PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tyruko 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg natalizumaba.

Nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6) otopina za infuziju sadrži približno 2,6 mg po ml natalizumaba.

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti-α4-integrin antitijelo proizvedeno u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 2,3 mmol (ili 52 mg) natrija (za dodatne informacije vidjeti dio 4.4).
Jedna bočica sadrži 3,0 mg polisorbata 80 (E 433) (za dodatne informacije vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bezbojna, bistra do blago opalescentna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tyruko je indiciran kao imunomodulacijska monoterapija za visoko aktivnu relapsno-remitentnu multiplu sklerozu (RRMS) u sljedećih skupina odraslih bolesnika:

- bolesnici u kojih je bolest visoko aktivna usprkos potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem jednom terapijom koja mijenja tijek bolesti (engl. *disease modifying therapy*, DMT) (iznimke i podatke o razdobljima ispiranja lijeka iz organizma vidjeti u dijelovima 4.4 i 5.1)

ili

- bolesnici s teškim brzonapredujućim RRMS-om definiranim s 2 ili više onesposobljavajućih relapsa u jednoj godini i s 1 ili više lezija utvrđenih gadolinijem na magnetskoj rezonanciji (MR) mozga ili sa značajnim povećanjem opterećenja T2 lezijama u odnosu na prethodnu magnetsku rezonanciju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i neprekidno nadgledati specijalizirani liječnici s iskustvom u dijagnozi i liječenju neuroloških stanja, u ustanovama gdje postoji stalan pristup uređaju za snimanje magnetskom rezonancijom (MR).

Bolesnici liječeni ovim lijekom moraju dobiti karticu s upozorenjem za bolesnika i moraju biti upućeni u rizike liječenja (vidjeti također uputu o lijeku). Nakon 2 godine liječenja, bolesnike je potrebno ponovno uputiti u rizike liječenja, osobito u povećan rizik od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), te bolesnike i njihove njegovatelje treba uputiti na rane znakove i simptome PML-a.

Sredstva za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti kao i pristup uređaju za magnetsku rezonanciju moraju biti dostupni.

Neki su bolesnici možda prethodno primali imunosupresive (npr. mitoksantron, ciklofosfamid, azatioprin). Ti lijekovi mogu izazvati produljenu imunosupresiju, čak i nakon prestanka davanja lijeka. Stoga liječnik mora provjeriti da ti bolesnici nisu imunokompromitirani prije početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Tyruko 300 mg primjenjuje se u obliku intravenske infuzije svaka 4 tjedna.

Nastavak liječenja treba pažljivo razmotriti u bolesnika u kojih nije vidljivo poboljšanje nakon liječenja u trajanju od 6 mjeseci.

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti natalizumaba prikupljeni su iz dvogodišnjih kontroliranih dvostruko slijepih ispitivanja. Nakon 2 godine nastavak liječenja treba uzeti u obzir tek nakon procjene moguće koristi i rizika. Bolesnike je potrebno ponovno uputiti u čimbenike rizika za PML, kao što je trajanje liječenja, liječenje imunosupresivima prije primanja lijeka i prisutnost antitijela na John Cunningham virus (JCV) (vidjeti dio 4.4).

Ponovljena primjena

Djelotvornost ponovljene primjene lijeka nije ustanovljena (za sigurnost vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu u bolesnika starijih od 65 godina uslijed nedostatka podataka za ovu populaciju.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja koja bi provjerila učinke oštećenja funkcije bubrega ili jetre nisu provedena.

Na osnovi mehanizma eliminacije i rezultata populacijske farmakokinetike može se zaključiti da za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije neophodno prilagoditi dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost natalizumaba u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Ovaj lijek je za intravensku primjenu.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6), infuziju treba primijeniti u trajanju od približno 1 sata, a bolesnike treba pratiti tijekom infuzije i 1 sat nakon završetka infuzije s obzirom na pojavu znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti.

