Šis dokuments ir apstiprināta Tysabri zāļu informācija, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu informāciju (EMEA/H/C/000603/IB/0149). Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Tysabri>

**I PIELIKUMS**

ZĀĻU APRAKSTS

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tysabri 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

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

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

Natalizumabs ir humanizētas anti‑α4‑integrīna antivielas rekombinants, kas iegūts no peļu šūnu līnijas, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 2,3 mmol (jeb 52 mg) nātrija (sīkāku informāciju skatīt 4.4. apakšpunktā).

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 (RRMS) 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 RRMS, kas definēta kā 2 vai vairāki invaliditāti izraisoši uzliesmojumi viena gada laikā, un kuriem ir 1 vai vairāki gadolīniju uzkrājošie bojājumi smadzeņu magnētiskās rezonanses attēlā (MRA), vai arī būtiska T2 bojājumu palielināšanās salīdzinājumā ar iepriekšējā nesenā magnētiskās rezonanses attēla (MRA) rezultātu.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana 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 šīm zālēm, jāsaņem pacienta brīdinājuma kartīte, un viņiem jābūt informētiem par šo zāļu lietošanas riskiem (skatīt arī lietošanas instrukciju). Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas pacienti jāinformē atkārtoti gan par 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 zālēm (piemēram, mitoksantronu, ciklofosfamīdu, azatioprīnu). Šīs zāles pat pēc to lietošanas pārtraukšanas var izraisīt ilgstošu imūnsistēmas darbības nomākumu. Līdz ar to pirms ārstēšanas uzsākšanas ārstam nepieciešams pārliecināties, vai šiem pacientiem nav imūnsistēmas darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Tysabri 300 mg ievadāms intravenozu infūziju veidā reizi četrās nedēļās.

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

Kontrolētos dubultmaskētos pētījumos tika iegūti dati par natalizumaba drošumu un efektivitāti 2 gadu periodā. Pēc 2 gadiem ārstēšanas turpināšana ir jāapsver tikai pēc atkārtotas iespējamā ārstēšanas ieguvuma un ar to saistītā riska novērtēšanas. Pacientus nepieciešams atkārtoti informēt par PML riska faktoriem, t.i., ārstēšanas ilgumu, imūnsupresantu lietošanu pirms ārstēšanas ar šīm zālēm un antivielu pret Džona-Kaningema vīrusu (JCV) klātbūtni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Atkārtota lietošana*

Atkārtotas lietošanas efektivitāte nav noskaidrota (par drošumu skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecākiem cilvēkiem*

Šīs zāles 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 vai aknu darbības traucējumiem.

*Pediatriskā populācija*

Šo zāļu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas 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.

Pēc pirmajām 12 intravenozajām Tysabri devām pacienti jāturpina novērot infūzijas laikā. Ja pacientiem nav bijušas infūzijas reakcijas, novērošanas laiku pēc devas var samazināt vai atcelt saskaņā ar klīnisko lēmumu.

Pacienti, kuri atsāk ārstēšanu ar natalizumabu pēc ārstēšanas pārtraukuma, kas bijis ≥ 6 mēnešus, ir jānovēro infūzijas laikā un 1 stundu pēc infūzijas pabeigšanas, lai konstatētu paaugstinātas jutības reakciju pazīmes un simptomus pirmajās 12 intravenozajās infūzijās pēc terapijas atsākšanas.

Tysabri 300 mg koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst ievadīt bolusa veidā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML).

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

Kombinācija ar citiem SMĀL.

Diagnosticēti aktīvi ļaundabīgie audzēji, izņemot pacientus ar ādas bazālo šūnu karcinomu (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)

Šo zāļu lietošana ir saistīta ar paaugstinātu 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 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 šīm zālēm ārstētiem pacientiem. JCV GCN simptomi ir līdzīgi PML simptomiem (t.i., smadzenīšu sindromam).

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 šīs zāles.
* Imūnsupresantu lietošana pirms ārstēšanas ar šīm zālēm.

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 šīm zālēm ilgāk nekā 2 gadus **un** iepriekš ārstēti ar imūnsupresantiem) ir nozīmīgi augstāks PML risks.

Pacientiem ar pozitīvu reakciju uz anti-JCV antivielām, kas tiek ārstēti ar natalizumabu un kas iepriekš nav lietojuši imūnsupresantus, 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/riska attiecība pašlaik nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu, *Intravenoza ievade reizi sešās nedēļās jeb Q6W*). Plašāku informāciju skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi.*

Pacientiem, kam noteikts augsts riska līmenis, ārstēšanu ar šīm zālēm drīkst turpināt tikai, ja ieguvumi atsver riskus. PML riska novērtēšanai dažādās pacientu apakšgrupās, lūdzu, skatiet *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*.

Anti-JCV antivielu tests

Anti-JCV antivielu tests var sniegt noderīgu informāciju šo zāļu terapijas riska novērtēšanai. Pacientiem ar nezināmu antivielu statusu pirms ārstēšanas uzsākšanas 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 imūnsupresantus, 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, lūdzu, skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi.*

MRA izmeklējumi PML noteikšanai

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm, 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 šīm zālēm ilgāk nekā 2 gadus **un** iepriekš ir ārstēti ar imūnosupresantiem)

vai

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

Jaunākie pierādījumi liecina, ka PML risks ir zems, ja pacientiem, kas ar šīm zālēm 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 skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*).

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

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 natalizumabu ārstētiem pacientiem, ārstiem ir jālasa *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*.

**Ja ir aizdomas par PML vai JCV GCN, nepieciešama turpmākas zāļu lietošanas atlikšana līdz tiek izslēgta PML iespējamība.**

Ārstam 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 paredzētā informācija un lietošanas norādījumi* (skatīt *Izglītojošie norādījumi*). 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 lietošanu.

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

Pēc šo zāļu 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 natalizumaba 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 paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*.

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

IRIS novērojams gandrīz visiem ar šīm zālēm ārstētiem pacientiem pēc šo zāļu 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 atveseļošanās laikā no PML (sīkākai informācijai skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*).

Infekcijas, arī citas oportūnistiskas infekcijas

Ziņots par citām nosacīti patogēno mikroorganismu ierosinātām infekcijām saistībā ar šo zāļu 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 šīm zālēm kā monoterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šī ārstēšana palielina *Herpes-simplex* un *Varicella-Zoster* vīrusu izraisīta encefalīta un meningīta rašanās risku. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par smagiem, dzīvību apdraudošiem un dažkārt letāliem gadījumiem multiplās sklerozes pacientiem, kas bija saņēmuši šo ārstēšanu (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 šīs zāles, 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 šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

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

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

Izglītojošie norādījumi

Visiem ārstiem, parakstot šīs zāles, jāiepazīstas ar *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*.

Ārstam nepieciešams apspriest ar pacientu natalizumaba terapijas ieguvumus un riskus, kā arī izsniegt pacientam pacienta brīdinājuma kartīti. Pacientus nepieciešams instruēt, ka, attīstoties jebkādai infekcijai, ārstējošais ārsts jāinformē par ārstēšanu ar šīm zālēm.

Ārstam ir jākonsultē pacients par nepārtrauktas devas lietošanas svarīgumu, it īpaši ārstēšanas pirmajos mēnešos (skatīt sadaļu “Paaugstināta jutība”).

Paaugstināta jutība

Ar šo zāļu lietošanu ir saistītas paaugstinātas jutības reakcijas, t.sk. nopietnas sistēmiskas 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 ārstēšanai 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.

Šo zāļu ievadīšana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija, parādoties pirmajiem paaugstinātas jutības simptomiem vai pazīmēm.

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

Vienlaicīga ārstēšana ar imūnsupresantiem

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

3. fāzes MS klīniskajos pētījumos, lietojot natalizumabu intravenozu infūziju veidā, recidīvu ārstēšana, vienlaicīgi izmantojot īsu kortikosteroīdu kursu, netika saistīta ar paaugstinātu infekciju rādītāju. Īsi kortikosteroīdu kursi var tikt izmantoti kombinācijā ar šīm zālēm.

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 šo zāļu efektivitāti un drošumu, pacientiem mainot terapiju no SMĀL ar imūnsupresīvu iedarbību, nav veikti. Nav zināms, vai, pacientiem šādas terapijas nomainot uz šīm zālēm, ir paaugstināts PML risks, tāpēc šie pacienti jānovēro biežāk (t. i., līdzīgi kā pacienti, kuriem terapiju nomaina no imūnsupresantiem uz šīm zālēm, skatīt sadaļu „MRA izmeklējumi PML noteikšanai”).

Jāpievērš uzmanība pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar imūnsupresantiem, lai nodrošinātu pietiekoši ilgstošu laika periodu imūnsistēmas funkciju atjaunošanai. Pirms ārstēšanas uzsākšanas (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 šīm zālēm, jāņem vērā šā cita līdzekļa eliminācijas pusperiods un darbības veids, lai izvairītos no papildu ietekmes uz imūnsistēmu, vienlaicīgi mazinot slimības reaktivācijas risku. Pirms ārstēšanas uzsākšanas 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 natalizumabu, 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 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 sākuma.

Teriflunomīds no plazmas tiek izvadīts lēni. Bez paātrinātas eliminācijas procedūras teriflunomīda klīrenss 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 šīm zālēm, 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 šīm zālēm 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 šo zāļu efektivitātes samazināšanos un palielināt paaugstinātas jutības reakciju rašanās biežumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kas saņēmuši sākotnēju īslaicīgu šo zāļu 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 natalizumabu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumu gadījumi

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par spontānām, smagām blakusparādībām, kas saistītas ar aknu bojājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie aknu bojājumi var rasties terapijas laikā jebkurā brīdī, pat pēc pirmās zāļu devas. Dažos gadījumos pēc ārstēšanas atsākšanas šīs blakusparādības atkārtojās. Atsevišķiem pacientiem, ar novirzēm aknu funkciju testos anamnēzē, ārstēšanas laikā novēroja patoloģisku testu rezultātu pasliktināšanos. Pacienti uzmanīgi jānovēro, vai tiem neattīstās aknu darbības traucējumi, un viņi ir jāinformē, ka jāsazinās ar ārstu gadījumā, ja tiek novēroti simptomi un pazīmes, kas liecina par aknu bojājumiem, piemēram, dzelte un vemšana. Nopietna aknu bojājuma gadījumā šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc.

Trombocitopēnija

Lietojot natalizumabu, ziņots par trombocitopēniju, tai skaitā imūno trombocitopēnisko purpuru (ITP). Novēlota trombocitopēnijas diagnostika un ārstēšana var izraisīt nopietnas un dzīvībai bīstamas sekas. Pacienti jāinformē, ka viņiem nekavējoties jāziņo ārstam par jebkādām pazīmēm, kas liecina par neparastu vai ilgstošu asiņošanu, petehijām vai spontānu zilumu veidošanos. Ja tiek atklāta trombocitopēnija, jāapsver natalizumaba lietošanas pārtraukšana.

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 citām zālēm 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 drošumam. 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

Pirms atšķaidīšanas šīs zāles satur 52 mg nātrija vienā zāļu flakonā, kas ir līdzvērtīgi 2,6% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

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

Natalizumabs ir kontrindicēts kombinācijā 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 šīm zālēm 6 mēnešus, salīdzinājumā ar neārstēto kontroles grupu. Dzīvās vakcīnas netika pētītas.

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

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ja šo zāļu lietošanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana. Vērtējot ieguvumu/risku saistībā ar šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā, jāņem vērā pacientes klīniskais stāvoklis un slimības atjaunošanās iespējamība pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

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 natalizumaba 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 pacientēm. Nav pierādījumu tam, ka šīs zāles izraisītu specifiskus iedzimtus defektus.

Nav pietiekamu un labi kontrolētu pētījumu par natalizumaba terapiju sievietēm grūtniecības laikā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par trombocitopēniju un anēmiju zīdaiņiem, kuri dzimuši mātēm, kas grūtniecības laikā lietoja natalizumabu. Ieteicams kontrolēt trombocītu skaitu, hemoglobīna un hematokrīta līmeni jaundzimušajiem, kuri dzimuši mātēm pēc natalizumaba lietošanas grūtniecības laikā.

Šīs zāles grūtniecības laikā jālieto tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams. Ja natalizumaba lietošanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, jāapsver iespēja pārtraukt natalizumaba lietošanu.

Barošana ar krūti

Natalizumabs izdalās cilvēka pienā. Natalizumaba ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma. Terapijas laikā ar natalizumabu 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**

Tysabri maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc šo zāļu lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Placebo kontrolētajos pētījumos 1617 MS pacientiem, ārstētiem ar natalizumabu 2 gadu garumā, (placebo: 1135), blakusparādības, kuru rezultātā ārstēšana tika pārtraukta, bija novērojamas 5,8% pacientu, ārstētiem ar natalizumabu (placebo: 4,8%). Vairāk kā 2 gadus ilgušajos pētījumos 43,5% pacientu, kuri ārstēti ar natalizumabu, ziņoja par nevēlamajām blakusparādībām (placebo: 39,6%).

Klīniskajos pētījumos ar 6786 pacientiem, kurus ārstēja ar natalizumabu (intravenozu infūziju un subkutānu injekciju veidā), visbiežāk novērotās ar natalizumaba lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (32%), nazofaringīts (27%), nogurums (23%), urīnceļu infekcija (16%), slikta dūša (15%), artralģija (14%) un reibonis (11%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

No klīniskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem izrietošas nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā zemāk. Katrā orgānu sistēmu klasē tās ir norādītas atbilstoši šādam sadalījumam: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc to nopietnības dilstošā secībā.

**1. tabula: Nevēlamās blakusparādības**

| MedDRA orgānu sistēmu klase | Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Ļoti bieži* | *Bieži* | *Retāk* | *Reti* | *Nav zināms* |
| *Infekcijas un infestācijas* | Nazofaringīts  Urīnceļu infekcija | *Herpes* vīrusa infekcija | Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija | *Herpes ophthalmicus* | Herpētisks meningoencefalīts  JC vīrusa granulu šūnu neiropātija  Nekrotizējoša herpētiska retinopātija |
| *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi* |  | Anēmija | Trombocitopēnija  Imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP)  Eozinofilija | Hemolītiskā anēmija  Kodolu saturoši eritrocīti |  |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* |  | Paaugstināta jutība | Anafilaktiska reakcija  Imūnsistēmas darbības atjaunošanās iekaisuma sindroms |  |  |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | Reibonis Galvassāpes |  |  |  |  |
| *Asinsvadu sistēmas traucējumi* |  | Pietvīkums |  |  |  |
| *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības* |  | Aizdusa |  |  |  |
| *Kuņģa un zarnu trakta traucējumi* | Slikta dūša | Vemšana |  |  |  |
| *Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi* |  |  |  | Hiperbilirubinēmija | Aknu bojājums |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* |  | Nieze  Izsitumi  Nātrene |  | Angioedēma |  |
| *Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi* | Locītavu sāpes |  |  |  |  |
| *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā* | Nogurums | Drudzis  Drebuļi  Reakcija infūzijas vietā  Reakcija injekcijas vietā | Sejas tūska |  |  |
| *Izmeklējumi* |  | Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās  Specifisku antivielu parādīšanās pret zālēm |  |  |  |
| *Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas* | Ar infūziju saistīta reakcija |  |  |  |  |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Ar infūziju saistītas reakcijas*

2 gadu kontrolētajos klīniskajos pētījumos MS pacientiem ar infūziju saistīts notikums kā nevēlams notikums tika noteikts, ja tas radās infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc infūzijas pabeigšanas. Tie radās 23,1% MS no pacientiem, ārstētiem ar natalizumabu (placebo: 18,7%). Biežāk novērotie ar natalizumabu saistītie notikumi, salīdzinot ar placebo, bija reibonis, slikta dūša, nātrene un drebuļi.

*Paaugstinātās jutības reakcijas*

2 gadu kontrolētajos klīniskajos pētījumos MS pacientiem paaugstinātās jutības reakcijas tika novērotas 4% pacientu. Mazāk kā 1% ar šīm zālēm 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). Pēcreģistrācijas pieredzē tika ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, kam raksturīgi viens vai vairāki no turpmāk minētiem, saistītiem simptomiem: hipotensija, hipertensija, sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, aizdusa, angioedēma, papildus tādiem pierastākiem simptomiem kā izsitumi un nātrene.

*Imunogenitāte*

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

Ja apmēram pēc 6 mēnešus ilgas ārstēšanas ir aizdomas uz persistējošo antivielu klātbūtni vai nu samazinoties zāļu 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 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 PML un oportūnistiskas infekcijas*

2 gadu kontrolētajos klīniskajos pētījumos MS pacientiem infekciju biežums bija aptuveni 1,5 pacientgadā gan ar natalizumabu, gan arī placebo ārstētiem pacientiem. Infekciju raksturs kopumā 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* vīrusu, *Herpes-simplex* vīrusu) gadījumi ar natalizumabu ārstētiem pacientiem bija nedaudz biežāki nekā placebo saņēmušajiem pacientiem. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par smagiem, dzīvību apdraudošiem un dažkārt letāliem *Herpes-simplex* un *Varicella-Zoster* vīrusu izraisīta encefalīta un meningīta gadījumiem multiplās sklerozes pacientiem, kas lietoja natalizumabu. Pirms saslimšanas ārstēšana ar natalizumabu ilga dažus mēnešus līdz vairākus gadus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas pieredzē pacientiem, kuri lietoja šīs zāles, 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, pēcreģistrācijas novērošanas pētījumos un pēcreģistrācijas 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 pēcreģistrācijas periodā. JCV GCN simptomi ir līdzīgi PML simptomiem.

*Aknu nevēlami notikumi*

Pēcreģistrācijas 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 pēcreģistrācijas novērojuma pētījumos bijuši reti smagas anēmijas un hemolītiskas anēmijas gadījumi pacientiem, kuri ārstēti ar šīm zālēm.

*Ļaundabīgie audzēji*

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

*Ietekme uz laboratorisko analīžu rezultātiem*

2 gadu ilgos kontrolētajos klīniskajos pētījumos ar MS pacientiem ārstēšana ar natalizumabu palielināja cirkulējošo limfocītu, monocītu, eozinofīlo, bazofīlo leikocītu un kodolu saturošo eritrocītu daudzumu. Neitrofīlo leikocītu skaita pieaugums netika novērots. Limfocītu, monocītu, eozinofīlo un bazofīlo leikocītu skaita palielināšanās bija robežās no 35% līdz 140% attiecībā uz atsevišķajiem šūnu veidiem, bet vidējais šūnu skaits pēc i.v. ievadīšanas saglabājās normas robežās. Ārstēšanas laikā ar šo zāļu i.v. formu tika novērota neliela hemoglobīna līmeņa samazināšanās (vidējā samazināšanās 0,6 g/dl), hematokrīta rādītāja samazināšanās (vidējā samazināšanās 2%) un eritrocītu skaita samazināšanās (vidējā samazināšanās 0,1 x 106/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 (eozinofīlo leikocītu skaits > 1500/mm3) bez klīniskajiem simptomiem. Gadījumos, kad ārstēšanu pārtrauca, paaugstinātais eozinofīlo leikocītu līmenis samazinājās.

