkvæmd var þýðisgreining á lyfjahlvörðum úr 12 rannsóknum og meira en 1.781 einstaklingum sem fengu skammta á bilinu frá 1 til 6 mg/kg og fasta 150/300 mg skammtasamsetningu (fixed doses).

Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls í jafnvægi var 5,96 l (4,59-6,38 l, 95% öryggisbil)

Brotthvarf

Áætlað miðgildi línulegrar úthreinsunar fyrir þýðið var 6,1 ml/klst. (5,75-6,33 ml/klst., 95% öryggisbil) og áætlað miðgildi helmingunartíma var 28,2 dagar. Bil 95. hundraðhlutamarks á lokahelmingunartíma var 11,6 til 46,2 dagar.

Í þýðisgreiningunni á 1.781 sjúklingi voru skoðuð áhrif valinna skýribreyta á lyfjahvörf, þ.m.t. líkamsþyngdar, aldurs, kyns, nærveru mótefna gegn natalízúmabi og lyfjasamsetningar. Einungis líkamsþyngd, nærvera mótefna gegn natalízúmabi og lyfjaformin sem notuð voru í 2. stigs rannsóknum reyndust hafa áhrif á úthreinsun natalízúmabs. Úthreinsun natalízúmabs jókst með aukinni líkamsþyngd en þó ekki í réttu hlutfalli, þannig að +/- 43% breyting á líkamsþyngd olli aðeins -33% til 30% breytingu á úthreinsun. Nærvera þráláttra mótefna gegn natalízúmabi jók úthreinsun natalízúmabs u.þ.b. 2,45-falt og samræmist það minnkaðri þéttni natalízúmabs í sermi sem sést hefur hjá sjúklingum sem endurtekið mælast jákvæðir við mælingar á mótefnum.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf natalízúmabs hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

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

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

Áhrif natalízúmabs á æxlun voru metin í 5 rannsóknum, 3 á naggrísnum og 2 á krabbaloðöpum (*cynomolgus monkeys*). Þessar rannsóknir sýndu engin merki um vanskapandi áhrif eða áhrif á vöxt afkvæma. Í einni rannsókn á naggrísnum varð vart við dálitla minnkun á lifun unga. Í rannsókn á öpum

tvöfaldaðist fjöldi fósturláta í meðferðarhópnum sem fékk 30 mg/kg af natalízúmabi samanborið við samsvarandi samanburðarhópa. Þetta stafaði af mikilli tíðni fósturláta í meðferðarhópnum í fyrra rannsóknarþýðinu sem ekki varð vart hjá síðara rannsóknarþýðinu. Ekki er minnst á nein áhrif á tíðni fósturláta í nokkurri annarri rannsókn. Rannsókn á þunguðum krabbaloðöpum leiddi í ljós natalízúmbtengdar breytingar í fósturum, þ.m.t. vægt blóðleysi, minnkaðan blóðflagnafjölda, aukna þyngd á milta og minnkaða þyngd á lifur og hóstarkirtli. Þessar breytingar höfðu í för með sér aukna utanbeinmergsblóðmyndun í miltanu, rýrnun á hóstarkirtli og minnkaða blóðmyndun í lifur. Blóðflagnafjöldi var einnig minnkaður í afkvæmum mæðra sem meðhöndlaðar voru með natalízúmabi fram að burði, en hins vegar voru engin merki um blóðleysi hjá þeim afkvæmum. Allar þessar breytingar komu fram við notkun stærri skammta en notaðir eru fyrir menn og gengu tilbaka þegar natalízúmb hafði hreinsast út.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Histidín
Histidín einhýdróklóríð
Pólýsorbat 80 (E 433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Enginn ósamrýmanleiki hefur sést með pólýprópýlensprautu, með pólývínýlklóríð-, pólýetýlen- eða pólýprópýlenpokum eða með pólývínýlklóríð- eða pólýúretan-innrennslisslögum.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

3 ár.