Nakon prvih 12 intravenskih doza potrebno je nastaviti nadzirati bolesnike tijekom infuzija. Ako bolesnici nisu imali nikakve reakcije na infuziju, vrijeme nadziranja nakon primjene doze može se smanjiti ili ukinuti, ovisno o kliničkoj prosudbi.

Bolesnike koji ponovno počinju s liječenjem natalizumabom nakon pauze u liječenju ≥ 6 mjeseci potrebno je nadzirati tijekom infuzije i tijekom 1 sata nakon završetka infuzije kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi reakcija preosjetljivosti na prvih 12 intravenskih infuzija nakon ponovnog započinjanja terapije.

Tyruko 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju se ne smije primijeniti kao bolus injekcija.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

Bolesnici s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike (uključujući bolesnike koji trenutno primaju terapiju imunosupresivima ili koji su imunokompromitirani zbog prethodnih terapija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)).

Kombinacija s drugim terapijama koje mijenjaju tijek bolesti.

Poznate aktivne zloćudne bolesti, izuzev bolesnika s karcinomom bazalnih stanica kože.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Primjena natalizumaba povezana je s povećanim rizikom od PML-a, oportunističke infekcije uzrokovane JC virusom, koja može biti smrtonosna ili može imati za posljedicu tešku onesposobljenost. Uslijed tog povećanog rizika od razvoja PML-a, koristi i rizici liječenja trebaju biti ponovno razmotreni za pojedinog bolesnika od strane liječnika specijalista i bolesnika; bolesnike se mora pratiti u redovitim intervalima tijekom liječenja i treba ih podučiti zajedno s njihovim njegovateljima o ranim znakovima i simptomima PML-a. JC virus također uzrokuje neuronopatiju granularnih stanica uzrokovanu JC virusom (engl. *JCV granule cell neuronopathy,* JCV GCN) koja je prijavljena u bolesnika liječenih natalizumabom. Simptomi neuronopatije granularnih stanica uzrokovane JC virusom su slični simptomima PML-a (tj. cerebelarnom sindromu).

Sljedeći rizični čimbenici povezani su s povećanim rizikom od PML-a:

- prisutnost anti-JCV antitijela
- trajanje liječenja, posebice dulje od 2 godine. Nakon 2 godine sve bolesnike treba ponovno informirati o riziku od PML-a kod primjene ovog lijeka.
- liječenje imunosupresivima prije primanja ovog lijeka.

Bolesnici koji su pozitivni na anti-JCV antitijela imaju povećan rizik od razvoja PML-a u usporedbi s bolesnicima koji su negativni na anti-JCV antitijela. U bolesnika koji imaju sva tri čimbenika rizika za PML (npr. koji su pozitivni na anti-JCV antitijela **i** primali su terapiju natalizumabom više od 2 godine **i** prethodno su primali terapiju imunosupresivima), rizik za PML je znatno viši.

U bolesnika liječenih natalizumabom koji su pozitivni na anti-JCV antitijela i koji nisu prethodno uzimali imunosupresive, razina odgovora (indeks) anti-JCV antitijela povezana je s razinom rizika od PML-a.

U bolesnika koji su pozitivni na anti-JCV antitijela pretpostavlja se da je produljeni interval doziranja (engl. *Extended Interval Dosing*, EID) natalizumaba (uz prosječni interval doziranja od otprilike 6 tjedana) povezan s nižim rizikom od PML-a u usporedbi s odobrenim doziranjem. Ako se primjenjuje produljeni interval doziranja, potreban je oprez jer djelotvornost produljenog intervala doziranja nije utvrđena te povezani omjer koristi i rizika trenutačno nije poznat (vidjeti dio 5.1 *Intravenska primjena svakih 6 tjedana*). Za dodatne informacije vidjeti Informacije za liječnike i smjernice za liječenje.