*Trombocitopēnija*

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par trombocitopēniju un imūno trombocitopēnisko purpuru (ITP) ar sastopamības biežumu “retāk”.

Pediatriskā populācija

Tika novērtētas smagas blakusparādības 621 MS pediatrijas pacientam, kurus iekļāva metaanalīzē (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Atbilstoši šiem datiem šai pacientu populācijai nekonstatēja jaunus drošuma signālus. Metaanalīzē ziņots 1 herpesvīrusu meningīta gadījums. Metaanalīzē nav konstatēti PML gadījumi, taču pēcreģistrācijas periodā par PML ir ziņots ar natalizumabu ārstētiem pediatriskiem 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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Drošums devām, kas ir lielākas par 300 mg, nav pietiekami novērtēts. Maksimālais natalizumaba daudzums, kuru var droši ievadīt, nav noteikts.

Natalizumaba pārdozēšanai nav zināms antidots. Ārstēšana sastāv no zāļu lietošanas pārtraukšanas un uzturošās terapijas atkarībā no nepieciešamības.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L04AG03

Farmakodinamiskā iedarbība

Natalizumabs ir selektīvas molekulārās adhēzijas inhibitors, un tas piesaista cilvēka integrīna α4‑subvienību, kura ievērojamos daudzumos ir sastopama uz visu leikocītu, izņemot neitrofīlo, virsmas. Natalizumabs specifiski piesaistās α4β1 integrīnam, bloķējot mijiedarbību ar tam radniecisko receptoru, asinsvadu šūnu piesaistīšanas molekulu-1 (VCAM‑1), ligandu osteopontīnu un alternatīvi savīto domēnu fibronektīnu, tā savienošanās segmentu-1 (CS‑1). Natalizumabs bloķē α4β7 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 α4 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 hemato-encefālo barjeru (HEB). Leikocītu migrācija caur HEB ietver mijiedarbību starp iekaisuma šūnu adhezīvajām molekulām un asinsvadu sieniņu endotēlija šūnām. Mijiedarbība starp α4β1 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 α4β1 ar VCAM‑1, CS-1 un osteopontīnu, kas aktivizē leikocītu noturīgu piesaisti un nonākšanu smadzeņu parenhīmā un var izraisīt nepārtrauktu iekaisuma kaskādi CNS audos. α4β1 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 vai paplašināšanos.

Klīniskā efektivitāte

*AFFIRM klīniskais pētījums*

Monoterapijas efektivitāte tika novērtēta vienā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 2 gadus ilgā pētījumā (AFFIRM pētījums) RRMS pacientiem, kuriem iepriekšējā gada laikā bija vismaz viens klīniskais recidīvs un Kurcke Paplašinātās Invaliditātes Statusa Skalas (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) 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.

2. tabulā apkopoti pētījuma rezultāti un parametri.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2. tabula.** **AFFIRM pētījums: galvenie rezultāti un parametri** | | | |
| Nolūks | Monoterapija, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts paralēlo grupu pētījums 120 nedēļu garumā | | |
| Pacienti | Recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze (RRMS) (Makdonalda kritēriji) | | |
| Ārstēšana | Placebo/Natalizumabs 300 mg i.v. reizi 4 nedēļās | | |
| 1 gada mērķa kritērijs | Recidīvu rādītājs | | |
| 2 gadu mērķa kritēriji | EDSS progresēšana | | |
| Sekundārie mērķa kritēriji | Recidīvu rādītāju mainīgie/MRA 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, mediānas rādītājs (robežas) | 2 (0 - 6,0) | 2 (0 - 6,0) | |
|  |  |  | |
| REZULTĀTI |  |  | |
| Ikgadējais recidīvu rādītājs |  |  | |
| Pēc viena gada (primārais mērķa kritērijs) | 0,805 | 0,261 | |
| Pēc diviem gadiem | 0,733 | 0,235 | |
| Viens gads | Rādītāju attiecība 0,33 TI95% 0,26; 0,41 | | |
| Divi gadi | Rādītāju attiecība 0,32 TI95% 0,26; 0,40 | | |
| Bez recidīva |  |  | |
| Pēc viena gada | 53% | 76% | |
| Pēc diviem gadiem | 41% | 67% | |
| Invaliditāte |  |  | |
| Progresējošā attiecība1  (12 nedēļu apstiprināšana; primārie  rezultāti) | 29% | 17% | |
|  | Riska koeficients 0,58; TI95% 0,43; 0,73, *p* <0,001 | | |
| Progresējoša attiecība1 (24  nedēļu apstiprināšana) | 23% | 11% | |
|  | Riska koeficients 0,46; TI95% 0,33; 0,64, *p* <0,001 | | |
| MRA (0 - 2 gadi)  Vidējā svērtā % T2-hiperintensitātes bojājumu attiecība | +8,8% | | * 9,4%   (*p* <0,001) |
| Vidējais skaits jaunu vai no jauna palielināto T2-hiperintensitātes bojājumu | 11,0 | | 1,9  (*p* <0,001) |
| Vidējais T1 hipointensitātes bojājumu skaits | 4,6 | | 1,1  (*p* <0,001) |
| Vidējais Gd uzkrājošo bojājumu skaits | 1,2 | | 0,1  (*p* <0,001) |
| 1 Invaliditātes progresēšana tika noteikta kā palielinājums vismaz par 1,0 punktu pēc EDSS skalas, vadoties pēc EDSS sākotnējiem rādītājiem >=1,0, 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 RRMS ārstēšana (pacienti ar 2 vai vairākiem recidīviem un 1 vai vairāk GD+ bojājumu), ikgadējais recidīvu rādītājs bija 0,282 ar natalizumabu 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.

*Tysabri novērojumu programma (TNP)*

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 glatiramēra acetāta (n = 1384) uz Tysabri, novēroja ilgstošu, nozīmīgu recidīvu gada rādītāja samazinājumu (*p* < 0,0001). Vidējais EDSS novērtējums saglabājas stabils 5 gadus. Atbilstoši efektivitātes rezultātiem, ko novēroja pacientiem, kuriem bēta interferona vai glatiramēra acetāta terapiju nomainīja uz Tysabri, arī pacientiem, kuriem fingolimoda (n = 147) terapiju nomainīja uz šīm zālēm, 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 natalizumaba iedarbības laiks šajā apakšgrupā.

*Pediatriskā populācija*

Pēcreģistrācijas periodā metaanalīzi veica, izmantojot datus par 621 pediatrisko MS pacientu, ko ārstēja ar natalizumabu (mediānais vecums 17 gadi, diapazons bija no 7 līdz 18 gadiem, 91% ≥ 14 gadu veci). Atbilstoši šai analīzei ierobežotai pacientu apakšgrupai, par kuriem pirms ārstēšanas bija pieejami dati (158 pacienti no 621), novēroja RGR samazinājumu no 1,466 (95% TI 1,337; 1,604) pirms ārstēšanas līdz 0,110 (95% TI 0,094; 0,128).

*Devu lietošana ar pagarinātiem intervāliem starp devām*

Iepriekš detalizētā, retrospektīvā analīzē par pacientiem ASV, kuriem ir intravenozi ievadīts Tysabri un kuriem ir pozitīva reakcija uz anti-JCV antivielām (TOUCH parakstīšanas programma), 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 ≥1 gadu pirms pārejas uz EID. Analīze uzrādīja zemāku PML risku pacientiem, kuru ārstēšanā izmantots EID (riska koeficients = 0,06; riska koeficienta 95% TI = 0,01 līdz 0,22).

Efektivitāte ir modelēta pacientiem, kuru ārstēšanā pēc ≥1 gada ilgas šo zāļu lietošanas intravenozas ievadīšanas veidā 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, kuriem intervāls starp devām ir ≥7 nedēļas. Prospektīvi klīniski pētījumi, kas apstiprinātu šos datus, vēl nav pabeigti.

Natalizumaba efektivitāte, lietojot ar EID, nav noteikta; tāpēc EID ieguvuma/riska attiecība nav zināma (skatīt “*Intravenoza ievade reizi sešās nedēļās jeb Q6W*”).

*Intravenoza ievade reizi sešās nedēļās jeb Q6W*

Efektivitāti un drošumu novērtēja prospektīvā, randomizētā, intervences, kontrolētā, atklātā, vērtētājiem maskētā, starptautiskā 3. fāzes pētījumā (NOVA, 101MS329), iesaistot pacientus, kuriem ir recidivējoši remitējoša MS atbilstoši 2017. gadā noteiktajiem Makdonalda (*McDonald*) kritērijiem un kuriem ik pēc sešām nedēļām intravenozi ievadīja natalizumaba devu. Pētījuma nolūks bija novērtēt efektivitātes atšķirību devu ievades shēmām Q6W (reizi sešās nedēļās) un Q4W (reizi četrās nedēļās).

Pētījumā randomizēja 499 pacientus 18 – 60 gadu vecumā, kuriem EDSS rezultāts atlases izmeklējumā bija ≤ 5,5, kuri vismaz 1 gadu bija i.v.saņēmuši natalizumaba shēmu reizi četrās nedēļās (Q4W) un bija klīniski stabili (neviena recidīva pēdējos 12 mēnešos, atlases izmeklējumā nebija neviena gadolīniju (Gd) uzkrājoša T1 bojājuma). Pētījumā pacientus, kuri pēc vismaz vienu gadu ilgas natalizumaba i.v. ievades Q4W tika iedalīti grupā ar ievadi reizi sešās nedēļās (Q6W), salīdzināja ar pacientiem, kuri turpināja saņemt i.v. ievades shēmu Q4W.

Dozēšanas shēmu Q6W un Q4W grupās bija līdzvērtīgi visi šie rādītāji: pamata demogrāfiskās apakšgrupas attiecībā uz vecuma, dzimuma, natalizumaba lietošanas ilguma, valsts, ķermeņa masas parametriem, anti-JCV statuss un recidīvu skaits gadu pirms pirmās devas ievades, recidīvu skaits natalizumaba lietošanas periodā, iepriekš lietoto SMĀL skaits un iepriekš lietoto SMĀL veids.

| **3. tabula. Pētījums NOVA: galvenie parametri un rezultāti** | | |
| --- | --- | --- |
| Dizains | Monoterapija; 3.b fāzes, prospektīvs, randomizēts, intervences, kontrolēts, atklāts, vērtētājiem maskēts, starptautisks pētījums | |
| Pacienti | RRMS (Makdonalda kritēriji) | |
| Terapijas līdzekļa ievade (1. daļa) | Natalizumabs Q4W  300 mg i.v. | Natalizumabs Q6W  300 mg i.v. |
| Randomizēti | 248 | 251 |
| REZULTĀTI | | |
| mITTa grupa 1. daļai 72. nedēļā | 242 | 247 |
| Jauni/no jauna palielināti (N/NE) T2 bojājumi no pētījuma sākuma līdz 72. nedēļai  Pacienti ar bojājumu skaitu = 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%) |
| vairs nav | 45 (18,6%) | 36 (14,6%) |
| Pielāgots vidējais T2 hiperintensitātes N/NE bojājumu skaits (primārais mērķa kritērijs)\*  95% TIb,c | 0,05  (0,01; 0,22) | 0,20  (0,07; 0,63) |
|  | *p* = 0,0755 | |
| Pacientu proporcija, kuriem attīstījās N/NE T2 bojājumi | 4,1% | 4,3% |
| Pacientu proporcija, kuriem attīstījās T1 hipointensitātes bojājumi | 0,8% | 1,2% |
| Pacientu proporcija, kuriem attīstījās Gd uzkrājošie bojājumi | 0,4% | 0,4% |
| Pielāgots recidīvu koeficients gadā | 0,00010 | 0,00013 |
| Pacientu proporcija, kuriem neattīstījās recidīvs\*\* | 97,6% | 96,9% |
| Proporcija, kuriem 24 nedēļas neapstiprināja EDSS rādītāja pasliktināšanos | 92% | 90% |
| a mITT (ārstēšanai paredzēto personu) grupa, kas ietvēra visus randomizētos dalībniekus, kuri saņēma vismaz 1 pētījuma ārstēšanas devu (natalizumaba lietošana SID vai natalizumaba lietošana EID) un kuriem bija vismaz 1 rezultāts pēc pētījuma sākuma šādos klīniskās efektivitātes novērtējumos: MRA efektivitātes novērtējumi, recidīvi, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI skala.  b Aprēķināts, izmantojot negatīvu binomiālo regresiju ar ārstēšanu kā klasifikāciju un ķermeņa masu pētījuma sākumā (≤ 80 pret > 80 kg), natalizumaba iedarbības ilgumu pētījuma sākumā (≤ 3 pret > 3 gadi) un reģionu (Ziemeļamerika, Lielbritānija, Eiropa un Izraēla, un Austrālija) kā līdzvariantu.  c Novērotie bojājumi ir iekļauti analīzē neatkarīgi no notikumiem pētījuma gaitā, bet efektivitātes vai drošuma dēļ trūkstošās vērtības (6 pacienti pārgāja uz devu Q4W, ārstēšanu pārtrauca pa 1 pacientam no abām shēmām Q6W un Q4W) tiek attiecinātas uz sliktāko gadījumu, kad pacienti tika ārstēti vienā un tajā pašā vizītē vienā un tajā pašā ārstēšanas grupā vai pretēji, izmantojot dažādas trūkstošo vērtību aprēķināšanas procedūras.  \* Skaitlisko N/NE bojājumu atšķirību starp abām ārstēšanas grupām noteica lielais bojājumu skaits, kas radās diviem pacientiem Q6W grupā: vienam pacientam bojājumi attīstījās trīs mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, bet otram pacientam 72. nedēļā tika diagnosticēta asimptomātiska PML.  \*\* Recidīvi – klīniskie recidīvi tika novērtēti pēc definīcijas: jaunu vai atkārtotu neiroloģisku simptomu parādīšanās, kuri nav saistīti ar drudzi vai infekciju un kuru minimālais ilgums ir 24 stundas. | | |

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc atkārtotas intravenozas 300 mg natalizumaba devas ievadīšanās MS pacientiem vidējā maksimālā konstatētā seruma koncentrācija bija 110 ± 52 μg/ml. Vidējā līdzsvara stāvokļa minimālā natalizumaba koncentrācija dozēšanas periodā bija no 23 μg/ml līdz 29 μg/ml, izmantojot devu ievades shēmu Q4W. Vidējā minimālā koncentrācija, izmantojot devu ievades shēmu Q6W visos laika punktos, bija par apmēram 60 – 70% zemāka nekā devu ievades shēmas Q4W izmantošanas gadījumā. Iepriekš noteiktais laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai bija aptuveni 24 nedēļas. Populācijas farmakokinētikas analīze sastāv no 12 pētījumiem un ietver 1781 pacientu, kas saņēma devas diapazonā no 1 līdz 6 mg/kg un fiksētas 150/300 mg devas.

Izkliede

Izkliedes tilpuma mediāna līdzsvara koncentrācijā bija 5,96 l (5,59 – 6,38 l, 95% ticamības intervāls).

Eliminācija

Populācijas aprēķinātā lineārā klīrensa mediāna bija 6,08 ml/h (5,75 – 6,33 ml/h, 95% ticamības intervāls), un aprēķinātā eliminācijas pusperioda mediāna bija 28,2 dienas. Terminālā eliminācijas pusperioda 95. procentīles intervāls ir no 11,6 līdz 46,2 dienām.

1781 pacienta populācijas analīze pētīja izvēlētu savstarpējo atšķirību, t.sk. ķermeņa masas, vecuma, dzimuma, kā arī antivielu pret natalizumabu esamības un zāļu formas ietekmi uz farmakokinētiku. Tika konstatēta vienīgi ķermeņa masas, pret natalizumabu veidojošos antivielu un 2. fāzes pētījumos lietotās zāļu formas ietekme uz natalizumaba sadali organismā. Natalizumaba klīrenss saistībā ar ķermeņa masu palielinājās nedaudz neproporcionālā veidā, t.i. +/- 43% ķermeņa masas izmaiņu radīja tikai -33% līdz 30% klīrensa izmaiņu. Persistējošo antivielu pret natalizumabu klātbūtne palielināja natalizumaba klīrensu apmēram 2,45 reizes atbilstoši samazinātajām natalizumaba koncentrācijām serumā, kas novērotas pacientiem, kuriem pastāvīgi ir pozitīvas antivielas pret natalizumabu.

Īpašas populācijas

*Pediatriskā populācija*

Nav pierādīta natalizumaba farmakokinētika pediatriskiem MS pacientiem.

*Nieru darbības traucējumi*

Nav pētīta natalizumaba farmakokinētika pacientiem ar nieru mazspēju.

*Aknu darbības traucējumi*

Nav pētīta natalizumaba farmakokinētika pacientiem ar 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 asins šūnu 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 nepalielinājās melanomas un limfoblastiskās leikēmijas audzēju šūnu augšana un metastāze.

Netika konstatēti klastogēni vai mutagēni natalizumaba efekti *Ames* vai cilvēka hromosomu aberāciju testos. Natalizumabs nedemonstrēja efektu uz *in vitro* α4-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 teratogēna ietekme vai ietekme uz pēcnācēju augšanu. Vienā ar jūras cūciņām veiktajā pētījumā tika atzīmēta neliela mazuļu izdzīvošanas spējas samazināšanās. Ar pērtiķiem veiktajā pētījumā tika konstatēts divkāršs 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**

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts

Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts

Nātrija hlorīds

Polisorbāts 80 (E 433)

Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Tysabri 300 mg koncentrātu infūziju šķīdumu pagatavošanai nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

4 gadi

Atšķaidīts šķīdums

Atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta, uzglabājot 72 stundas 2 – 8 °C un līdz 30 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa ieteicams izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Ja tas netiek nekavējoši izlietots, atšķaidīto šķīdumu nepieciešams uzglabāt temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, un ievadīt 24 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 pārbaudiet 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 (i.v.) 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 koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīdumam. Uzmanīgi pagroziet šķīdumu, lai panāktu tā pilnīgu sajaukšanos. Nesakratiet.
* Šīs zāles 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.
* Atšķaidītas zāles jāizlieto iespējami ātri un 24 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Ja atšķaidītas zāles tiek uzglabātas 2 °C – 8 °C (nesasaldējiet), ļaujiet šķīdumam pirms infūzijas sasilt līdz istabas temperatūrai.
* Atšķaidītais šķīdums ievadāms intravenozi 1 stundas laikā, ar ātrumu apmēram 2 ml minūtē.
* Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet intravenozo sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu.
* Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
* Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nīderlande

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

EU/1/06/346/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2006. gada 27. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. aprīlis

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tysabri 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katrs ml koncentrāta satur 150 mg natalizumaba (*natalizumabum*).