Þynnt lausn

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði, eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn er mælt með að nota lyfið þegar í stað. Ef þynnt innrennslislausnin er ekki notuð þegar í stað verður að geyma hana við 2°C til 8°C og gefa hana innan 24 klst. eftir þynningu. Eftir að lyfið er tekið í notkun eru geymslutími og aðstæður áður en lyfið er notað á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Pakkingastærðin er eitt hettuglas í hverri öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

Notkunarleiðbeiningar

- Rýnið í hettuglasið í leit að ögnum áður en lyfið er þynnt og gefið. Ef agnir sjást og/eða vökvinn í hettuglasinu er ekki litlaus, tær til örlítið ópalleitur, má alls ekki nota hettuglasið.
- Beitið smitgát þegar lausnin er útbúin til innrennslis í bláæð (i.v.). Fjarlægið smellilokið af hettuglasinu. Stingið sprautunálinni inn í hettuglasið um miðjan gúmmítappann og dragið upp 15 ml af innrennslisþykkni.
- Bætið þessum 15 ml af innrennslisþykkninu í 100 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfslausn. Snúið lausninni varlega á hvolf til að blanda hana fullkomlega. Má ekki hrista.
- Lyfinu má alls ekki blanda saman við önnur lyf eða þynningarvökva.
- Rýnið í þynnt lyfið í leit að ögnum eða uppliton áður en lyfið er gefið. Ekki má nota lyfið ef það er upplitað eða ef aðskotaagnir sjást.
- Nota ber þynnt lyfið eins fljótt og auðið er, og að minnsta kosti innan 24 klst. frá þynningu. Ef þynnt lyfið er geymt við 2°C til 8°C (má ekki frjósa), leyfið þá lausninni að hitna í stofuhita áður en innrennslu hefst.
- Gefa ber þynnta lausnina með innrennslu í bláæð sem varir 1 klst., u.þ.b. á hraðanum 2 ml á mínútu.
- Eftir að innrennslinu er lokið ber að skola bláæðarlegginn með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfslausn.
- Hvert hettuglas er einungis einnota.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1745/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegs virks efnis

Polpharma Biologics S.A.
Ul. Trzy Lipy 3
80-172 Gdańsk
Pólland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austurríki

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

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

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

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

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

Í fræðsluefninu skulu koma fram eftirfarandi lykilþættir:

Upplýsingar fyrir lækna og leiðbeiningar um meðferð:

- Bakgrunnsupplýsingar um aukna hættu á ódæmigerðum/tækifærissýkingum, einkum PML-heilabólgu, sem getur komið fram við meðferð með Tyruko. Þar með talin ítarleg umfjöllun um gögn (þ.m.t. gögn um **faraldsfræði, uppruna sjúkdóms og meinafræði**) sem tengjast myndun PML-heilabólgu hjá sjúklingum í meðferð með Tyruko.
- Upplýsingar sem tengjast **greiningu á áhættuþáttum** fyrir PML-heilabólgu sem tengist Tyruko, þ.m.t. niðurstöður áhættumatsalgríms fyrir PML-heilabólgu sem tekur saman hættuna á PML-heilabólgu út frá áhættuþættinum (stöðu mótefna í blóði gegn John Cunningham veiru [JC-veiru], fyrri notkun á ónæmisbælandi lyfjum og tímalengd meðferðar [eftir meðferðarári]) og lagskiptir þessari áhættu með stuðli þegar við á.
- **Upplýsingar um lengingu skammtahlés til að draga úr áhættu á PML-heilabólgu**, þ.m.t. áminning um samþykka skammtaáætlun.
- Innifaldar **leiðbeiningar um eftirlit** fyrir segulómun (MRI) og mótefni gegn JC-veiru byggðar á hættunni á PML-heilabólgu, þ.m.t. ráðlagðar tímasetningar, verklagsreglur og túlkun niðurstaðna.
- Upplýsingar um **greiningu PML-heilabólgu**, þ.m.t. helstu atriði, klínískt mat (þ.m.t. segulóm skoðun og rannsóknarstofupróf) og mismunagreining milli PML-heilabólgu og MS-kasts.
- Ráðleggingar um **meðhöndlun** í tilvikum þegar grunur leikur á PML-heilabólgu, þ.m.t. mat á virkni PLEX-meðferðar og meðhöndlun á tengdu IRIS-heilkenni (ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – IRIS)).
- Upplýsingar um **greiningu** á PML-heilabólgu, þ.m.t. upplýsingar um bætingu í niðurstöðum sem komið hafa fram í tilvikum PML-heilabólgu án einkenna.