U bolesnika za koje se smatra da su pod visokim rizikom, ovo liječenje treba nastaviti samo ako su koristi veće od rizika. Za procjenu PML rizika u različitih podskupina bolesnika, vidjeti Informacije za liječnike i smjernice za liječenje.

Testiranje na anti-JCV antitijela

Testiranje seruma na anti-JCV antitijela daje dodatne potporne informacije za stratifikaciju rizika liječenja ovim lijekom. Preporučuje se testiranje na serumska anti-JCV antitijela prije početka terapije ili u bolesnika s nepoznatim statusom antitijela koji primaju lijek. Bolesnici negativni na anti-JCV antitijela još uvijek mogu biti u riziku od PML-a zbog razloga kao što su nova infekcija JCV-om, varirajući status antitijela ili lažno negativni rezultati testa. Preporučuje se ponovno testirati svakih 6 mjeseci bolesnike negativne na anti-JCV antitijela. Preporučuje se ponovno testirati svakih 6 mjeseci bolesnike s niskim indeksom koji prethodno nisu uzimali imunosupresive, nakon što prođu točku2 godine liječenja.

Test na anti-JCV antitijela (ELISA) ne smije se koristiti za dijagnosticiranje PML-a. Primjena plazmafereze / izmjene plazme (PLEX) ili intravenskog imunoglobulina (i.v.Ig) može utjecati na valjano tumačenje testiranja anti-JCV antitijela u serumu. Bolesnike se ne smije testirati na anti-JCV antitijela unutar 2 tjedna od provedbe plazmafereze zbog uklanjanja antitijela iz seruma ili unutar 6 mjeseci od primjene i.v.Ig (tj. 6 mjeseci = 5 poluvjekova imunoglobulina).

Testiranje na anti-JCV antitijela u serumu treba provesti putem uređaja za *in vitro* dijagnostiku (IVD) koji ima CE oznaku i predviđeno je za tu namjenu. Ako IVD uređaj s CE oznakom nije dostupan, testiranje na anti-JCV antitijela u serumu treba provesti putem drugog validiranog testa.

Za više informacija o testiranju na anti-JCV antitijela vidjeti Informacije za liječnike i smjernice za liječenje.

MR probir na PML

Prije početka liječenja ovim lijekom, mora biti dostupan nedavni (obično ne stariji od 3 mjeseca) potpuni nalaz MR snimanja kao referenca koji treba ponavljati barem jedanput godišnje. Treba uzeti u obzir češća MR snimanja (na primjer svakih 3 do 6 mjeseci) uz skraćeni protokol u bolesnika s visokim rizikom od PML-a. To uključuje:

- bolesnike koji imaju sva tri čimbenika rizika za PML (tj. pozitivni su na anti-JCV antitijela **i** primali su terapiju ovim lijekom dulje od 2 godine **i** prethodno su primali imunosupresivnu terapiju)

ili

- bolesnike s visokim indeksom anti-JCV antitijela koji su primali terapiju ovim lijekom dulje od 2 godine i bez prethodne imunosupresivne terapije u anamnezi.

Trenutni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak kada je vrijednost indeksa niska i znatno se povećava pri visokim vrijednostima indeksa u bolesnika koji se liječe natalizumabom dulje od 2 godine. Granične vrijednosti indeksa za nizak/visok rizik od PML-a ovise o specifičnom testu za anti-JCV antitijela koji je korišten (za dodatne informacije vidjeti Informacije za liječnike i mjernice za liječenje).

PML treba razmotriti kao diferencijalnu dijagnozu u svakog bolesnika s MS-om koji prima Tyruko i prezentira neurološke simptome i/ili nove moždane lezije na MR-u. Prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a na temelju MR-a i pozitivnog JCV DNA-a u cerebrospinalnoj tekućini.

Liječnici se upućuju na Informacije za liječnike i smjernice za liječenje za dodatne informacije o zbrinjavanju rizika od PML-a u bolesnika liječenih natalizumabom.