Natalizumabs ir humanizētas anti‑α4‑integrīna antivielas rekombinants, kas iegūts no peļu šūnu līnijas, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Bezkrāsains līdz viegli iedzeltens, viegli opalescējošs līdz 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 (RRMS) 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 RRMS, kas definēta kā 2 vai vairāki invaliditāti izraisoši uzliesmojumi viena gada laikā, un kuriem ir 1 vai vairāki gadolīniju uzkrājošie bojājumi smadzeņu magnētiskās rezonanses attēlā (MRA), vai arī būtiska T2 bojājumu palielināšanās salīdzinājumā ar iepriekšējā nesenā magnētiskās rezonanses attēla (MRA) rezultātu.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana jāuzsāk un jāveic nepārtrauktā ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze neiroloģisku stāvokļu diagnosticēšanā un ārstēšanā, centros, kur ir regulāri pieejams magnētiskās rezonanses attēls (MRA). Pacienti ir jānovēro, vai nerodas agrīnas progresējošās multifokālās leikoencefalopātijas (PML) pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar šīm zālēm, jāsaņem pacienta brīdinājuma kartīte, un viņiem jābūt informētiem par šo zāļu lietošanas riskiem (skatīt arī lietošanas instrukciju).

Ja ievadīšanu veic veselības aprūpes speciālists ārpus klīnikas, pacients vai aprūpētājs (skatīt tālāk), viņiem jānodrošina “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts” (izglītojošus norādījumus skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas pacienti jāinformē atkārtoti gan par lietošanas riskiem, īpaši paaugstināto 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. Dati par Tysabri subkutānās zāļu formas lietošanu pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši natalizumabu, ir ierobežoti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Devas

Ieteicamā deva subkutānai lietošanai ir 300 mg ik pēc 4 nedēļām. Tā kā katra pilnšļirce satur 150 mg natalizumaba, jāievada divas pilnšļirces.

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

Kontrolētos dubultmaskētos pētījumos tika iegūti dati par natalizumaba (intravenozas infūzijas) drošumu un efektivitāti 2 gadu periodā. Pēc 2 gadiem ārstēšanas turpināšana ir jāapsver tikai pēc atkārtotas iespējamā ārstēšanas ieguvuma un ar to saistītā riska novērtēšanas. Pacientus nepieciešams atkārtoti informēt par PML riska faktoriem, t.i., ārstēšanas ilgumu, imūnsupresantu lietošanu pirms ārstēšanas ar šīm zālēm un antivielu pret Džona-Kaningema vīrusu (JCV) klātbūtni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Atkārtota lietošana*

Atkārtotas lietošanas efektivitāte nav noskaidrota (par drošumu skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jebkura zāļu ievadīšanas veida maiņa jāveic 4 nedēļas pēc iepriekšējās devas.

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecākiem cilvēkiem*

Šīs zāles 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 vai aknu darbības traucējumiem.

*Pediatriskā populācija*

Šo zāļu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Tysabri 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē paredzēts ievadīšanai tikai subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Tas nav paredzēts intravenozai (i.v.) infūzijai.

Divas pilnšļirces (kopējā deva 300 mg) jāievada viena pēc otras bez ievērojamas kavēšanās. Otrā injekcija jāievada ne vēlāk kā 30 minūtes pēc pirmās injekcijas.

Subkutānas injekcijas vietas ir augšstilbs, vēders (vismaz 6 cm attālumā no nabas) vai augšdelma aizmugure (tikai, ja injekciju veic veselības aprūpes speciālists vai aprūpētājs). Injekciju nedrīkst veikt ķermeņa zonā, kur āda jebkādā veidā ir kairināta, apsārtusi, bojāta, inficēta vai rētaina. Izvelkot šļirci no injekcijas vietas, virzulis ir jāatlaiž, vienlaikus taisni izvelkot adatu. Atlaižot virzuli, adatas aizsargs ļaus nosegt adatu. Otra injekcija jāveic vairāk nekā 3 cm attālumā no pirmās injekcijas vietas (skatīt ievadīšanas norādījumus lietošanas instrukcijas beigās).

Pacienti, kam natalizumabs nekad iepriekš nav ievadīts, jānovēro injekciju laikā un 1 stundu pēc tam, lai, saņemot pirmās sešas natalizumaba devas, konstatētu injekcijas reakciju pazīmes un simptomus, tai skaitā paaugstinātas jutības reakcijas. Pacientiem, kas šobrīd saņem natalizumabu un kuri jau ir saņēmuši vismaz sešas devas, neatkarīgi no natalizumaba ievadīšanas veida, kas izmantots pirmajās sešās devās, 1 stundas pēcinjekcijas novērošanas laiku nākamajām zemādas injekcijām var samazināt vai atcelt saskaņā ar klīnisko novērtējumu, ja pacientiem nav bijušas injekcijas/infūzijas reakcijas.

*Ievadīšana ārpus ārstniecības iestādes (outside the clinical setting,* OCS*)*

Natalizumaba injekcijas, kuras veselības aprūpes speciālists veic ārpus ārstniecības iestādes (piemēram, mājās), var apsvērt pacientiem, kuri iepriekš labi panesuši vismaz sešas natalizumaba devas, t.i., kuriem nav bijušas paaugstinātas jutības reakcijas. Lēmums par injekcijas veikšanu pacientam ārpus ārstniecības iestādes ir jāpieņem pēc ārsta speciālista novērtējuma un ieteikuma. Veselības aprūpes speciālistiem jābūt uzmanīgiem, lai savlaicīgi pamanītu agrīnas PML pazīmes un simptomus (sīkāku informāciju par PML un izglītojošos norādījumus skatīt 4.4. apakšpunktā).

*Pacienta vai aprūpētāja veikta ievadīšana*

Pacientiem, kuri iepriekš labi panesuši vismaz sešas natalizumaba devas, t.i., kuriem nav bijušas paaugstinātas jutības reakcijas, var apsvērt pacienta vai aprūpētāja veiktu ievadīšanu. Lēmums jāpieņem pēc ārsta speciālista izvērtēšanas un ieteikuma.

Vismaz divas s.c. devas (katra deva sastāv no divām injekcijām) pacientiem vai aprūpētājiem jāievada veselības aprūpes speciālista vadībā. Pacientus vai aprūpētājus ir jāinformē, ka pirms katras devas ievadīšanas viņiem ir jāizlasa pacienta kartīte un jāpārskata “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts”. Pacientiem vai aprūpētājiem jāiesaka būt vērīgiem, lai savlaicīgi pamanītu PML agrīnās pazīmes un simptomus (sīkāku informāciju par PML un izglītojošus norādījumus skatīt 4.4. apakšpunktā) un, ja rodas paaugstinātas jutības reakcija, pārtraukt zāļu ievadīšanu un nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības.

Pēc 3 mēnešu vai ilgāka ārstēšanas pārtraukuma sešas nākamās devas jāievada veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, jo pastāv bažas par paaugstinātas jutības reakciju.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML).

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

Kombinācija ar citiem SMĀL.

Diagnosticēti aktīvi ļaundabīgie audzēji, izņemot pacientus ar ādas bazālo šūnu karcinomu (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)

Šo zāļu lietošana ir saistīta ar paaugstinātu 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 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 šīm zālēm ārstētiem pacientiem. JCV GCN simptomi ir līdzīgi PML simptomiem (t.i., smadzenīšu sindromu).

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 šīs zāles;
* imūnsupresantu lietošana pirms ārstēšanas ar šīm zālēm.

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 šīm zālēm ilgāk nekā 2 gadus **un** iepriekš ārstēti ar imūnsupresantiem) ir nozīmīgi augstāks PML risks.

Pacientiem ar pozitīvu reakciju uz anti-JCV antivielām, kas tiek ārstēti ar natalizumabu un kas iepriekš nav lietojuši imūnsupresantus, 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 natalizumaba devām (vidējais intervāls starp devām aptuveni 6 nedēļas), kas ir saistīts ar zemāku PML risku salīdzinājumā ar apstiprināto intervālu starp devām. Izmantojot pagarinātu intervālu starp devām, jāievēro piesardzība, jo pagarināta intervāla starp devām efektivitāte nav noskaidrota un ar to saistītā ieguvuma/riska attiecība pašlaik nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu). PML riska samazināšanās pamatojas uz datiem par intravenozu ievadīšanas veidu. Nav pieejami klīniskie dati par šāda pagarināta intervāla starp devām drošumu vai efektivitāti, lietojot zāles subkutāni. Plašāku informāciju skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi.*

Pacientiem, kam noteikts augsts riska līmenis, ārstēšana ar šīm zālēm jāturpina tikai, ja ieguvumi atsver riskus. PML riska novērtēšanai dažādās pacientu apakšgrupās, lūdzu, skatiet *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*.

Anti-JCV antivielu tests

Anti-JCV antivielu tests var sniegt noderīgu informāciju šo zāļu terapijas riska novērtēšanai. Pacientiem ar nezināmu antivielu statusu pirms ārstēšanas uzsākšanas 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 imūnsupresantus, 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, lūdzu, skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi.*

MRA izmeklējumi PML noteikšanai

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm, 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 šīm zālēm ilgāk nekā 2 gadus **un** iepriekš ir ārstēti ar imūnsupresantiem)

vai

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

Jaunākie pierādījumi liecina, ka PML risks ir zems, ja pacientiem, kas ar šīm zālēm 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 skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*).

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

PML jāapsver kā diferenciāldiagnoze ikvienam MS pacientam, kurš lieto natalizumabu, 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 natalizumabu ārstētiem pacientiem, ārstiem ir jālasa *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*.

**Ja ir aizdomas par PML vai JCV GCN, nepieciešama turpmākas zāļu lietošanas atlikšana, līdz tiek izslēgta PML iespējamība**

Ārstam 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 paredzētā informācija un lietošanas norādījumi* (skatīt *Izglītojošie norādījumi*). Tiklīdz ārsts ir izslēdzis PML un/vai JCV GCN (nepieciešamības gadījumā, ja pastāv klīniskas aizdomas, veicot atkārtotus klīniskus, attēlveidošanas un/vai laboratoriskus izmeklējumus), var atsākt lietošanu.

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

Pēc šo zāļu 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 natalizumaba lietošanas pārtraukšanas.

Ja pacientam attīstās PML, nepieciešams ilgstoši pārtraukt šo zāļu 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, 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 paredzētā informācija un lietošanas norādījumi.*

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

IRIS novērojams gandrīz visiem ar šīm zālēm ārstētiem pacientiem pēc šo zāļu 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 atveseļošanās laikā no PML (sīkākai informācijai skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi).*

Infekcijas, arī citas oportūnistiskas infekcijas

Ziņots par citām nosacīti patogēno mikroorganismu ierosinātām infekcijām saistībā ar šo zāļu 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 šīm zālēm kā monoterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šī ārstēšana palielina *Herpes-simplex* un *Varicella-Zoster* vīrusu izraisīta encefalīta un meningīta rašanās risku. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par smagiem, dzīvību apdraudošiem un dažkārt letāliem gadījumiem multiplās sklerozes pacientiem, kas bija saņēmuši šo ārstēšanu (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 šīs zāles, 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 šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

Šīs zāles nozīmējošam speciālistam jāzina, ka ārstēšanas laikā 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, šo zāļu lietošanu nepieciešams pārtraukt, līdz šādu infekciju var izslēgt, veicot turpmākos izmeklējumus.

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

Izglītojošie norādījumi

Visiem ārstiem, parakstot šīs zāles, jāiepazīstas ar *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi.*

Ārstam nepieciešams apspriest ar pacientu natalizumabu terapijas ieguvumus un riskus, kā arī izsniegt pacientam pacienta brīdinājuma kartīti. Pacientus nepieciešams instruēt, ka, attīstoties jebkādai infekcijai, ārstējošais ārsts jāinformē par ārstēšanu ar šīm zālēm.

Ārstam ir jākonsultē pacients par nepārtrauktas devas lietošanas svarīgumu, it īpaši ārstēšanas pirmajos mēnešos (skatīt sadaļu “Paaugstināta jutība”).

Pirms katras ievadīšanas veselības aprūpes speciālistiem, kuri ievada natalizumaba subkutānu injekciju ārpus ārstniecības iestādes, piemēram, mājās, ir jāpārskata katra pacienta “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts”. Ja ievadīšanu veic pacients vai aprūpētājs, viņi ir jāinformē, ka pirms katras devas ievadīšanas viņiem ir jāpārskata “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts”.

Paaugstināta jutība

Ar šo zāļu lietošanu, t.sk. intravenozu infūziju, ir saistītas paaugstinātas jutības reakcijas, nopietnas sistēmiskas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šīs reakcijas parasti novērojamas vienas stundas laikā pēc lietošanas. Paaugstinātās jutības risks ir ievērojamāks agrīnajās infūzijās un pacientiem, kas atkārtoti pakļauti ārstēšanai pēc sākotnējās īslaicīgas iedarbības (viena vai divas infūzijas) un ilgstoša perioda (3 vai vairāk mēnešu) bez terapijas. Tomēr nepieciešams ņemt vērā paaugstinātās jutības risku katrai lietošanai.

Pacienti jānovēro subkutānas injekcijas laikā un 1 stundu pēc tam, lai konstatētu injekcijas reakciju pazīmes un simptomus, tai skaitā paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Nepieciešams nodrošināt paaugstinātās jutības reakciju kontroles iespējas. Ja zāles ievada pacients vai aprūpētājs, viņi ir jāinformē par paaugstinātas jutības reakciju pazīmēm un simptomiem. Ja rodas paaugstinātas jutības reakcija, pacientiem vai aprūpētājiem jāiesaka pārtraukt zāļu ievadīšanu un nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības.

Šo zāļu ievadīšana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija, parādoties pirmajiem paaugstinātas jutības simptomiem vai pazīmēm.

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

Dati par Tysabri subkutānās zāļu formas lietošanu pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši natalizumabu, ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar imūnsupresantiem

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

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

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 šo zāļu efektivitāti un drošumu, pacientiem mainot terapiju no SMĀL ar imūnsupresīvu iedarbību, nav veikti. Nav zināms, vai, pacientiem šādas terapijas nomainot uz šīm zālēm, ir paaugstināts PML risks, tāpēc šie pacienti jānovēro biežāk (t. i., līdzīgi kā pacienti, kuriem terapiju nomaina no imūnsupresantiem uz šīm zālēm, skatīt sadaļu „MRA izmeklējumi PML noteikšanai”).

Jāpievērš uzmanība pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar imūnsupresantiem, lai nodrošinātu pietiekoši ilgstošu laika periodu imūnsistēmas funkciju atjaunošanai. Pirms ārstēšanas uzsākšanas (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 šīm zālēm, jāņem vērā šā cita līdzekļa eliminācijas pusperiods un darbības veids, lai izvairītos no papildu ietekmes uz imūnsistēmu, vienlaicīgi mazinot slimības reaktivācijas risku. Pirms ārstēšanas uzsākšanas 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 natalizumabu, 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 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 sākuma.

Teriflunomīds no plazmas tiek izvadīts lēni. Bez paātrinātas eliminācijas procedūras teriflunomīda klīrenss 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 šīm zālēm, 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 šīm zālēm pēc alemtuzumaba nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad ieguvumi skaidri pārsniedz riskus konkrētajam pacientam.

Imunogenitāte

Slimības saasināšanās vai ar injekcijām 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 šo zāļu efektivitātes samazināšanos un palielināt paaugstinātas jutības reakciju rašanās biežumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kas saņēmuši sākotnēju īslaicīgu šo zāļu 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 natalizumabu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumu gadījumi

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par spontānām, smagām blakusparādībām, kas saistītas ar aknu bojājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie aknu bojājumi var rasties terapijas laikā jebkurā brīdī, pat pēc pirmās zāļu devas. Dažos gadījumos pēc ārstēšanas atsākšanas šīs blakusparādības atkārtojās. Atsevišķiem pacientiem, ar novirzēm aknu funkciju testos anamnēzē, ārstēšanas laikā novēroja patoloģisku testu rezultātu pasliktināšanos. Pacienti uzmanīgi jānovēro, vai tiem neattīstās aknu darbības traucējumi, un viņi ir jāinformē, ka jāsazinās ar ārstu gadījumā, ja tiek novēroti simptomi un pazīmes, kas liecina par aknu bojājumiem, piemēram, dzelte un vemšana. Nopietna aknu bojājuma gadījumā šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc.

Trombocitopēnija

Lietojot natalizumabu, ziņots par trombocitopēniju, tai skaitā imūno trombocitopēnisko purpuru (ITP). Novēlota trombocitopēnijas diagnostika un ārstēšana var izraisīt nopietnas un dzīvībai bīstamas sekas. Pacienti jāinformē, ka viņiem nekavējoties jāziņo ārstam par jebkādām pazīmēm, kas liecina par neparastu vai ilgstošu asiņošanu, petehijām vai spontānu zilumu veidošanos. Ja tiek atklāta trombocitopēnija, jāapsver natalizumaba lietošanas pārtraukšana.

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 citām zālēm 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 drošumam. 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

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā (300 mg natalizumaba), – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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

Natalizumabs ir kontrindicēts kombinācijā 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 šīm zālēm 6 mēnešus, salīdzinājumā ar neārstēto kontroles grupu. Dzīvās vakcīnas netika pētītas.

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

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ja šo zāļu lietošanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Vērtējot ieguvumu/risku saistībā ar šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā, jāņem vērā pacientes klīniskais stāvoklis un slimības atjaunošanās iespējamība pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

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 šo zāļu 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 pacientēm. Nav pierādījumu tam, ka šīs zāles izraisītu specifiskus iedzimtus defektus.

Nav pietiekamu un labi kontrolētu pētījumu par natalizumaba terapiju sievietēm grūtniecības laikā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par trombocitopēniju un anēmiju zīdaiņiem, kuri dzimuši mātēm, kas grūtniecības laikā lietoja natalizumabu. Ieteicams kontrolēt trombocītu skaitu, hemoglobīna un hematokrīta līmeni jaundzimušajiem, kuri dzimuši mātēm pēc natalizumaba lietošanas grūtniecības laikā.

Šīs zāles grūtniecības laikā jālieto tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams. Ja natalizumaba lietošanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, jāapsver iespēja pārtraukt natalizumaba lietošanu.