- Áminning um að óháð því hvort áhættuþættir PML-heilabólgu séu til staðar eða ekki skal auka klínískt eftirlit með PML-heilabólgu hjá öllum sjúklingum í meðferð með Tyruko og í 6 mánuði eftir að **meðferðinni er hætt**.
- Áminning um að nauðsyn þess að ræða ávinning og áhættu af meðferð með Tyruko við sjúklinginn og kröfuna um að afhenda upplýsingapakka sjúklings.

Viðvörðunarkort fyrir sjúklinga:

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

Upphaf meðferðar og eyðublöð fyrir áframhaldandi meðferð:

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

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

Eyðublað fyrir stöðvun meðferðar

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Tyruko 300 mg innrennslisþykkni, lausn natalízúmab

2. VIRKT EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð, histidín, histidín einhýdróklóríð, pólysorbat 80 (E 433), vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.
300 mg/15 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Má ekki hrista eftir þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1745/001

13. LOTUNÚMER

Lot

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

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Tyruko 300 mg sæft þykkni
natalízúmab

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir þynningu. Má ekki hrista.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

300 mg/15 ml

6. ANNAÐ

Aðrar upplýsingar sem skulu koma fram á fasta merkimiðanum:
PC

Upplýsingar sem skulu koma fram á flettimerkimiðanum:

Tyruko 300 mg
natalízúmab
15 ml
PC
EXP
Lot

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tyruko 300 mg innrennslisþykkni, lausn natalízúmab

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

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

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Tyruko og við hverju það er notað

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

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

Einkenni MS-sjúkdóms

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

Þau geta verið: gönguvandamál, dofi í andliti, handleggjum eða fótleggjum, erfiðleikar með sjón, þreyta, tilfinning um jafnvægisleysi eða vöndun, blóðru- og hægðavandamál, erfiðleikar með hugsun og einbeitingu, þunglyndi, bráðir eða langvinnir verkir, kynlífsvandamál, stírðleiki og vöðvakrampar. Þegar einkennin blossa upp er talað um *kast* (sem einnig mætti kalla elnun eða versnun). Í kasti kann einkennanna að verða vart snögglega, innan nokkurra klukkustunda, eða hægversnandi í nokkra daga. Einkennin lagast síðan venjulega smátt og smátt (og þá er talað um bata).

Hvernig Tyruko getur hjálpað

Í rannsóknum minnkaði þetta lyf stigmyndun fötlunar af völdum MS-sjúkdóms um u.þ.b. helming og minnkaði fjölda MS-kasta um u.þ.b. tvo þriðju hluta. Vera kann að engrar bótar verði vart meðan þú

færð meðferð með þessu lyfi, en það gæti samt verið að verka með því að hindra versnun á MS-sjúkdómnum.

2. Áður en þú færð Tyruko

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

Ekki má gefa þér Tyruko

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Hugsanleg sýking í heila (PML-heilabólga)

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

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

- **Talaðu við maka þinn eða umönnunaraðila** og láttu hann vita hverju hann á að leita eftir (sjá jafnframt kafla 4, „*Hugsanlegar aukaverkanir*“). Það kann að vera erfitt fyrir þig að taka eftir sumum einkennum, svo sem breytingum á skapi eða hegðun, ringlun, erfiðleikum með tal og tjáningu. Ef þú færð eitthvað af þessu **gætirðu þurft á frekari rannsóknum að halda**. Vertu á varðbergi gagnvart einkennum í 6 mánuði eftir að þú hættir að fá Tyruko.
- Geymdu viðvörðunarkortið sem lækurinn afhenti þér. Það inniheldur þessar upplýsingar. Sýndu það maka þínum eða umönnunaraðilum.