Ako se sumnja na PML ili JCV GCN, mora se prekinuti daljnje doziranje sve dok nije otklonjena sumnja na PML.

Liječnik specijalist treba procijeniti bolesnika kako bi utvrdio ukazuju li simptomi na neurološku disfunkciju te jesu li tipični za multiplu sklerozu ili možda ukazuju na PML ili JCV GCN. Ako postoji bilo kakva sumnja treba razmotriti dodatnu procjenu, uključujući MR, najbolje s kontrastom (koji treba usporediti s početnim MR-om prije liječenja), pregled cerebrospinalne tekućine na JC virusnu DNA i ponavljanje neuroloških testova, kao što je opisano u dijelovima Informacije za liječnike i smjernice za liječenje (vidjeti Smjernice za edukaciju). Nakon što je liječnik isključio PML i/ili JCV GCN (ako je to potrebno, ponovljenim kliničkim, slikovnim i/ili laboratorijskim pretragama u slučaju da ostaje klinička sumnja), primjena se može nastaviti.

Liječnik treba osobito obratiti pažnju na simptome koji navode na PML ili JCV GCN a koje bolesnik ne primjećuje (npr. kognitivni, psihijatrijski simptomi ili cerebelarni sindrom). Bolesnicima treba savjetovati da obavijeste svog partnera ili skrbnika o svom liječenju, jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

U bolesnika čiji nalazi nisu ukazivali na PML u vrijeme prekida, zabilježena je pojava PML-a nakon prekida primjene natalizumaba. Bolesnici i liječnici moraju nastaviti slijediti isti plan praćenja i obraćati pažnju na sve nove znakove ili simptome koji mogu ukazivati na PML tijekom približno 6 mjeseci nakon prekida primjene lijeka Tyruko.

Ako se u bolesnika javi PML, liječenje natalizumabom se mora trajno prekinuti.

Nakon obnavljanja imunološkog sustava u imunokompromitiranih bolesnika s PML-om primijećen je poboljšani ishod bolesti.

Na temelju retrospektivne analize bolesnika liječenih natalizumabom od njegova odobrenja, nije primijećena razlika u 2-godišnjem preživljenju nakon dijagnoze PML-a između bolesnika u kojih je primijenjen PLEX i onih u kojih nije. Za odgovore na druga pitanja u vezi s liječenjem PML-a vidjeti Informacije za liječnike i smjernice za liječenje.

<u>PML i IRIS (upalni sindrom imunološke rekonstitucije)</u>

IRIS se javlja u gotovo svih bolesnika liječenih natalizumabom s PML-om nakon ukidanja ili uklanjanja lijeka. Smatra se da je IRIS rezultat obnavljanja imunološke funkcije u bolesnika s PML-om, što može dovesti do ozbiljnih neuroloških komplikacija i može imati smrtni ishod. Treba poduzeti praćenje razvoja IRIS-a i odgovarajuće liječenje pridružene upale tijekom oporavka od PML-a (za dodatne informacije vidjeti Informacije za liječnike i smjernice za liječenje).

Infekcije uključujući druge oportunističke infekcije

Kod primjene natalizumaba zabilježene su i neke druge oportunističke infekcije, poglavito u bolesnika s Crohnovom bolešću koji su imunokompromitirani ili u kojih je postojao značajan komorbiditet, međutim, trenutno nije moguće isključiti povećan rizik od drugih oportunističkih infekcija tijekom primjene lijeka u bolesnika u kojih ne postoji komorbiditet. Oportunističke infekcije uočene su i u bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali natalizumab kao monoterapiju (vidjeti dio 4.8).