Barošana ar krūti

Natalizumabs izdalās cilvēka pienā. Natalizumaba ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma. Terapijas laikā ar natalizumabu 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**

Tysabri maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc natalizumaba lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Novērotais subkutāni lietotā natalizumaba drošuma profils atbilda zināmajam intravenozi ievadītā natalizumaba drošuma profilam, izņemot sāpes injekcijas vietā. Pacientiem, kuri ik pēc 4 nedēļām saņēma 300 mg natalizumaba subkutāni, sāpju injekcijas vietā kopējais biežums bija “bieži” 4% (3/71).

Placebo kontrolētajos pētījumos 1617 MS pacientiem, ārstētiem ar natalizumabu (intravenozas infūzijas veidā) 2 gadu garumā, (placebo: 1135), blakusparādības, kuru rezultātā ārstēšana tika pārtraukta, bija novērojamas 5,8% pacientu, ārstētiem ar natalizumabu (placebo: 4,8%). Vairāk kā 2 gadus ilgušajos pētījumos 43,5% pacientu, kuri ārstēti ar natalizumabu, ziņoja par nevēlamajām blakusparādībām (placebo: 39,6%).

Klīniskajos pētījumos ar 6786 pacientiem, kurus ārstēja ar natalizumabu (intravenozu infūziju un subkutānu injekciju veidā), visbiežāk novērotās ar natalizumaba lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (32%), nazofaringīts (27%), nogurums (23%), urīnceļu infekcija (16%), slikta dūša (15%), artralģija (14%) un reibonis (11%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

No klīniskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem izrietošas nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā zemāk. Katrā orgānu sistēmu klasē tās ir norādītas atbilstoši šādam sadalījumam: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc to nopietnības disltošā secībā.

**1. tabula: Nevēlamās blakusparādības**

| MedDRA orgānu sistēmu klase | Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Ļoti bieži* | *Bieži* | *Retāk* | *Reti* | *Nav zināms* |
| *Infekcijas un infestācijas* | Nazofaringīts  Urīnceļu infekcija | *Herpes* vīrusa infekcija | Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija | *Herpes ophthalmicus* | Herpētisks meningoencefalīts  JC vīrusa granulu šūnu neiropātija  Nekrotizējoša herpētiska retinopātija |
| *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi* |  | Anēmija | Trombocitopēnija  Imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP)  Eozinofilija | Hemolītiskā anēmija  Kodolu saturoši eritrocīti |  |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* |  | Paaugstināta jutība | Anafilaktiska reakcija  Imūnsistēmas darbības atjaunošanās iekaisuma sindroms |  |  |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | Reibonis Galvassāpes |  |  |  |  |
| *Asinsvadu sistēmas traucējumi* |  | Pietvīkums |  |  |  |
| *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības* |  | Aizdusa |  |  |  |
| *Kuņģa un zarnu trakta traucējumi* | Slikta dūša | Vemšana |  |  |  |
| *Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi* |  |  |  | Hiperbilirubinēmija | Aknu bojājums |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* |  | Nieze  Izsitumi  Nātrene |  | Angioedēma |  |
| *Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi* | Locītavu sāpes |  |  |  |  |
| *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā* | Nogurums | Drudzis  Drebuļi  Reakcija infūzijas vietā  Reakcija injekcijas vietā | Sejas tūska |  |  |
| *Izmeklējumi* |  | Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās  Specifisku antivielu parādīšanās pret zālēm |  |  |  |
| *Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas* | Ar infūziju saistīta reakcija |  |  |  |  |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Paaugstinātās jutības reakcijas*

Paaugstinātas jutības reakcijas parasti radās vienas stundas laikā pēc subkutānu injekciju pabeigšanas. Pētāmo pacientu skaits DELIVER un REFINE pētījumos bija mazs (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2 gadu kontrolētajos klīniskajos pētījumos MS pacientiem, kuri saņēma natalizumabu intravenozi, paaugstinātās jutības reakcijas tika novērotas 4% pacientu. Mazāk kā 1% ar šīm zālēm 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). Pēcreģistrācijas pieredzē tika ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, kam raksturīgi viens vai vairāki no turpmāk minētiem, saistītiem simptomiem: hipotensija, hipertensija, sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, aizdusa, angioedēma, papildus tādiem pierastākiem simptomiem kā izsitumi un nātrene.

*Imunogenitāte*

2 gadu kontrolētajos klīniskajos pētījumos, 10% MS pacientu, kuri saņēma natalizumabu intravenozi, tika konstatētas antivielas pret natalizumabu. Persistējošas antivielas pret natalizumabu (viens pozitīvs analīžu rezultāts, kas atkārtojās vismaz pēc sešām nedēļām) veidojās apmēram 6% pacientu. Papildus 4% pacientu antivielas tika konstatētas tikai vienā analīzē. Persistējošās antivielas tika saistītas ar būtisku natalizumaba efektivitātes samazināšanos un pastiprinātās jutības reakciju biežuma palielināšanos. Citas ar infūzijām saistītās reakcijas persistējošu antivielu iedarbības rezultātā bija drebuļi, slikta dūša, vemšana un hiperēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu). 32 nedēļu ilgajā DELIVER pētījumā MS pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši natalizumabu, persistējošas antivielas pret natalizumabu attīstījās 1 pacientam (4%) no 26 pacientiem, kuri saņēma natalizumabu subkutāni. Vēl 5 pacientiem (19%) antivielas tika noteiktas tikai vienu reizi. 60 nedēļu ilgajā REFINE pētījumā MS pacientiem nevienam no 136 pacientiem, kuri pārgāja no natalizumaba intravenozas ievadīšanas uz subkutānu lietošanu, pētījuma laikā nekonstatēja nosakāmas antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja apmēram pēc 6 mēnešus ilgas ārstēšanas ir aizdomas uz persistējošo antivielu klātbūtni vai nu samazinoties zāļu 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 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, tai skaitā PML un oportūnistiskas infekcijas*

2 gadu kontrolētajos klīniskajos pētījumos MS pacientiem infekciju biežums bija aptuveni 1,5 pacientgadā gan ar natalizumabu (intravenozi), gan arī placebo ārstētiem pacientiem. Infekciju raksturs kopumā 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 (ar intravenozu formulējumu) *herpes* infekcijas (*Varicella-Zoster* vīrusu, *Herpes-simplex* vīrusu) gadījumi ar natalizumabu ārstētiem pacientiem bija nedaudz biežāki nekā placebo saņēmušajiem pacientiem. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par smagiem, dzīvību apdraudošiem un dažkārt letāliem *Herpes-simplex* un *Varicella-Zoster* vīrusu izraisīta encefalīta un meningīta gadījumiem multiplās sklerozes pacientiem, kas lietoja natalizumabu. Pirms saslimšanas ārstēšana ar natalizumabu ilga dažus mēnešus līdz vairākus gadus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas pieredzē pacientiem, kuri lietoja šīs zāles, 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, pēcreģistrācijas novērošanas pētījumos un pēcreģistrācijas 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 šo zāļu pēcreģistrācijas periodā. JCV GCN simptomi ir līdzīgi PML simptomiem.

*Aknu nevēlami notikumi*

Pēcreģistrācijas 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 pēcreģistrācijas novērojuma pētījumos bijuši reti smagas anēmijas un hemolītiskas anēmijas gadījumi pacientiem, kuri ārstēti ar natalizumabu.

*Ļaundabīgie audzēji*

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

*Ietekme uz laboratorisko analīžu rezultātiem*

2 gadu ilgos kontrolētajos klīniskajos pētījumos ar MS pacientiem ārstēšana ar natalizumabu palielināja cirkulējošo limfocītu, monocītu, eozinofīlo, bazofīlo leikocītu un kodolu saturošo eritrocītu daudzumu. Neitrofīlo leikocītu skaita pieaugums netika novērots. Limfocītu, monocītu, eozinofīlo un bazofīlo leikocītu skaita palielināšanās bija robežās no 35% līdz 140% attiecībā uz atsevišķajiem šūnu veidiem, bet vidējais šūnu skaits pēc intravenozas ievadīšanas saglabājās normas robežās. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm tika novērota neliela hemoglobīna līmeņa samazināšanās (vidējā samazināšanās 0,6 g/dl), hematokrīta rādītāja samazināšanās (vidējā samazināšanās 2%) un eritrocītu skaita samazināšanās (vidējā samazināšanās 0,1 x 106/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 (eozinofīlo leikocītu skaits > 1500/mm3) bez klīniskajiem simptomiem. Gadījumos, kad ārstēšanu pārtrauca, paaugstinātais eozinofīlo leikocītu līmenis samazinājās.

*Trombocitopēnija*

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par trombocitopēniju un imūno trombocitopēnisko purpuru (ITP) ar sastopamības biežumu “retāk”.

Pediatriskā populācija

Tika novērtētas smagas blakusparādības 621 MS pediatrijas pacientam, kurus iekļāva metaanalīzē (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Atbilstoši šiem datiem šai pacientu populācijai nekonstatēja jaunus drošuma signālus. Metaanalīzē nav konstatēti PML gadījumi, taču pēcreģistrācijas periodā par PML ir ziņots ar natalizumabu ārstētiem pediatriskiem 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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Drošums devām, kas ir lielākas par 300 mg, nav pietiekami novērtēts. Maksimālais natalizumaba daudzums, kuru var droši ievadīt, nav noteikts.

Natalizumaba pārdozēšanai nav zināms antidots. Ārstēšana sastāv no zāļu lietošanas pārtraukšanas un uzturošās terapijas atkarībā no nepieciešamības.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L04AG03

Farmakodinamiskā iedarbība

Natalizumabs ir selektīvas molekulārās adhēzijas inhibitors, un tas piesaista cilvēka integrīna α4‑subvienību, kura ievērojamos daudzumos ir sastopama uz visu leikocītu, izņemot neitrofīlo, virsmas. Natalizumabs specifiski piesaistās α4β1 integrīnam, bloķējot mijiedarbību ar tam radniecisko receptoru, asinsvadu šūnu piesaistīšanas molekulu-1 (VCAM‑1), ligandu osteopontīnu un alternatīvi savīto domēnu fibronektīnu, tā savienošanās segmentu-1 (CS‑1). Natalizumabs bloķē α4β7 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 α4 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 hemato-encefālo barjeru (HEB). Leikocītu migrācija caur HEB ietver mijiedarbību starp iekaisuma šūnu adhezīvajām molekulām un asinsvadu sieniņu endotēlija šūnām. Mijiedarbība starp α4β1 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 α4β1 ar VCAM‑1, CS-1 un osteopontīnu, kas aktivizē leikocītu noturīgu piesaisti un nonākšanu smadzeņu parenhīmā un var izraisīt nepārtrauktu iekaisuma kaskādi CNS audos. α4β1 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 vai paplašināšanos.

Aprēķinātā EC50 vērtība natalizumaba spējai piesaistīties α4β1 integrīnam ir 2,04 mg/l, par pamatu ņemot populācijas farmakokinētikas/farmakodinamikas modeli. Lietojot 300 mg natalizumaba subkutāni vai intravenozi ik pēc 4 nedēļām, netika novērotas atšķirības α4β1integrīna piesaistīšanas spējā. Vidējā farmakodinamika (piesātinājums ar alfa-4 mononukleāro limfocītu šūnām), izmantojot intravenozas ievades shēmas Q6W un Q4W, bija līdzīga, bet vidējā procentuālā atšķirība piesātinājumā ar alfa-4 bija no 9% līdz 16%.

Klīniskā efektivitāte

Pamatojoties uz farmakokinētikas un farmakodinamikas līdzību pēc zāļu intravenozas un subkutānas lietošanas, turpmāk norādīta informācija par efektivitāti pēc intravenozas infūzijas, kā arī, kas iegūta par pacientiem pēc zāļu lietošanas subkutānu injekciju veidā.

*Klīniskais pētījums AFFIRM*

Intravenozas infūzijas monoterapijas efektivitāte tika novērtēta vienā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 2 gadus ilgā pētījumā (AFFIRM pētījums) RRMS pacientiem, kuriem iepriekšējā gada laikā bija vismaz viens klīniskais recidīvs un Kurcke Paplašinātās Invaliditātes Statusa Skalas (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) novērtējums starp 0 un 5. Vidējais vecums bija 37 gadi un vidējais slimības ilgums – 5 gadi. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, natalizumaba 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.

2. tabulā apkopoti pētījuma rezultāti un parametri.

| **2. tabula. AFFIRM pētījums: galvenie rezultāti un parametri** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
| Nolūks | Monoterapija, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts paralēlo grupu pētījums 120 nedēļu garumā | | |
| Pacienti | Recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze (RRMS) (Makdonalda kritēriji) | | |
| Ārstēšana | Placebo/Natalizumabs 300 mg i.v. reizi 4 nedēļās | | |
| 1 gada mērķa kritērijs | Recidīvu rādītājs | | |
| 2 gadu mērķa kritēriji | EDSS progresēšana | | |
| Sekundārie mērķa kritēriji | Recidīvu rādītāju mainīgie/MRA 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, mediānas rādītājs (robežas) | 2 (0 - 6,0) | 2 (0 - 6,0) | |
|  |  |  | |
| REZULTĀTI |  |  | |
| Ikgadējais recidīvu rādītājs |  |  | |
| Pēc viena gada (primārais mērķa kritērijs) | 0,805 | 0,261 | |
| Pēc diviem gadiem | 0,733 | 0,235 | |
| Viens gads | Rādītāju attiecība 0,33 TI95% 0,26; 0,41 | | |
| Divi gadi | Rādītāju attiecība 0,32 TI95% 0,26; 0,40 | | |
| Bez recidīva |  |  | |
| Pēc viena gada | 53% | 76% | |
| Pēc diviem gadiem | 41% | 67% | |
| Invaliditāte |  |  | |
| Progresējošā attiecība1  (12 nedēļu apstiprināšana; primārie  rezultāti) | 29% | 17% | |
|  | Riska koeficients 0,58; TI95% 0,43; 0,73, *p* <0,001 | | |
| Progresējoša attiecība1 (24  nedēļu apstiprināšana) | 23% | 11% | |
|  | Riska koeficients 0,46; TI95% 0,33; 0,64, *p* <0,001 | | |
| MRA (0 - 2 gadi)  Vidējā svērtā % T2-hiperintensitātes bojājumu attiecība | +8,8% | | * 9,4%   (*p* <0,001) |
| Vidējais skaits jaunu vai no jauna palielināto T2-hiperintensitātes bojājumu | 11,0 | | 1,9  (*p* <0,001) |
| Vidējais T1 hipointensitātes bojājumu skaits | 4,6 | | 1,1  (*p* <0,001) |
| Vidējais Gd uzkrājošo bojājumu skaits | 1,2 | | 0,1  (*p* <0,001) |
| 1 Invaliditātes progresēšana tika noteikta kā palielinājums vismaz par 1,0 punktu pēc EDSS skalas, vadoties pēc EDSS sākotnējiem rādītājiem >=1,0, 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 RRMS ārstēšana (pacienti ar 2 vai vairākiem recidīviem un 1 vai vairāk GD+ bojājumu), ikgadējais recidīvu rādītājs bija 0,282 ar natalizumabu 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.

*Tysabri novērojumu programma (TNP)*

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 = 3,255) vai glatiramēra acetāta (n = 1384) uz Tysabri, novēroja ilgstošu, nozīmīgu recidīvu gada rādītāja samazinājumu (*p* < 0,0001). Vidējais EDSS novērtējums saglabājas stabils 5 gadus. Atbilstoši efektivitātes rezultātiem, ko novēroja pacientiem, kuriem bēta interferona vai glatiramēra acetāta 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.

*Paediatriskā populācija*

Pēcreģistrācijas periodā metaanalīzi veica, izmantojot datus par 621 pediatrisko MS pacientu, ko ārstēja ar natalizumabu (mediānais vecums 17 gadi, diapazons bija no 7 līdz 18 gadiem, 91% ≥ 14 gadu veci). Atbilstoši šai analīzei ierobežotai pacientu apakšgrupai, par kuriem pirms ārstēšanas bija pieejami dati (158 pacienti no 621), novēroja RGR samazinājumu no 1,466 (95% TI 1,337; 1,604) pirms ārstēšanas līdz 0,110 (95% TI 0,094; 0,128).

*Devu lietošana ar pagarinātiem intervāliem starp devām*

Iepriekš detalizētā, retrospektīvā analīzē par pacientiem ASV, kuriem ir intravenozi ievadīts Tysabri un kuriem ir pozitīva reakcija uz anti-JCV antivielām (TOUCH parakstīšanas programma), 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 ≥1 gadu pirms pārejas uz EID. Analīze uzrādīja zemāku PML risku pacientiem, kuru ārstēšanā izmantots EID (riska koeficients = 0,06; riska koeficienta 95% TI = 0,01 līdz 0,22). Šo zāļu 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 ≥1 gada ilgas šo zāļu lietošanas intravenozas ievadīšanas veidā 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, kuriem intervāls starp devām ir ≥7 nedēļas. Prospektīvi klīniski pētījumi, kas apstiprinātu šos datus, vēl nav pabeigti.

Nav pieejami klīniskie dati par zāļu drošumu vai efektivitāti, lietojot zāles ar šādu garāku lietošanas intervālu un subkutānu injekciju veidā.

*REFINE klīniskais pētījums* *(subkutānā zāļu forma, populācija iepriekš ārstēta ar natalizumabu [intravenoza infūzija] vismaz 12 mēnešus)*

Zemādas lietošanu izvērtēja randomizētā, aklā, paralēlu grupu 2. fāzes pētījumā (REFINE), kurā pētīja vairāku natalizumaba lietošanas režīmu drošumu, panesamību un efektivitāti (300 mg intravenozi ik pēc 4 nedēļām, 300 mg subkutāni ik pēc 4 nedēļām, 300 mg intravenozi ik pēc 12 nedēļām, 300 mg subkutāni ik pēc 12 nedēļām, 150 mg intravenozi ik pēc 12 nedēļām un 150 mg subkutāni ik pēc 12 nedēļām) pieaugušiem pacientiem (n = 290) ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi 60 nedēļu periodā. Pirms randomizācijas pacienti saņēma natalizumabu vismaz 12 mēnešus un viņiem nenovēroja recidīvu 12 mēnešu laikā. Šī pētījuma primārais mērķis bija noteikt vairāku natalizumaba lietošanas režīmu ietekmi uz slimības aktivitāti un drošumu pacientiem ar RRMS. Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējais kombinēto unikālo aktīvo (KUA) bojājumu skaits MRA (MR izmeklēšanā atklāto jauno Gd+ smadzeņu audu bojājumu un jaunu vai pieaugošu T2 hiperintensitātes bojājumu, kas ir nesaistīti ar Gd+ bojājumiem T1 atkarīgajā skenēšanā, summa). Vidējais KUA bojājumu daudzums, lietojot 300 mg subkutāni ik pēc 4 nedēļām, bija mazs (0,02) un salīdzināms ar rezultātiem pētījuma grupā, kurā lietoja 300 mg intravenozi ik pēc 4 nedēļām (0,23). KUA bojājumu daudzums pētījuma grupās, kurās zāles lietoja ik pēc 12 nedēļām, bija ievērojami lielāks nekā tajās, kurās pacienti saņēma zāles ik pēc 4 nedēļām, tādēļ priekšlaicīgi tika pārtraukts pētījums grupās ar 12 nedēļu intervālu zāļu lietošanā. Šī pētījuma pētnieciskā rakstura dēļ netika izdarīti formāli salīdzinājumi par efektivitāti.