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

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

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

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

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

Ef einstaklingur fær PML-heilabólgu

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

Vertu á varðbergi gagnvart öðrum sýkingum

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

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

Breytingar á blóðflögum

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Tyruko

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

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

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

Læknirinn mun vega og meta áhættuna fyrir barnið og ávinninginn fyrir móðurina.

Akstur og notkun véla

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

Tyruko inniheldur natríum

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

3. Hvernig Tyruko er gefið

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

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

Ef hætt er að nota Tyruko

Stöðug skömmtun með Tyruko er mikilvæg, einkum fyrstu mánuði meðferðar. Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið meðan þú og læknirinn komist að þeirri niðurstöðu að það sé að hjálpa þér.

Sjúklingar sem fengu einn eða tvo skammta af Tyruko og gerðu svo hlé á meðferð í þrjá mánuði eða lengur, voru líklegri til að fá ofnæmi þegar meðferð var hafin á ný.

Athugun á ofnæmisviðbrögðum

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

Ef gleymist að nota Tyruko

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

Mun Tyruko virka til frambúðar?

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

Merki um sýkingu í heila

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

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

Merki um aðrar alvarlegar sýkingar

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

Merki um ofnæmisviðbrögð

- Útbrot með kláða (*ofsakláði*)

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

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

Merki um hugsanleg lifrarvandamál

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

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

Aðrar aukaverkanir

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Tyruko

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Óopnað hettuglas:

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynnt lausn:

Eftir þynningu er mælt með að nota lyfið þegar í stað. Ef þynnt innrennslislausnin er ekki notuð þegar í stað verður að geyma hana við 2°C til 8°C og gefa hana innan 24 klst. eftir þynningu.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tyruko inniheldur

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

Önnur innihaldsefni eru:

Natríumklóríð (sjá kafla 2 „Tyruko inniheldur natríum“)

Histidín

Histidín einhýdróklóríð

Pólýsorbit 80 (E 433)

Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Tyruko og pakkningastærðir

Tyruko er litlaus, tær til örlítið ópallýsandi vökvi (sæft þykkni).

Hver askja inniheldur eitt hettuglas úr gleri.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austurríki

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

1. Rýnið í Tyruko hettuglasið í leit að ögnum áður en lyfið er þynnt og gefið. Ef agnir sjást og/eða vökvinn í hettuglasinu er ekki litlaus, tær til örllítið ópallýsandi, má alls ekki nota hettuglasið.
2. Beitið smitgát þegar lyfið er undirbúið. Fjarlægið smellilokið af hettuglasinu. Stingið sprautunálinni inn í hettuglasið um miðjan gúmmítappann og dragið upp 15 ml af innrennslisþykkni.
3. Bætið þessum 15 ml af innrennslisþykkninu í 100 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn. Snúið lausninni varlega á hvolf til þess að hún blandist algerlega. Má ekki hrista.
4. Tyruko má alls ekki blanda saman við önnur lyf eða þynningarvökva.
5. Rýnið í þynnt lyfið í leit að ögnum eða upplitun áður en lyfið er gefið. Ekki má nota lyfið ef það er upplitað eða ef aðskotaagnir sjást.
6. Notaðu ber þynnt lyfið eins fljótt og auðið er, og að minnsta kosti innan 24 klst. frá þynningu. Ef þynnt lyfið er geymt við 2°C til 8°C (má ekki frjósa), leyfið þá lausninni að hitna í stofuhita áður en innrennslu hefst.
7. Gefa ber þynnta lausnina með innrennslu í bláæð sem varir 1 klst., u.þ.b. á hraðanum 2 ml á mínútu.
8. Eftir að innrennslinu er lokið ber að skola bláæðarlegginn með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfslausn.
9. Hvert hettuglas er einungis einnota.
10. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja þarf að skrá greinilega heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.
11. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.