*DELIVER klīniskais pētījums (subkutānā zāļu forma, pacientiem, kuri nesaņēma terapiju ar natalizumabu)*

Natalizumaba subkutānās lietošanas efektivitāti un drošumu MS pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši natalizumabu, izvērtēja 1. fāzes randomizētā, atklātā devas noteikšanas pētījumā (DELIVER). 12 pacienti ar RRMS un 14 pacienti ar sekundāri progresējošu MS tika iekļauti pētījuma grupās zāļu subkutānai lietošanai. Pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt vienas zemādas vai intramuskulāras 300 mg natalizumaba devas farmakokinētiku (FK) un farmakodinamiku (FD) ar intravenozas infūzijas 300 mg natalizumaba devu pacientiem ar multiplā sklerozi (MS). Sekundārais mērķis bija atkārtoto zemādas un intramuskulāro natalizumaba devu drošuma, panesamības un imunogenitātes izpēte.Pētnieciskais mērķa kritērijs šajā pētījumā bija jaunu Gd+ bojājumu skaits smadzeņu MR izmeklēšanā laika periodā no sākumstāvokļa līdz 32. nedēļai. Nevienam no pacientiem, kuri saņēma natalizumabu, netika konstatēti Gd+ bojājumi laika periodā pēc pētījuma sākumstāvokļa neatkarīgi no slimības stadijas (RRMS vai sekundāri progresējoša MS), zāļu lietošanas veida vai Gd+ bojājumu klātbūtnes pētījuma sākumā. RRMS un sekundāri progresējošas MS populācijās 2 pacientiem 300 mg natalizumaba zemādas lietošanas grupā novēroja recidīvus, salīdzinot ar 3 pacientiem 300 mg natalizumaba intravenozas infūzijas grupā. Mazie parauga izmēri un starppersonu un individuālā mainība neļauj salīdzināt efektivitātes datu nozīmīgumu starp grupām.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Natalizumaba farmakokinētiku pēc subkutānas lietošanas izvērtēja 2 pētījumos. DELIVER bija 1. fāzes randomizēts, atklāts devas noteikšanas pētījums natalizumaba farmakokinētikas izvērtēšanai pēc subkutānas un intramuskulāras lietošanas pacientiem (n = 76) ar MS (RRMS vai sekundāri progresējoša MS) (skatīt REFINE pētījuma aprakstu 5.1. apakšpunktā).

Tika veikta atjaunināta populācijas farmakokinētikas analīze, kas sastāvēja no 11 pētījumiem (pētot natalizumaba subkutānu un intravenozu lietošanu) un datiem ar sērijveida FK paraugu izlasi, kas noteikta, izmantojot nozares standartam atbilstošu testu. Tika iekļauti vairāk nekā 1286 pacienti, kuri saņēma devas diapazonā no 1 līdz 6 mg/kg un fiksētas 150/300 mg devas.

Uzsūkšanās

Zāļu uzsūkšanās sistēmiskajā cirkulācijā no injekcijas vietas pēc subkutānas (s.c.) lietošanas atbilda pirmās kārtas uzsūkšanās modelim ar paredzamo kavēšanos 3 stundas. Netika atklāti atkarīgie mainīgie lielumi.

Natalizumaba biopieejamība pēc subkutānas lietošanas bija 84%, pamatojoties uz atjaunināto populācijas farmakokinētikas analīzi.Pēc 300 mg natalizumaba zemādas lietošanas, maksimālās koncentrācijas vērtības (Cmax) bija sasniegtas aptuveni 1 nedēļas laikā (tmax: 5,8 dienas, diapazons no 2 līdz 7,9 dienām).

Vidējais Cmax RRMS dalībniekiem bija 35,44 μg/ml (diapazonā no 22,0 līdz 47,8 μg/ml), kas bija 33% no maksimālās koncentrācijas vērtībām, kas sasniegtas pēc i.v*.* ievadīšanas.

Vairākkārt lietojot 300 mg subkutāni ik pēc 4 nedēļām, novērotā līdzsvara stāvokļa koncentrācija (Ctrough) bija salīdzināma ar rezultātiem pēc 300 mg ievadīšanas intravenozi ik pēc 4 nedēļām. Paredzamais laiks līdz līdzsvara stāvoklim bija aptuveni 24 nedēļas. Gan pēc intravenozas, gan subkutānas natalizumaba lietošanas (ik pēc 4 nedēļām) Ctrough vērtības atbilda salīdzināmiem α4β1 integrīna piesaistīšanās rezultātiem.

Izkliede

Pēc zāļu intravenozas un subkutānas lietošanas tika novēroti vienādi sadales FK rādītāji (CL, Vss un t½) un vienādi atkarīgie mainīgie lielumi, kā aprakstīts atjauninātajā populācijas farmakokinētikas analīzē.

Izkliedes tilpuma mediāna līdzsvara koncentrācijā bija 5,58 l (5,27 – 5,92 l, 95% ticamības intervāls).

Eliminācija

Populācijas aprēķinātā lineārā klīrensa mediāna bija 6,21 ml/h (5,60 – 6,70 ml/h, 95% ticamības intervāls), un aprēķinātā eliminācijas pusperioda mediāna bija 26,8 dienas. Terminālā eliminācijas pusperioda 95. procentīles intervāls ir no 11,6 līdz 46,2 dienām.

1286 pacientu populācijas analīze pētīja izvēlētu kovariātu, t.sk. ķermeņa masas, vecuma, dzimuma, antivielu pret natalizumaba esamības un zāļu formas ietekmi uz farmakokinētiku. Tika konstatēta vienīgi ķermeņa masas, antivielu pret natalizumabu klātbūtne un 2. fāzes pētījumos lietotās zāļu formas ietekme uz natalizumaba sadali organismā. Natalizumaba klīrenss saistībā ar ķermeņa masu palielinājās nedaudz neproporcionālā veidā, t.i. +/- 43% ķermeņa masas izmaiņu radīja tikai -38% līdz 36% klīrensa izmaiņu. Persistējošo antivielu pret natalizumabu klātbūtne palielināja natalizumaba klīrensu apmēram 2,54 reizes atbilstoši samazinātajām natalizumaba koncentrācijām serumā, kas novērotas pacientiem, kuriem pastāvīgi ir pozitīvas antivielas pret natalizumabu.

**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 asins šūnu 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 nepalielinājās melanomas un limfoblastiskās leikēmijas audzēju šūnu augšana un metastāze.

Netika konstatēti klastogēni vai mutagēni natalizumaba efekti *Ames* vai hromosomu aberāciju testos. Natalizumabs nedemonstrēja efektu uz *in vitro* α4-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 teratogēna ietekme vai ietekme uz pēcnācēju augšanu. Vienā ar jūras cūciņām veiktajā pētījumā tika atzīmēta neliela mazuļu izdzīvošanas spējas samazināšanās. Ar pērtiķiem veiktajā pētījumā tika konstatēts divkāršs 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**

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts

Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts

Nātrija hlorīds

Polisorbāts 80 (E 433)

Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C– 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) maksimāli līdz 24 stundām, ieskaitot arī laiku, lai ļautu sasilt līdz istabas temperatūrai pirms zāļu ievadīšanas. Šļirces var ievietot atpakaļ ledusskapī un izlietot līdz derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Datums un laiks, kad iepakojums izņemts no ledusskapja, ir jāreģistrē uz kastītes. Izmetiet šļirces, ja tās ir atstātas ārpus ledusskapja ilgāk par 24 stundām. Pilnšļirču sasildīšanai nedrīkst izmantot ārējus siltuma avotus, piemēram, karstu ūdeni.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Katra pilnšļirce sastāv no stikla (1A klase) korpusa, ar gumijas aizbāzni un termoplastisku, cietu adatas uzgali, un satur 1 ml šķīduma. Šļircei ir iepriekš piestiprināta 27 izmēra adata. Katrai pilnšļircei ir adatas aizsargsistēma, kas automātiski aizsedz atklāto adatu, kad virzulis ir pilnībā nospiests.

Katrā kartona kārbas iepakojumā ir divas pilnšļirces.

**6.6. Īpaši norādījumu atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nīderlande

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

EU/1/06/346/002

**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 [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**II PIELIKUMS**

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

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

**C. CITI 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 MA Inc.

5000 Davis Drive

Research Triangle Park

NC 27709-4627

ASV

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApSBiotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dānija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nīderlande

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 iesniegšanasbiežuma 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, vainozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
* **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pamatojoties uz to, ka pacienti, kuri tiek ārstēti ar Tysabri, pašlaik tiek uzraudzīti valsts līmenī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāapspriež un jāsaskaņo valstu nacionālajās kompetentajās iestādēs atbilstoši šī monitoringa turpmākās uzlabošanas pasākumi (piem., reģistri, pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumi). RAĪ jāievieš saskaņotie uzraudzības pasākumi ar valstu nacionālajām kompetentajām iestādēm saskaņotajos termiņos.

Izglītojošās programmas mērķis ir izglītot veselības aprūpes speciālistus (VAS) un pacientus/aprūpētājus par iespējamajiem un esošajiem PML attīstības riska faktoriem, tās diagnosticēšanu un ārstēšanu, kā arī par iespējamo seku atklāšanu un aprūpi.

RAĪ jānodrošina, lai katrā ES dalībvalstī, kur Tysabri tiek izplatīts, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri ir sagaidāms, ka parakstīs/lietos Tysabri, būtu pieejami/nodrošināti tālāk norādītie izglītojošie materiāli. Pirms īstenošanas RAĪ jāvienojas ar Valsts kompetento iestādi par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

* Izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem (VAS):
  + Zāļu apraksts
  + Ārstiem paredzētā informācija un lietošanas norādījumi
  + VAS paredzētā informācija par Tysabri s.c. ievadīšanu ārpus ārstniecībs iestādes (*outside a clinical setting,* OCS):
    - Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts
    - VAS paredzētais informatīvais pielikums
* Pacientam paredzētās informācijas komplekts:
* Lietošanas instrukcija
* Pacienta brīdinājuma kartīte
* Ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas gaitas veidlapas
* Ārstēšanas pārtraukšanas veidlapa
* Pacientiem un aprūpētājiem, kuri ievada Tysabri s.c.: Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts

Izglītojošiem materiāliem jāsatur šādi galvenie elementi

**Ārstiem paredzētā informācija un lietošanas norādījumi**

* Vispārēja informācija par paaugstinātu atipisko/oportūnistisko infekciju risku, īpaši PML, kas var rasties ārstēšanas gaitā ar Tysabri, ieskaitot sīkāku informāciju (**epidemioloģiju, etioloģiju un patoloģiju**) par PML attīstību ar Tysabri ārstētiem pacientiem.
* Informācija par **riska faktoru atklāšanu** saistībā ar PML attīstību ārstēšanas gaitā ar Tysabri, ieskaitot sīkāku informāciju par PML riska novērtēšanas algoritmu, apkopojot PML risku, izvērtējot riska faktorus (antivielu pret Džona-Kaningema vīrusu [JCV] statusu, iepriekšējo imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu un ārstēšanas ilgumus [pēc ārstēšanas gada] un, ja iespējams, riska līmeņa stratificēšana pēc rādītāja vērtības.
* **Informācija par pagarinātu intervālu starp devām PML riska mazināšanai**, ieskaitot atgādinājumu par apstiprināto dozēšanas režīmu. PML riska mazināšana ir pamatota ar informāciju par zāļu intravenozu lietošanu. Nav pieejami klīniskie dati par zāļu drošumu vai efektivitāti, lietojot zāles ar 6 nedēļu intervālu subkutānu injekciju veidā.
* **Uzraudzības vadlīnijas** MRA un anti-JCV antivielu vērtējumam, pamatojoties uz PML risku, ieskaitot ieteicamo izmeklēšanas laiku, protokolus un rezultātu interpretāciju.
* Sīkāka informācija par **PML diagnosticēšanu**, ieskaitot galvenos principus, klīnisko novērtējumu (ieskaitot MR izmeklēšanu un laboratoriskos izmeklējumus) un PML un MS diferenciāldiagnostiku.
* Ieteikumi par **aprūpi** gadījumos, ja ir aizdomas par PML, ieskaitot apsvērumus par PLEX terapijas efektivitāti un rīcību ar PML saistītā IRIS gadījumā.
* Sīkāka informācija par PML **prognozi**, ieskaitot labāku iznākumu asimptomātiskas PML gadījumos.
* Atgādinājums, ka neatkarīgi no PML riska faktoru esamības vai trūkuma pastiprināta PML klīniskā uzraudzība jāveic visiem pacientiem Tysabri ārstēšanas laikā un 6 mēnešus **pēc ārstēšanas pārtraukšanas.**
* Paziņojums, ka visi pieejamie dati PML riska raksturošanai attiecas uz intravenozu lietošanu. Ņemot vērā FD profilu līdzību, tiek uzskatīts, ka citiem zāļu lietošanas veidiem ir tāds pats PML risks un nozīmīgie riska faktori.
* Atgādinājums par nepieciešamību pārrunāt ar pacientu ārstēšanas ar Tysabri ieguvumu-risku un nodrošināt pacientam paredzētās informācijas komplektu.
* Atgādinājums, ka ārstējošā ārsta speciālista pienākums ir regulāri noteikt pacienta piemērotību Tysabri s.c. ievadīšanai OCS un nodrošināt atbilstošu PML uzraudzību (tai skaitā riska faktoru uzraudzību un MRA skrīningu).
* Paziņojums, ka Tysabri s.c. ievadīšana OCS neaizstāj nepieciešamību regulāri sazināties ar pacienta ārstējošo ārstu speciālistu un veikt klīnisko uzraudzību.

**Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts**

* “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts” ir izstrādāts, lai palīdzētu VAS un pacientiem/aprūpētājiem, kuri ievada zāles, identificēt PML riska faktorus, agrīnās pazīmes un simptomus.
* “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts” ir jāizmanto gan VAS, kurš ievada Tysabri s.c. OCS, gan pacientiem un aprūpētājiem, kuri ievada Tysabri s.c., un tas ir jāpārskata pirms katras Tysabri s.c. ievadīšanas reizes.
* Pamatojoties uz pacienta/aprūpētāja kontrolsaraksta atbildēm, ja rodas aizdomas par PML pazīmēm, simptomiem vai jauniem riska faktoriem, jāseko norādījumiem lietas nosūtīšanai sīkākai izskatīšanai uzraugošajam ārstam speciālistam, kura pienākums ir noteikt nākamās darbības attiecībā uz Tysabri ievadīšanas piemērotību un laiku.
* Paziņojums, ka kontrolsaraksts nav paredzēts, lai aizstātu konsultāciju ar pacienta ārstējošo ārstu speciālistu.

**Informatīvais pielikums VAS**

* Pamatinformācija par PML, lai nodrošinātu VAS “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmā kontrolsaraksta” labāku izpratni un lietojamību.
* Informācija, kas ir saistīta ar Tysabri izraisītas PML **riska faktoru noteikšanu,** tai skaitā informācija par PML riska prognozes algoritmu, kas sniedz PML riska pārskatu pēc riska faktoriem (antivielu pret Džona-Kaningema vīrusa [*John Cunningham,* JCV] statuss, iepriekšēja imūnsupresantu lietošana un ārstēšanas ilgums [pēc ārstēšanas gadiem]), un šī riska stratifikācija pēc indeksa vērtības, ja piemērojams.
* Atgādinājums, ka neatkarīgi no PML riska faktoru esamības vai neesamības, visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Tysabri, un 6 mēnešus **pēc terapijas pārtraukšanas**, jānodrošina paaugstināta PML klīniskā uzraudzība.
* Sīkāka informācija par PML klīnisko novērtējumu, tai skaitā klīniskās pazīmes, kas var palīdzēt atšķirt MS bojājumus no PML.
* Paziņojums, ka visi pieejamie PML raksturojošie dati attiecas uz i.v. ievadīšanu. Ņemot vērā līdzīgo FD profilu, uz dažādiem ievadīšanas veidiem tiek attiecināts vienāds PML risks un attiecīgie riska faktori.
* Atgādinājums, ka pacientam jāsaņem pacienta brīdinājuma kartīte un to var pieprasīt vietējā Biogen filiālē.
* Atgādinājums, ka ārstējošā ārsta speciālista pienākums ir regulāri noteikt pacienta piemērotību Tysabri s.c. ievadīšanai OCS un nodrošināt atbilstošu PML uzraudzību (tai skaitā riska faktoru uzraudzību un MRA skrīningu).
* Paziņojums, ka Tysabri s.c. ievadīšana OCS neaizstāj nepieciešamību regulāri sazināties ar pacienta ārstējošo ārstu speciālistu un veikt klīnisko uzraudzību.

**Pacienta brīdinājuma kartīte**

* Atgādinājums uzrādīt kartīti visiem ārstēšanā iesaistītajiem ārstiem/aprūpētājiem un nēsāt kartīti līdzi 6 mēnešus pēc pēdējās Tysabri devas saņemšanas.
* Atgādinājums pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tysabri uzmanīgi izlasīt lietošanas instrukciju un 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 kārtību, kādā jāziņo par blakusparādībām.
* Informācija par pacientu, ārstējošo ārstu un Tysabri sākšanas datumu.
* Atgādinājums pacientiem un aprūpētājiem, kuri ievada Tysabri s.c., ka pirms katras Tysabri s.c. ievadīšanas jāpārskata “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts”. Ja tiek konstatēti kādi PML simptomi, Tysabri s.c. ievadīt nedrīkst, un ir nekavējoties jāinformē ārsts, kurš ir parakstījis zāles.

**Ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas gaitas veidlapas**

* Informācija par PML un IRIS, tostarp PML attīstības risku ārstēšanas laikā ar Tysabri, ja pirms ārstēšanas uzsākšanas lietotas imunosupresīvas zāles un atklāta JCV infekcija.
* Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis PML un IRIS riskus, ja ārstēšana tiek pārtraukta pēc aizdomām par PML, un apstiprinājums, ka pacienti izprot PML risku un ka viņi ir saņēmuši ārstēšanas uzsākšanas veidlapas kopiju un Pacienta brīdinājuma kartīti
* Pacienta informācija un ārsta, kas parakstījis zāles, vārds un uzvārds.
* Ārstēšanas gaitas veidlapai jāsatur ārstēšanas uzsākšanas veidlapas elementi un papildu paziņojums, ka, paildzinoties ārstēšanai, palielinās PML risks un, ja ārstēšana ilgst vairāk par 24 mēnešiem, tas rada papildu risku.

**Ārstēšanas pārtraukšanas veidlapa**

* Informācija pacientam, ka par PML ir ziņots līdz pat 6 mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar Tysabri pārtraukšanas, tāpēc pacienta brīdinājuma kartīti nepieciešams nēsāt līdzi arī pēc ārstēšanas beigām.
* Atgādinājums par PML simptomiem un to, kādos gadījumos var būt nepieciešama MRA izmeklēšana.
* Ziņošana par blakusparādībām.

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA 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)**

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80 (E 433) un ūdens injekcijām.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**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**

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**Uzglabāt ledusskapī. 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**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC

SN

NN

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

**FLAKONA MARĶĒJUMS**

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

TYSABRI 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

*natalizumabum*

i.v.

**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**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tysabri 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

*natalizumabum*

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

Katra pilnšļirce satur 150 mg natalizumaba 1 mililitrā šķīduma.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80 (E 433) un ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

2 pilnšļirces

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

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Lietojiet divas 150 mg šļirces.

Pilna deva = 300 mg

Lietojiet divas 150 mg šļirces.

Pilna deva = 300 mg

A close up of a device

Description automatically generated

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**Uzglabāt ledusskapī.** Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šļirces var uzglabāt kopumā līdz 24 stundām istabas temperatūrā (līdz 30 °C).

Ierakstiet kopējo laiku ārpus ledusskapja.

**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**

EU/1/06/346/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tysabri 150 mg

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ŠĻIRCES PAPLĀTE**

**1. CITA**

Lietojiet divas 150 mg šļirces

Pilna deva = 300 mg

*Teksts, kuram jābūt noplēšamajā daļā:*

2 x Tysabri 150 mg s.c.

Lot

EXP

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

**PILNŠĻIRCES UZLĪME**

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

Tysabri 150 mg injekcija

*natalizumabum*

s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

1 ml

**6. CITA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Tysabri 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai**

*natalizumabum*

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

Papildus šai instrukcijai Jums tiks izsniegta pacienta brīdinājuma kartīte. Tā satur svarīgu drošuma informāciju, kuru Jums nepieciešams zināt pirms ārstēšanas ar Tysabri, kā arī tās laikā.

* Saglabājiet šo instrukciju un pacienta brīdinājuma kartīti! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt. Saglabājiet šo instrukciju un pacienta brīdinājuma kartīti ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas ievadīšanas, jo pat pēc ārstēšanas pārtraukšanas var rasties 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 to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Tysabri saņemšanas

3. Kā Tysabri tiek saņemts

4. Iespējamās blakusparādības

1. Kā uzglabāt Tysabri

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. **Kas ir Tysabri un kādam nolūkam to lieto**

Tysabri lieto multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai. Tas satur aktīvo vielu natalizumabu. Šo vielu sauc par monoklonālo antivielu.

MS smadzenēs izraisa iekaisumu, kas bojā nervu šūnas. Šis iekaisums veidojas, kad baltās asins šūnas nokļūst smadzenēs un muguras smadzenēs. Šīs zāles aptur balto asins šūnu nokļūšanu smadzenēs. Tādā veidā tiek samazināti MS izraisītie nervu bojājumi.

**Multiplās sklerozes simptomi**

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

**Tie var būt:** iešanas traucējumi, sejas, kāju un roku nejūtīgums; redzes traucējumi; nogurums; līdzsvara zuduma sajūta vai apreibums; urīnpūšļa un zarnu trakta funkcijas traucējumi; apgrūtināta domāšana un koncentrēšanās spēja; depresija; akūtas vai hroniskas sāpes; dzimumfunkcijas traucējumi; 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 mazināsies (to sauc arī par remisiju).

**Kā Tysabri var palīdzēt**

Pētījumos šīs zāles apmēram uz pusi samazināja MS izraisītās invaliditātes attīstību, un apmēram par divām trešdaļām samazināja MS uzliesmojumu skaitu. Kamēr tiekat ārstēts ar šīm zālēm, Jūs varat nepamanīt uzlabojumu, bet tomēr tās joprojām var darboties, lai novērstu MS pasliktināšanos.

1. **Kas Jums jāzina pirms Tysabri saņemšanas**

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

**Jūs nedrīkstat saņemt Tysabri šādos gadījumos**

* Ja Jums ir **alerģija** pret natalizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
* Ja Jums ir **diagnosticēta PML** (*progresējošā multifokālā leikoencefalopātija*). PML ir retāka smadzeņu infekcija.
* Ja Jums ir nopietni **imūnsistēmas** traucējumi. Tie var būt slimības (piemēram, HIV), vai arī zāļu, ko lietojat, vai esat lietojis iepriekš, dēļ (skatīt zemāk).
* Ja Jūs lietojat zāles, kas **ietekmē Jūsu imūnsistēmu**, ieskaitot dažas citas zāles, ko lieto MS ārstēšanai. Šīs zāles nevar tikt lietotas vienlaicīgi ar Tysabri.
* Ja Jums ir vēzis (izņemot, ja tas ir ādas vēža veids, kuru sauc par bazālo šūnu karcinomu (bazaliomu)).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Jums jākonsultējas ar ārstu**, vai Tysabri Jums ir vispiemērotākā terapija. Dariet to, pirms sākat lietot Tysabri un kad esat lietojis Tysabri vairāk nekā divus gadus.

**Iespējama smadzeņu infekcija (PML)**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto šīs zāles (mazāk nekā 1 no 100), ir bijusi retāk sastopama smadzeņu infekcija, ko sauc par PML (*progresējošā multifokālā leikoencefalopātija*). PML var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi.

* Pirms ārstēšanas uzsākšanas **visiem pacientiem ārsts veiks asins analīzes** JC vīrusa infekcijas noteikšanai. JC vīruss ir izplatīts vīruss, kas parasti neizraisa saslimšanu. Tomēr PML ir saistīts ar JC vīrusu daudzuma palielināšanos smadzenēs. Šīs palielināšanās iemesls dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar Tysabri, ir neskaidrs. Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir antivielas pret JC vīrusu, kas ir pazīme, ka esat bijis inficēts ar JC vīrusu.
* Ārsts veiks novērtējumu ar **magnētiskās rezonanses attēlu (MRA) skenējuma** palīdzību, kas tiks atkārtota ārstēšanas laikā, lai izslēgtu PML.
* **PML simptomi** var būt līdzīgi MS recidīvam (skatīt 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*). PML var parādīties arī līdz 6 mēnešiem pēc Tysabri terapijas pārtraukšanas.

**Pastāstiet ārstam pēc iespējas drīzāk**, ja Jūs pamanāt, ka Jūsu stāvoklis pasliktinās, ja Tysabri lietošanas laikā vai līdz 6 mēnešiem pēc Tysabri lietošanas pārtraukšanas ievērojat jebkādus jaunus simptomus.

* **Pastāstiet savam partnerim vai aprūpētājiem** par to, kam jāpievērš uzmanība (skatīt arī 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*). Dažus simptomus var būt grūti pamanīt pašam, piemēram, garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas, apjukumu, runas un komunikācijas grūtības. Ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem, **Jums var būt nepieciešami papildu izmeklējumi.** Turpiniet novērot simptomus 6 mēnešu laikā pēc Tysabri lietošanas pārtraukšanas.
* Saglabājiet ārsta izsniegto pacienta brīdinājuma kartīti. Tā satur šo informāciju. Parādiet to Jūsu partnerim vai aprūpētājiem.

**Trīs faktori var paaugstināt PML risku**, lietojot Tysabri. Ja Jums ir divi vai vairāki no šiem riska faktoriem, risks paaugstinās vēl vairāk:

* **Ja Jums asinīs ir antivielas pret JC vīrusu.** Tā ir pazīme, ka vīruss atrodas Jūsu organismā. Jums tiks veiktas pārbaudes pirms ārstēšanas ar Tysabri un tās laikā.
* **Ja Jūs ilgstoši tiekat ārstēts ar Tysabri**, īpaši, ja tas ir ilgāk par diviem gadiem.
* **Ja esat lietojis zāles, ko sauc par *imūnsupresantu*,** kas samazina Jūsu imūnās sistēmas aktivitāti.

**Citu stāvokli**, ko sauc par JCV GCN (*JC vīrusa granulu šūnu neiropātiju*), arī izraisa JC vīruss un tas radies dažiem pacientiem, kas saņēmuši Tysabri. JCV GCN simptomi ir līdzīgi PML simptomiem.

**Pacientiem ar zemāku PML risku** ārsts var regulāri atkārtoti veikt analīzes, lai pārbaudītu, vai:

* Jums asinīs joprojām netiek konstatētas antivielas pret JC vīrusu;
* ja Jūsu ārstēšana ir ilgusi vairāk nekā 2 gadus, Jums asinīs joprojām ir zems JC vīrusa antivielu līmenis.

**Ja kādam parādās PML**

PML var ārstēt, un ārstēšana ar Tysabri tiks pārtraukta. Tomēr dažiem cilvēkiem rodas reakcija, kad Tysabri tiek izvadīts no organisma. Šī reakcija (pazīstama ar nosaukumu IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) jeb imūnsistēmas darbības atjaunošanās iekaisuma sindroms) var pasliktināt Jūsu stāvokli, t.sk. pasliktināt smadzeņu darbību.

**Pievērsiet uzmanību citām infekcijām**

Dažas infekcijas, neskaitot PML, arī var būt nopietnas, un tās var izraisīt vīrusi, baktērijas un citi cēloņi.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai,** ja domājat, ka Jums ir infekcija (skatīt arī 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*).

**Izmaiņas asins trombocītos**

Natalizumabs var samazināt trombocītu, kas atbild par asins recēšanu, skaitu asinīs. Tas var radīt stāvokli, ko sauc par trombocitopēniju (skatīt 4. punktu), kura gadījumā asinis var nesarecēt pietiekami ātri, lai apturētu asiņošanu. Tas var izraisīt zilumu veidošanos, kā arī citas nopietnākas problēmas, piemēram, smagu asiņošanu. Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu, ja Jums ir neizskaidrojama zilumu veidošanās, sarkanas vai violetas krāsas punktiņi uz ādas (sauc par petehijām), asiņošana pēc iegriezumiem ādā, kas nebeidzas vai sulo, ilgstoša asiņošana no smaganām vai deguna, asins piejaukumi urīnā vai izkārnījumos, vai asins izplūdumi acu baltumos.

**Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

**Citas zāles un Tysabri**

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

* Jūs **nedrīkstat** saņemt šīs zāles, ja Jūsu ārstēšanā izmanto zāles, kas ietekmē Jūsu **imūnsistēmu**, tai skaitā dažas citas zāles MS ārstēšanai.
* Jums varētu aizliegt lietot šīs zāles, ja iepriekš saņēmāt zāles, kas iedarbojas uz Jūsu imūnsistēmu.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

* **Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece,** izņemot gadījumus, kad Jūs to esat apspriedusi ar savu ārstu. Noteikti nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.
* **Nebarojiet bērnu ar krūti** **Tysabri** lietošanas laikā. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai Jums vajadzētu pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt zāļu lietošanu.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts izvērtēs risku bērnam un ieguvumu mātei.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Reibonis ir ļoti bieža blakusparādība. Ja Jums izpaužas šī blakusparādība, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

**Tysabri satur nātriju**

Katrs šo zāļu 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.

1. **Kā Tysabri tiek saņemts**

Tysabri intravenozu infūziju Jums ievadīs ārsts ar pieredzi MS ārstēšanā. Ārsts Jums terapiju var mainīt tieši no citām zālēm MS ārstēšanai uz Tysabri, ja nav traucējumu, ko izraisījusi iepriekšējā terapija.

* Ārsts Jums veiks **asins analīzes**, lai noteiktu, vai Jums ir antivielas pret JC vīrusu un citas iespējamās problēmas;
* Jūsu ārsts nozīmēs **MRA skenējumu**, kas tiks atkārtots ārstēšanas laikā;
* **Lai mainītu terapiju no dažām MS zālēm**, ārsts var ieteikt pagaidīt noteiktu laiku, lai pārliecinātos, ka lielākā daļa iepriekš lietoto zāļu ir izvadītas no organisma.
* Pieaugušajiem ieteicamā deva ir 300 mg vienu reizi 4 nedēļās.
* Tysabri nepieciešams atšķaidīt pirms lietošanas. Tas ievadāms intravenozi, pilienveidā (intravenozas infūzijas veidā), parasti Jūsu rokas vēnā. Tam nepieciešama apmēram 1 stunda.
* Medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem paredzētā informācija par šo zāļu sagatavošanu un ievadīšanu atrodama šīs lietošanas instrukcijas beigās.

**Ja pārtraucat lietot Tysabri**

Ir būtiski lietot Tysabri regulāri, īpaši pirmajos ārstēšanas mēnešos. Ir svarīgi turpināt zāļu lietošanu tik ilgi, cik, pēc Jūsu ārsta uzskatiem, tā var Jums palīdzēt. Pacientiem, kas saņēma vienu vai divas Tysabri devas un pēc tam pārtrauca to lietot trīs mēnešus vai ilgāk, bija lielāka alerģiskas reakcijas attīstības iespējamība pēc terapijas atsākšanas.

**Alerģisku reakciju pārbaude**

Dažiem pacientiem ir bijusi alerģiska reakcija pret šīm zālēm. Infūziju laikā un 1 stundu pēc tam ārsts var pārbaudīt alerģiskas reakcijas. Skatīt arī 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*.

**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.

**Vai Tysabri iedarbosies vienmēr?**

Dažiem pacientiem, kas saņem Tysabri, ķermeņa dabiskā aizsargsistēma laika gaitā var traucēt pareizai zāļu darbībai, jo ķermenī rodas antivielas pret šīm zālēm. Pēc asins analīzēm ārsts var noteikt, vai šīs zāles darbojas pareizi, un, ja nepieciešams, pārtrauks ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Tysabri lietošanu, jautājiet ārstam. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā, vai kā ārsts Jums teicis. Ja neesat pārliecināts, sazinieties ar ārstu.

**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.**

**Smadzeņu infekcijas pazīmes**

* Personības un uzvedības pārmaiņas, piemēram, apjukums, delīrijs vai samaņas zudums
* Krampji (lēkmes)
* Galvassāpes
* Slikta dūša/vemšana
* Kakla stīvums
* Pārmērīga jutība pret spilgtu gaismu
* Drudzis
* Izsitumi (jebkur uz ķermeņa)

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

**Citu nopietnu infekciju pazīmes**

* Neizskaidrojams drudzis
* Smaga caureja
* Elpas trūkums
* Ilgstošs reibonis
* Galvassāpes
* Ķermeņa masas samazināšanās
* Apātija
* Pasliktināta redze
* Apsārtušas acis vai sāpes acīs

**Alerģiskas reakcijas pazīmes**

* Niezoši izsitumi (*nātrene*)
* Sejas, lūpu vai mēles tūska
* Apgrūtināta elpošana
* Sāpes vai diskomforta sajūta krūšu kurvī
* Paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens (to pamanīs Jūsu ārsts vai medmāsa, ja viņi novēro Jūsu asinsspiedienu)

Šīs pazīmes parasti parādās infūzijas laikā vai neilgi pēc tās.

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

* Dzeltenīga ādas vai acu baltumu krāsa
* Neparasti tumšs urīns
* Novirzes aknu funkciju testos

**Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu,** ja Jums rodas kāda no iepriekš uzskaitītajām blakusparādībām vai ja domājat, ka Jums ir infekcija. **Parādiet pacienta brīdinājuma kartīti** un šo lietošanas instrukciju jebkuram ārstam vai medmāsai, kas Jūs ārstē, ne tikai savam neirologam.

**Citas blakusparādības**

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

* Urīnceļu infekcija
* Kakla iekaisums un iesnas vai aizlikts deguns
* Galvassāpes
* Reibonis
* Slikta dūša
* Locītavu sāpes
* Nogurums
* Reibonis, slikta dūša, nieze un drebuļi infūzijas laikā vai neilgi pēc tās

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

* Anēmija (samazināts sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits, kas var Jūsu ādu padarīt bālu, Jums var būt elpas trūkums vai maz enerģijas)
* Alerģija (*paaugstināta jutība*)
* Drebuļi
* Niezoši izsitumi (*nātrene*)
* Vemšana
* Drudzis
* Apgrūtināta elpošana (*aizdusa*)
* Sejas vai ķermeņa apsārtums (*pietvīkums*)
* *Herpes* infekcija
* Diskomforts ap infūzijas vietu. Jums varētu rasties zilumi, apsārtums, sāpes, nieze vai pietūkums

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

* Smaga alerģija (*anafilaktiska reakcija*)
* Progresējošā multifokālā leikoencefalopātija (PML)
* Iekaisuma procesi pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas
* Sejas pietūkums
* Balto asins šūnu skaita palielināšanās (*eozinofilija*)
* Trombocītu skaita samazināšanās asinīs
* Viegla zilumu veidošanās (*purpura*)

**Reti** (var skart 1 no 1 000 cilvēkiem)

* *Herpes* infekcija acī
* Smaga anēmija (sarkano asins šūnu samazināšanās, kas var padarīt Jūsu ādu bālu un var izraisīt elpas trūkumu vai enerģijas trūkumu)
* Smags zemādas pietūkums
* Augsts bilirubīna līmenis asinīs (*hiperbilirubinēmija*), kas var izraisīt tādus simptomus kā acu vai ādas dzelti, drudzi un nogurumu

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

* Neparastas infekcijas (tā sauktās *oportūnistiskās infekcijas*)
* Aknu bojājumi

Ja Jūs domājat, ka Jums ir infekcija, tad, **cik vien ātri iespējams, apspriediet to ar savu ārstu**.

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) 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.

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 24 stundu laikā pēc atšķaidīšanas.

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

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Tysabri satur**

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

Citas sastāvdaļas ir:

nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts

nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts

nātrija hlorīds (skatiet 2. punktu – *Tysabri satur nātriju*)

polisorbāts 80 (E 433)

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 un ražotājs**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nīderlande

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +32 2 219 12 18 | **Lietuva**  Biogen Lithuania UAB  Tel: +370 5 259 6176 |
| **България**  ТП ЕВОФАРМА  Teл.: +359 2 962 12 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +352 2 219 12 18 |
| **Česká republika**  Biogen (Czech Republic) s.r.o.  Tel: +420 255 706 200 | **Magyarország**  Biogen Hungary Kft.  Tel.: +36 (1) 899 9883 |
| **Danmark**  Biogen (Denmark) A/S  Tlf.: +45 77 41 57 57 | **Malta**  Pharma MT limited  Tel: +356 213 37008/9 |
| **Deutschland**  Biogen GmbH  Tel: +49 (0) 89 99 6170 | **Nederland**  Biogen Netherlands B.V.  Tel: +31 20 542 2000 |
| **Eesti**  Biogen Estonia OÜ  Tel: +372 618 9551 | **Norge**  Biogen Norway AS  Tlf: +47 23 40 01 00 |
| **Ελλάδα**  Genesis Pharma SA  Τηλ: +30 210 8771500 | **Österreich**  Biogen Austria GmbH  Tel: +43 1 484 46 13 |
| **España**  Biogen Spain SL  Tel: +34 91 310 7110 | **Polska**  Biogen Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 351 51 00 |
| **France**  Biogen France SAS  Tél: +33 (0)1 41 37 95 95 | **Portugal**  Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda  Tel: +351 21 318 8450 |
| **Hrvatska**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +358 (0) 1 775 73 22 | **România**  Johnson & Johnson Romania S.R.L.  Tel: +40 21 207 18 00 |
| **Ireland**  Biogen Idec (Ireland) Ltd.  Tel: +353 (0)1 463 7799 | **Slovenija**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 511 02 90 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Biogen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 323 340 08 |
| **Italia**  Biogen Italia s.r.l.  Tel: +39 02 584 9901 | **Suomi/Finland**  Biogen Finland Oy  Puh/Tel: +358 207 401 200 |
| **Κύπρος**  Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  Τηλ: +357 22 76 57 15 | **Sverige**  Biogen Sweden AB  Tel: +46 8 594 113 60 |
| **Latvija**  Biogen Latvia SIA  Tel.: +371 68 688 158 |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [https://www.ema.europa.eu](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 zāles, 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 koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīdumam. Uzmanīgi pagroziet 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. Atšķaidītas zāles jāizlieto iespējami ātri un 24 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Ja atšķaidītas zāles tiek uzglabātas no 2 °C līdz 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.

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Tysabri 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē**

*natalizumabum*

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

Papildus šai instrukcijai Jums tiks izsniegta pacienta brīdinājuma kartīte un, ja ievadīšanu veic pacients vai aprūpētājs, tiks izsniegts “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmais kontrolsaraksts”. Tie satur svarīgu drošuma informāciju, kuru Jums nepieciešams zināt pirms ārstēšanas ar Tysabri, kā arī tās laikā.

* Saglabājiet šo instrukciju un pacienta brīdinājuma kartīti! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt. Saglabājiet šo instrukciju un pacienta brīdinājuma kartīti ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas ievadīšanas, jo pat pēc ārstēšanas pārtraukšanas var rasties blakusparādības. Ja ievadīšanu veicat Jūs vai Jūsu aprūpētājs, pirms katras devas ievadīšanas pārskatiet “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmo kontrolsarakstu”.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
* Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
* 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 to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Tysabri saņemšanas

3. Kā Tysabri tiek saņemts

4. Iespējamās blakusparādības

1. Kā uzglabāt Tysabri

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. **Kas ir Tysabri un kādam nolūkam to lieto**

Tysabri lieto multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai. Tas satur aktīvo vielu natalizumabu. Šo vielu sauc par *monoklonālo antivielu*.

MS smadzenēs izraisa iekaisumu, kas bojā nervu šūnas. Šis iekaisums veidojas, kad baltās asins šūnas nokļūst smadzenēs un muguras smadzenēs. Šīs zāles aptur balto asins šūnu nokļūšanu smadzenēs. Tādā veidā tiek samazināti MS izraisītie nervu bojājumi.

**Multiplās sklerozes simptomi**

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

**Tie var būt:** iešanas traucējumi, sejas, kāju un roku nejūtīgums; redzes traucējumi; nogurums; līdzsvara zuduma sajūta vai apreibums; urīnpūšļa un zarnu trakta funkcijas traucējumi; apgrūtināta domāšana un koncentrēšanās spēja; depresija; akūtas vai hroniskas sāpes; dzimumfunkcijas traucējumi; 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 mazināsies (to sauc arī par remisiju).

**Kā Tysabri var palīdzēt**

Pētījumos šīs zāles apmēram uz pusi samazināja MS izraisītās invaliditātes attīstību, un apmēram par divām trešdaļām samazināja MS uzliesmojumu skaitu. Kamēr tiekat ārstēts ar šīm zālēm, Jūs varat nepamanīt uzlabojumu, bet tomēr tās joprojām var darboties, lai novērstu MS pasliktināšanos.

1. **Kas Jums jāzina pirms Tysabri saņemšanas**

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

**Jūs nedrīkstat saņemt Tysabri šādos gadījumos**

* Ja Jums ir alerģija pret natalizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
* Ja Jums ir **diagnosticēta PML** (*progresējošā multifokālā leikoencefalopātija*). PML ir retāka smadzeņu infekcija.
* Ja Jums ir nopietni **imūnsistēmas** traucējumi. Tie var būt slimības (piemēram, HIV), vai arī zāļu, ko lietojat, vai esat lietojis iepriekš, dēļ (skatīt zemāk).
* Ja Jūs lietojat zāles, kas **ietekmē Jūsu imūnsistēmu**, ieskaitot dažas citas zāles, ko lieto MS ārstēšanai. Šīs zāles nevar tikt lietotas vienlaicīgi ar Tysabri.
* Ja Jums ir vēzis (izņemot, ja tas ir ādas vēža veids, kuru sauc par bazālo šūnu karcinomu (bazaliomu)).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Jums jākonsultējas ar ārstu**, vai Tysabri Jums ir vispiemērotākā terapija. Dariet to pirms sākat lietot šīs zāles un kad esat lietojis to vairāk nekā divus gadus.

**Uzskaite**

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, ārstam vai farmaceitam pacienta medicīniskajā dokumentācijā ir jāreģistrē Jums izsniegto zāļu nosaukums un sērijas numurs. Jūs varat arī pierakstīt šo informāciju gadījumam, ja Jums tā tiks pieprasīta nākotnē.

**Iespējama smadzeņu infekcija (PML)**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto šīs zāles (mazāk nekā 1 no 100), ir bijusi retāk sastopama smadzeņu infekcija, ko sauc par PML (*progresējošā multifokālā leikoencefalopātija*). PML var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi.

* Pirms ārstēšanas uzsākšanas **visiem pacientiem ārsts veiks asins analīzes** JC vīrusa infekcijas noteikšanai. JC vīruss ir izplatīts vīruss, kas parasti neizraisa saslimšanu. Tomēr PML ir saistīts ar JC vīrusa daudzuma palielināšanos smadzenēs. Šīs palielināšanās iemesls dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar Tysabri, ir neskaidrs. Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir antivielas pret JC vīrusu, kas ir pazīme, ka esat bijis inficēts ar JC vīrusu.
* Ārsts veiks novērtējumu ar **magnētiskās rezonanses attēlu (MRA) skenējumu** palīdzību, kas tiks atkārtota ārstēšanas laikā, lai izslēgtu PML.
* **PML simptomi** var būt līdzīgi MS recidīvam (skatīt 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*). PML var parādīties arī līdz 6 mēnešiem pēc Tysabri terapijas pārtraukšanas.

**Pastāstiet ārstam pēc iespējas drīzāk**, ja Jūs pamanāt, ka Jūsu stāvoklis pasliktinās, vai ja Tysabri lietošanas laikā vai līdz 6 mēnešiem pēc Tysabri lietošanas pārtraukšanas ievērojat jebkādus jaunus simptomus.

* **Pastāstiet savam partnerim vai aprūpētājiem** par to, kam jāpievērš uzmanība (skatīt arī 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*). Dažus simptomus var būt grūti pamanīt pašam, piemēram, garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas, apjukumu, runas un komunikācijas grūtības. Ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem, **Jums var būt nepieciešami papildu izmeklējumi.** Turpiniet novērot simptomus 6 mēnešu laikā pēc Tysabri lietošanas pārtraukšanas.
* Saglabājiet ārsta izsniegto pacienta brīdinājuma kartīti. Tā satur šo informāciju. Parādiet to Jūsu partnerim vai aprūpētājiem.
* Ja ievadīšanu veicat Jūs vai Jūsu aprūpētājs, **pirms katras devas ievadīšanas** pārskatiet “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmo kontrolsarakstu”.

**Trīs faktori var paaugstināt PML risku**, lietojot Tysabri. Ja Jums ir divi vai vairāki no šiem riska faktoriem, risks paaugstinās vēl vairāk:

* **Ja Jums asinīs ir antivielas pret JC vīrusu.** Tā ir pazīme, ka vīruss atrodas Jūsu organismā. Jums tiks veiktas pārbaudes pirms ārstēšanas ar Tysabri un tās laikā.
* **Ja Jūs ilgstoši tiekat ārstēts ar Tysabri**, īpaši, ja tas ir ilgāk par diviem gadiem.
* **Ja esat lietojis zāles, ko sauc par *imūnsupresantu*,** kas samazina Jūsu imūnās sistēmas aktivitāti.

**Citu stāvokli**, ko sauc par JCV GCN (*JC vīrusa granulu šūnu neiropātiju*), arī izraisa JC vīruss un tas radies dažiem pacientiem, kas saņēmuši šīs zāles. JCV GCN simptomi ir līdzīgi PML simptomiem.

**Pacientiem ar zemāku PML risku** ārsts var regulāri atkārtoti veikt analīzes, lai pārbaudītu, vai:

* Jums asinīs joprojām netiek konstatētas antivielas pret JC vīrusu;
* ja Jūsu ārstēšana ir ilgusi vairāk nekā 2 gadus, Jums asinīs joprojām ir zems JC vīrusa antivielu līmenis.

**Ja kādam parādās PML**

PML var ārstēt, un ārstēšana ar Tysabri tiks pārtraukta. Tomēr dažiem cilvēkiem **rodas reakcija**, kad Tysabri tiek izvadīts no organisma. Šī reakcija (pazīstama ar nosaukumu **IRIS** (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) jeb imūnsistēmas darbības atjaunošanās iekaisuma sindroms) var pasliktināt Jūsu stāvokli, t.sk. pasliktināt smadzeņu darbību.

**Pievērsiet uzmanību citām infekcijām**

Dažas infekcijas, neskaitot PML, arī var būt nopietnas, un tās var izraisīt vīrusi, baktērijas un citi cēloņi.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai,** ja domājat, ka Jums ir infekcija (skatīt arī 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*).

**Izmaiņas asins trombocītos**

Natalizumabs var samazināt trombocītu, kas atbild par asins recēšanu, skaitu asinīs. Tas var radīt stāvokli, ko sauc par trombocitopēniju (skatīt 4. punktu), kura gadījumā asinis var nesarecēt pietiekami ātri, lai apturētu asiņošanu. Tas var izraisīt zilumu veidošanos, kā arī citas nopietnākas problēmas, piemēram, smagu asiņošanu. Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu, ja Jums ir neizskaidrojama zilumu veidošanās, sarkanas vai violetas krāsas punktiņi uz ādas (sauc par petehijām), asiņošana pēc iegriezumiem ādā, kas nebeidzas vai sulo, ilgstoša asiņošana no smaganām vai deguna, asins piejaukumi urīnā vai izkārnījumos, vai asins izplūdumi acu baltumos.

**Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

**Citas zāles un Tysabri**

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

* **Jūs nedrīkstat saņemt šīs zāles,** ja Jūsu ārstēšanā izmanto zāles, kas ietekmē Jūsu **imūnsistēmu**, tai skaitā dažas citas zāles MS ārstēšanai.
* Jums varētu aizliegt lietot šīs zāles, ja **iepriekš** saņēmāt zāles, kas iedarbojas uz Jūsu imūnsistēmu.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

* **Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece**, izņemot gadījumus, kad Jūs to esat apspriedusi ar savu ārstu. Noteikti nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.
* **Nebarojiet bērnu ar krūti** **Tysabri lietošanas laikā.** Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai Jums vajadzētu pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt zāļu lietošanu.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts izvērtēs risku bērnam un ieguvumu mātei.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Reibonis ir ļoti bieža blakusparādība. Ja Jums izpaužas šī blakusparādība, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

**Tysabri satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 300 mg devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

1. **Kā Tysabri tiek saņemts**

Tysabri injekcijas Jums parakstīs ārsts ar pieredzi MS ārstēšanā. Ārsts Jums terapiju var mainīt tieši no citām zālēm uz Tysabri, ja nav pazīmes par traucējumiem, ko izraisījusi iepriekšējā terapija.

* Ārsts Jums veiks **asins analīzes**, lai noteiktu, vai Jums ir antivielas pret JC vīrusu un citas iespējamās problēmas;
* Jūsu ārsts nozīmēs **MRA skenējumu**, kas tiks atkārtota ārstēšanas laikā;
* **Lai mainītu terapiju no dažām MS zālēm**, ārsts var ieteikt pagaidīt noteiktu laiku, lai pārliecinātos, ka lielākā daļa iepriekš lietoto zāļu ir izvadītas no organisma.
* Ja Jūsu stāvoklis to pieļaus, ārsts ar Jums var apspriest injekciju saņemšanas iespēju ārpus ārstniecības iestādes (piemēram, mājās). Šīs injekcijas var ievadīt veselības aprūpes speciālists, Jūs pats vai Jūsu aprūpētājs, ja vien tiks noteikta atbilstība noteiktiem kritērijiem. **Jums joprojām būs jāierodas uz vizītēm klīnikā vai slimnīcā, tai skaitā regulārām asins analīzēm un MRA skenējumiem.**
* Ja ārsts nolems, ka zāles varētu ievadīt Jūs pats (vai Jūsu aprūpētājs), veselības aprūpes speciālists uzraudzīs Jūs pirmo divu devu (2 injekcijas katrai devai) ievadīšanas laikā.
* Veselības aprūpes speciālists sniegs Jums vai Jūsu aprūpētājam detalizētus norādījumus un parādīs, kā sagatavot un injicēt zāles pirms pirmās šļirču lietošanas reizes.
* Ja ārsts nolems, ka zāles varat ievadīt Jūs pats vai Jūsu aprūpētājs, noteikti izlasiet pacienta kartīti, lai pārskatītu PML simptomu sarakstu, un **pirms katras devas** ievadīšanas pārskatiet “Pirms zāļu lietošanas aizpildāmo kontrolsarakstu”. Ja rodas vai pasliktinās kādi simptomi, neievadiet devu un nekavējoties sazinieties ar ārstu.
* Pieaugušajiem ieteicamā deva ir 300 mg vienu reizi 4 nedēļās.
* Katru devu ievada **divu injekciju** veidā zem ādas – augšstilbā, vēderā (vismaz 6 centimetru attālumā no nabas) vai augšdelma aizmugurē (tikai tad, ja injekciju veic veselības aprūpes speciālists vai aprūpētājs). Tas aizņem līdz 30 minūtēm.
* Informācija par šo zāļu sagatavošanu un injicēšanu atrodama šīs lietošanas instrukcijas beigās.

**Ja pārtraucat lietot Tysabri**

Ir būtiski lietot šīs zāles regulāri, īpaši pirmajos ārstēšanas mēnešos. Ir svarīgi turpināt zāļu lietošanu tik ilgi, cik, pēc Jūsu ārsta uzskatiem, tā var Jums palīdzēt. **Nepārtrauciet zāļu lietošanu, vispirms nepārrunājot to ar ārstu.** Pacientiem, kas saņēma vienu vai divas Tysabri devas un pēc tam pārtrauca to lietot 3 mēnešus vai ilgāk, bija lielāka alerģiskas reakcijas attīstības iespējamība pēc terapijas atsākšanas.

**Alerģisku reakciju pārbaude**

Dažiem pacientiem ir bijusi alerģiska reakcija pret šīm zālēm. Injekciju laikā un 1 stundu pēc tam ārsts pārbaudīs alerģiskas reakcijas. Ja ievadīšanu veicat Jūs vai Jūsu aprūpētājs, un Jums rodas alerģiska reakcija, pārtrauciet injekciju un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības. Skatīt arī 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*.

**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.

Lai saņemtu pilnu devu, nepieciešams ievadīt divas šļirces. Ir svarīgi, lai tiktu ievadītas **abas šļirces** un lai tās būtu pieejamas saskaņā ar parakstīto dozēšanas režīmu. Ja injekciju ievadīšanu veicat Jūs vai Jūsu aprūpētājs, bet esat izlaidis devu vai esat injicējis tikai vienu šļirci, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu, lai saņemtu padomu.

**Vai Tysabri iedarbosies vienmēr?**

Dažiem pacientiem, kas saņem Tysabri, ķermeņa dabiskā aizsargsistēma laika gaitā var sākt traucēt pareizai zāļu darbībai, jo ķermenī rodas antivielas pret šīm zālēm. Pēc asins analīzēm ārsts var noteikt, vai šīs zāles darbojas pareizi, un, ja nepieciešams, pārtrauks ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Tysabri lietošanu, jautājiet ārstam. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā, vai kā ārsts Jums teicis. Ja neesat pārliecināts, sazinieties ar ārstu.

Šļirces etiķetē “subkutāni” tiek saīsināts kā s.c.

**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.**

**Smadzeņu infekcijas pazīmes**

* Personības un uzvedības pārmaiņas, piemēram, apjukums, delīrijs vai samaņas zudums
* Krampji (lēkmes)
* Galvassāpes
* Slikta dūša/vemšana
* Kakla stīvums
* Pārmērīga jutība pret spilgtu gaismu
* Drudzis
* Izsitumi (jebkur uz ķermeņa)

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

**Citu nopietnu infekciju pazīmes**

* Neizskaidrojams drudzis
* Smaga caureja
* Elpas trūkums
* Ilgstošs reibonis
* Galvassāpes
* Ķermeņa masas samazināšanās
* Apātija
* Pasliktināta redze
* Apsārtušas acis vai sāpes acīs

**Alerģiskas reakcijas pazīmes**

* Niezoši izsitumi (*nātrene*)
* Sejas, lūpu vai mēles tūska
* Apgrūtināta elpošana
* Sāpes vai diskomforta sajūta krūšu kurvī
* Paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens (to pamanīs Jūsu ārsts vai medmāsa, ja viņi novēro Jūsu asinsspiedienu)

Šīs pazīmes parasti parādās injekcijas laikā vai neilgi pēc tās.

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

* Dzeltenīga ādas vai acu baltumu krāsa
* Neparasti tumšs urīns
* Novirzes aknu funkciju testos

**Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu,** ja Jums rodas kāda no iepriekš uzskaitītajām blakusparādībām vai ja domājat, ka Jums ir infekcija. **Parādiet pacienta brīdinājuma kartīti** un šo lietošanas instrukciju jebkuram ārstam vai medmāsai, kas Jūs ārstē, ne tikai savam neirologam.

**Citas blakusparādības**

**Ļoti bieži** (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** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

* Anēmija (samazināts sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits, kas var Jūsu ādu padarīt bālu, Jums var būt elpas trūkums vai maz enerģijas)
* Alerģija (*paaugstināta jutība*)
* Drebuļi
* Niezoši izsitumi (*nātrene*)
* Vemšana
* Drudzis
* Apgrūtināta elpošana (*aizdusa*)
* Sejas vai ķermeņa apsārtums (*pietvīkums*)
* *Herpes* infekcija
* Diskomforts ap injekcijas vietu. Jums varētu rasties sāpes, zilumi, apsārtums, nieze vai pietūkums

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

* Smaga alerģija (*anafilaktiska reakcija*)
* Progresējošā multifokālā leikoencefalopātija (PML)
* Iekaisuma procesi pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas
* Sejas pietūkums
* Balto asins šūnu skaita palielināšanās (*eozinofilija*)
* Trombocītu skaita samazināšanās asinīs
* Viegla zilumu veidošanās (*purpura*)

**Reti** (var skart 1 no 1 000 cilvēkiem)

* *Herpes* infekcija acī
* Smaga anēmija (sarkano asins šūnu samazināšanās, kas var padarīt Jūsu ādu bālu un var izraisīt elpas trūkumu vai enerģijas trūkumu)
* Smags zemādas pietūkums
* Augsts bilirubīna līmenis asinīs (*hiperbilirubinēmija*), kas var izraisīt tādus simptomus kā acu vai ādas dzelti, drudzi un nogurumu

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

* Neparastas smadzeņu un acu infekcijas
* Aknu bojājumi

Ja uzskatāt, ka Jums ir infekcija, tad, **cik vien ātri iespējams, apspriediet to ar savu ārstu**.

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) 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.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) maksimāli līdz 24 stundām, ieskaitot arī laiku, lai ļautu sasilt līdz istabas temperatūrai pirms zāļu ievadīšanas. Šļirces var ievietot atpakaļ ledusskapī un izlietot līdz derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Datums un laiks, kad iepakojums izņemts no ledusskapja, ir jāreģistrē uz kastītes. Izmetiet šļirces, ja tās ir atstātas ārpus ledusskapja ilgāk par 24 stundām. Pilnšļirču sasildīšanai nedrīkst izmantot ārējus siltuma avotus, piemēram, karstu ūdeni.

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

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Tysabri satur**

Aktīvā viela ir natalizumabs.

Katra 1 ml pilnšļirce satur 150 mg natalizumaba.

Citas sastāvdaļas ir:

nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts

nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts

nātrija hlorīds (skatiet 2. punktu – *Tysabri satur nātriju*)

polisorbāts 80 (E 433)

ūdens injekcijām

**Tysabri ārējais izskats un iepakojums**

Tysabri ir bezkrāsains līdz viegli iedzeltens, viegli opalescējošs līdz opalescējošs šķidrums.

Katrs kartona iepakojums satur divas pilnšļirces.

Tysabri ir pieejams iepakojumos ar 2 pilnšļircēm.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nīderlande

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +32 2 219 12 18 | **Lietuva**  Biogen Lithuania UAB  Tel: +370 5 259 6176 |
| **България**  ТП ЕВОФАРМА  Teл.: +359 2 962 12 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +352 2 219 12 18 |
| **Česká republika**  Biogen (Czech Republic) s.r.o.  Tel: +420 255 706 200 | **Magyarország**  Biogen Hungary Kft.  Tel.: +36 (1) 899 9883 |
| **Danmark**  Biogen (Denmark) A/S  Tlf.: +45 77 41 57 57 | **Malta**  Pharma MT limited  Tel: +356 213 37008/9 |
| **Deutschland**  Biogen GmbH  Tel: +49 (0) 89 99 6170 | **Nederland**  Biogen Netherlands B.V.  Tel: +31 20 542 2000 |
| **Eesti**  Biogen Estonia OÜ  Tel: +372 618 9551 | **Norge**  Biogen Norway AS  Tlf: +47 23 40 01 00 |
| **Ελλάδα**  Genesis Pharma SA  Τηλ: +30 210 8771500 | **Österreich**  Biogen Austria GmbH  Tel: +43 1 484 46 13 |
| **España**  Biogen Spain SL  Tel: +34 91 310 7110 | **Polska**  Biogen Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 351 51 00 |
| **France**  Biogen France SAS  Tél: +33 (0)1 41 37 95 95 | **Portugal**  Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda  Tel: +351 21 318 8450 |
| **Hrvatska**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +358 (0) 1 775 73 22 | **România**  Johnson & Johnson Romania S.R.L.  Tel: +40 21 207 18 00 |
| **Ireland**  Biogen Idec (Ireland) Ltd.  Tel: +353 (0)1 463 7799 | **Slovenija**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 511 02 90 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Biogen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 323 340 08 |
| **Italia**  Biogen Italia s.r.l.  Tel: +39 02 584 9901 | **Suomi/Finland**  Biogen Finland Oy  Puh/Tel: +358 207 401 200 |
| **Κύπρος**  Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  Τηλ: +357 22 76 57 15 | **Sverige**  Biogen Sweden AB  Tel: +46 8 594 113 60 |
| **Latvija**  Biogen Latvia SIA  Tel.: +371 68 688 158 |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI**

**Tysabri 150 mg**

**šķīdums injekcijām**

**natalizumabs**

**injekcija subkutānai lietošanai**

**Pilna deva = divas pilnšļirces**

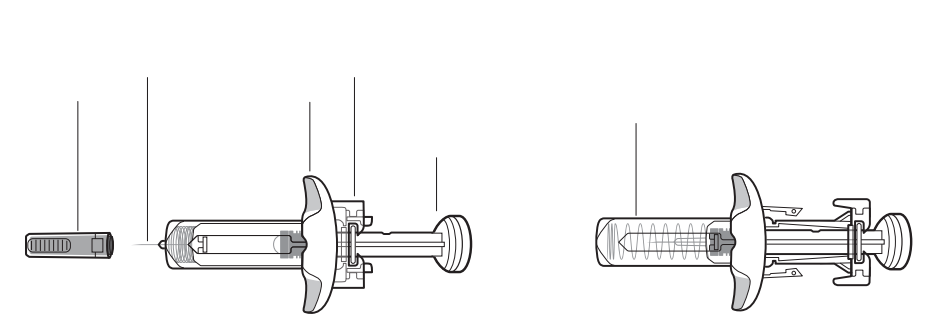
Šajos “Lietošanas norādījumos” ir sniegta informācija par injekciju veikšanu, izmantojot Tysabri pilnšļirci.

Pirms Tysabri pilnšļirces (šajos norādījumos dēvēta par “šļirci”) lietošanas uzsākšanas un katru reizi, kad saņemat jaunas šļirces, izlasiet šos lietošanas norādījumus. Tie var saturēt jaunu informāciju.

Šī informācija neaizstāj konsultāciju ar veselības aprūpes speciālistu par Jūsu veselības stāvokli vai ārstēšanu.

**Tysabri ierīces daļas**

Nenoņemiet pirkstu balstu. Pirkstu balsts ļaus injekcijas laikā stingrāk turēt šļirci.



**Pirms lietošanas lietošanas**

Virzuļa stienis

Kad šļirce ir tukša un virzulis ir atbrīvots, adatas aizsargs nosedz visu adatu.

Adata

Adatas uzgalis

Pirkstu balsts

Adatas aizsargs

**Pēc lietošanas**

**Svarīga informācija, kas jāzina pirms Tysabri injicēšanas**

Tysabri ir pieejams pilnšļircē (šajos norādījumos dēvēta par “šļirci”). Katrā Tysabri kastītē ir divas šļirces. Lai saņemtu pilnu devu, ir jāizmanto abas šļirces 30 minūšu laikā.

* Ja ievadīšanu veiksiet Jūs vai Jūsu aprūpētājs, veselības aprūpes speciālistam pirms pirmās lietošanas reizes jāparāda Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā sagatavot un injicēt šļirces. Ja injekciju ievadīšanu veicat Jūs vai Jūsu aprūpētājs, bet esat izlaiduši devu vai esat injicējuši tikai vienu šļirci, sazinieties ar farmaceitu vai ārstējošo ārstu.
* Šļirces paredzētas tikai subkutānai injekcijai (injicējiet tieši zemādas taukaudos).
* Katru šļirci var lietot tikai vienu reizi (vienreizējai lietošanai). Tās nedrīkst izmantot atkārtoti.
* Nedodiet savas šļirces citiem cilvēkiem, pat ja viņiem it tāda pati slimība kā Jums. Jūs varat inficēt viņus vai arī iegūt infekciju no viņiem.

**Veselības aprūpes speciālistu ievērībai:**

**subkutānas injekcijas laikā un 1 stundu pēc tās** pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas ar injekciju saistītas reakcijas pazīmes un simptomi, tai skaitā paaugstinātas jutības reakcijas. **Pēc pirmajām sešām Tysabri devām,** neatkarīgi no lietošanas veida, pacienti pēc subkutānas injekcijas jānovēro saskaņā ar klīnisko novērtējumu.

**Tysabri uzglabāšana**

* Uzglabāt šļirces un visas zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
* Uzglabāt šļirces ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā).
* **Ja nepieciešams, šļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C), kopumā nepārsniedzot 24 stundas. Ja šļirces uzglabātas ārpus ledusskapja ilgāk par 24 stundām, nelietojiet tās.**
* Uzglabāt šļirces oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no saules gaismas.
* Nesasaldēt šļirces un nepakļaut tās temperatūrai virs 30 °C.
* Šļirces var atgriezt ledusskapī un lietot tās līdz derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes.

**Sagatavošanās Tysabri injicēšanai**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Sagatavojiet piederumus.**  * Sagatavojiet piederumus un novietojiet tos uz tīras, līdzenas virsmas labi apgaismotā vietā. | Marles spilventiņš  Asiem priekšmetiem paredzēta atkritumu tvertne  Plāksteris  Spirta salvete |
| 1. **Izņemiet no ledusskapja 2 šļirces un uzgaidiet 30 minūtes.**  * Izņemiet no ledusskapja kastīti, **kurā atrodas DIVAS šļirces**, un ļaujiet tām sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 30 °C) vismaz 30 minūtes. | LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI  **30 min** |
| Šļirču sasildīšanai **nelietojiet** ārējus siltuma avotus, piemēram, karstu ūdeni. |
| 1. **Nomazgājiet un nosusiniet rokas.**  * Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. Pēc tam nosusiniet rokas. | A drawing of a person washing their hands  Description automatically generated |
| 1. **Pārbaudiet šļirces.** 2. Pārbaudiet derīguma termiņu uz abām šļircēm (norāde a). | A diagram of a device  Description automatically generated  LOT ABC0000  EXP GGGG-MM  LOT ABC0000  EXP GGGG-MM  LOT ABC0000  EXP GGGG-MM |
| **Nelietojiet** šļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies. |
| 1. Pārbaudiet šļirces, vai tās nav bojātas vai saplaisājušas (norāde b). |
| **Nelietojiet** šļirci, ja tā ir bojāta vai saplaisājusi. |
| 1. Pārbaudiet, vai zāles abās šļircēs ir bezkrāsainas līdz viegli iedzeltenas, dzidras līdz viegli opalescējošas (pērļainas) un bez redzamām daļiņām (norāde c). |
| **Nelietojiet** šļirci, ja šķidrumā ir redzamas daļiņas.  **Nelietojiet** šļirci, ja tā pirms lietošanas ir nokritusi. Ja rodas kāda no šīm problēmām ar šļircēm, informējiet veselības aprūpes speciālistu. |
| Zālēs var būt redzami burbuļi. Tas ir normāli.  **Piezīme.** Pēc izņemšanas no ledusskapja zāļu izskats var mainīties. Tas ir normāli. |
| 1. **Izvēlieties 1. injekcijas vietu.**   **a.** Injekcijas veikšanai izmantojiet vienu no šīm vietām:  **- vēders** (vismaz 6 centimetru attālumā no nabas);  **- augšstilba priekšpuse**;  **- augšdelma ārpuse** (šī vieta izmantojama tikai, ja zāles ievada aprūpētājs).  **b. Neinjicējiet** ķermeņa zonā, kurā āda ir jutīga, apsārtusi, inficēta, klāta ar zilumiem vai rētaina.  **c.** Mainiet injekciju vietas starp injekcijām. | **= aprūpētājs**  **= pašinjicēšana** |
|  |
| 1. **Notīriet 1. injekcijas vietu.**   **a.** Noslaukiet ādu ar spirta salveti.  **b.** Pirms devas injicēšanas ļaujiet injekcijas vietai nožūt. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |
| **Neaiztieciet**, nevēdiniet un nepūtiet gaisu uz tīrās vietas. |

**1.  šļirces injicēšana**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Noņemiet adatas uzgali.**   **a.** Ar vienu roku turiet šļirces korpusu ar adatu uz augšu.  **b.** Ar otru roku stingri turiet adatas uzgali un novelciet to taisni nost no adatas.  **c.** Pēc adatas uzgaļa noņemšanas nekavējoties izmetiet to.    **Piezīme:** uz adatas gala Jūs, iespējams, redzēsiet šķidruma pilienu. Tas ir normāli. | A close-up of a needle  Description automatically generated |
| * **Neaiztieciet** un nelieciet adatas uzgali atpakaļ. Jūs varat sadurties ar adatu. * **Nevelciet** virzuļa stieni. |
| 1. **Ievietojiet adatu 1. injekcijas vietā.**   **a.** Satverot ādu, izveidojiet ādas kroku ap notīrīto injekcijas vietu.  **b.** Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli un tad ar ātru, “šautriņas mešanas” kustību ievietojiet adatu 45 līdz 90 grādu leņķī, līdz adata atrodas pilnībā zem ādas. | **Labi**  **45°**  **90°** |
| 1. **Veiciet 1. injekciju.**   **a.** Pēc tam, kad adata ir iedurta ādā, atlaidiet satverto ādu.  **b.** Lēnām nospiediet virzuli pilnībā uz leju, lai injicētu visas zāles. | Virzuļa stienis |
| Pārliecinieties, ka virzuļa stienis ir pilnībā nospiests uz leju, lai ievadītu visas zāles, un nofiksējas adatas aizsargs. |
| 1. **Izņemiet adatu no injekcijas vietas.**  * Kad šļirce ir tukša, sāciet atlaist virzuli un izņemiet šļirci no injekcijas vietas taisni ārā, līdz adata pilnībā pārklājas ar adatas aizsargu. | A drawing of a syringe  Description automatically generated |
| Ja adatas aizsargs neaktivizējas, lai pārklātu adatu, **nelieciet** šļircei atpakaļ uzgali. Ievietojiet to asiem priekšmetiem paredzētajā atkritumu tvertnē un sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu palīdzību. |
| 1. **Pārbaudiet un parūpējieties par injekcijas vietu.**  * Ja nepieciešams, uzklājiet injekcijas vietai marles spilventiņu vai plāksteri. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |

**2.  šļirces injicēšana**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Izvēlieties 2. injekcijas vietu.**   **a.** Izvēlieties citu injekcijas vietu. Jūs varat izmantot vienu no šīm injekcijas vietām:  **- vēders** (vismaz 6 centimetru attālumā no nabas);  **- augšstilba priekšpuse;**  **- augšdelma ārpuse** (šī vieta izmantojama tikai, ja zāles ievada aprūpētājs).  **b. Neinjicējiet** ķermeņa zonā, kurā āda ir jutīga, apsārtusi, inficēta, klāta ar zilumiem vai rētaina.  **c.** Mainiet injekciju vietas starp injekcijām.  **d.** Ja izmantojat to pašu ķermeņa zonu, pārliecinieties, vai otrā injekcijas vieta atrodas vismaz 3 centimetru attālumā no pirmās injekcijas vietas. | **Ja injekcijas tiek veiktas vienā un tajā pašā zonā, jābūt vismaz 3 cm attālumam starp injekciju vietām.**  **= aprūpētājs**  **= pašinjicēšana**    OTRĀ injekcija  PIRMĀ injekcija |
| 1. **Notīriet 2. injekcijas vietu.**   **a.** Noslaukiet ādu ar spirta salveti.  **b.** Pirms devas injicēšanas ļaujiet injekcijas vietai nožūt. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |
| **Neaiztieciet**, nevēdiniet un nepūtiet gaisuuz tīrās vietas. |
| 1. **Veiciet 2. injekciju.**   LIETOT  **a.** **Atkārtojiet 7. – 11. darbību, lai injicētu OTRO šļirci** un saņemtu pilnu devu.  Ievadiet injekcijas vienu pēc otras bez būtiskas kavēšanās. Otrā injekcija jāievada ne vēlāk kā 30 minūtes pēc pirmās injekcijas. | ŠĻIRCES PILNAI DEVAI  2  JŪSU  PILNĀ  DEVA  =  + |

**Tysabri izmešana**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Izmetiet abas šļirces.**  * Ievietojiet abas izlietotās šļirces asiem priekšmetiem paredzētā atkritumu tvertnē tūlīt pēc lietošanas. | A hand putting syringes into a red box  Description automatically generated |
| **Neizmetiet** izlietoto asiem priekšmetiem paredzēto atkritumu tvertni vai jebkādas izlietotās šļirces sadzīves atkritumos. |
| Ja Jums nav asiem priekšmetiem paredzēta atkritumu tvertne, varat palūgt to veselības aprūpes speciālistam vai arī izmantot sadzīves tvertni, kas ir:   * izgatavota no izturīgas plastmasas; * aizverama ar cieši pieguļošu, necaurduramu vāku, kas neļauj asajiem priekšmetiem izkļūt no tvertnes; * vertikālā stāvoklī un stabila lietošanas laikā; * izturīga pret noplūdēm; un * atbilstoši marķēta, lai brīdinātu par bīstamiem atkritumiem, kas atrodas tvertnē.   Kad asiem priekšmetiem paredzētā atkritumu tvertne ir gandrīz pilna, Jums ir jāievēro vietējās vadlīnijas par pareizu utilizāciju. Jums varētu būt jāievēro valsts vai vietējie normatīvie akti attiecībā uz izlietoto šļirču iznīcināšanu.  Neizmetiet lietoto asiem priekšmetiem paredzēto atkritumu tvertni sadzīves atkritumos, ja vien to neatļauj vietējās vadlīnijas.  Nelietojiet atkārtoti jau izmantoto asiem priekšmetiem paredzēto atkritumu tvertni. | |