Ovo liječenje povećava rizik od razvoja encefalitisa i meningitisa uzrokovanih *herpes simplex* i *varicella zoster* virusima. Ozbiljni, po život opasni, a ponekad i slučajevi sa smrtnim ishodom prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika sa multiplom sklerozom koji su primali liječenje ovim lijekom (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave herpesni encefalitis ili meningitis, liječenje treba prekinuti i provesti odgovarajuće liječenje herpesnog encefalitisa ili meningitisa.

Akutna retinalna nekroza rijetka je fulminantna virusna infekcija mrežnice koju uzrokuje obitelj herpes virusa (npr. *varicella zoster*). Akutna retinalna nekroza je zapažena u bolesnika u kojih se primjenjuje natalizumab te može potencijalno izazvati sljepoću. Bolesnike sa simptomima na oku poput smanjene oštrine vida, crvenilom oka i bola u oku treba uputiti na pregled mrežnice radi utvrđivanja akutne retinalne nekroze. Nakon kliničke dijagnoze akutne retinalne nekroze potrebno je razmotriti prekid primjene ovog lijeka u tih bolesnika.

Liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da postoji mogućnost pojave drugih oportunističkih infekcija tijekom terapije te ih trebaju uključiti u diferencijalnu dijagnozu infekcija koje se javljaju u bolesnika koji primaju natalizumab. Ako postoji sumnja na oportunističku infekciju, primjenu treba prekinuti sve dok se daljnjim procjenama ne isključi mogućnost takvih infekcija.

Ako bolesnik koji prima ovaj lijek razvije oportunističku infekciju, primjenu lijeka mora se trajno prekinuti.

Smjernice za edukaciju

Svi kliničari koji namjeravaju propisati lijek moraju dobro poznavati Informacije za liječnike i smjernice za liječenje.

Liječnici moraju razgovarati s bolesnikom o koristima i rizicima terapije natalizumabom te im dati karticu s upozorenjem za bolesnika. Bolesnike treba upozoriti da u slučaju pojave infekcije trebaju reći svom liječniku da primaju ovaj lijek.

Liječnici trebaju savjetovati bolesnike o važnosti neprekinute primjene, posebice u početnim mjesecima liječenja (vidjeti Preosjetljivost).

Preosjetljivost

Kod primjene natalizumaba mogu nastupiti reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljne sistemske reakcije (vidjeti dio 4.8). Te reakcije uglavnom su se javljale tijekom infuzije ili do 1 sat nakon završetka infuzije. Rizik od preosjetljivosti je bio najveći kod početnih infuzija i u bolesnika ponovno izloženih liječenju nakon početne kratke izloženosti (jedna ili dvije infuzije) i produženog perioda (tri mjeseca ili više) bez liječenja. Međutim, kod svake primijenjene infuzije treba uzeti u obzir rizik od reakcija preosjetljivosti.

Bolesnike treba promatrati tijekom infuzije i 1 sat nakon infuzije (vidjeti dio 4.8). Sredstva za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti moraju biti dostupna.

Kod prvih znakova preosjetljivosti treba prekinuti primjenu ovog lijeka i započeti s odgovarajućom terapijom.

Bolesnici u kojih se pojavi reakcija preosjetljivosti moraju trajno prekinuti liječenje natalizumabom.

Istodobno liječenje imunosupresivima

Sigurnost i djelotvornost natalizumaba u kombinaciji s drugim imunosupresivima i antineoplasticima nisu u potpunosti ustanovljene. Istodobna primjena tih lijekova s ovim lijekom može povećati rizik od infekcija, uključujući oportunističke infekcije, te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

U kliničkim ispitivanjima faze 3 kod multiple skleroze s intravenskom infuzijom natalizumaba, istodobno liječenje relapsa kratkom terapijom kortikosteroidima nije bilo povezano s povećanom stopom infekcija. Kratkotrajno liječenje kortikosteroidima stoga se može primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekom.

Prethodno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim terapijama

Bolesnici koji su prije liječeni imunosupresivnim lijekovima pod povećanim su rizikom od pojave PML-a.

Podaci iz opservacijskog ispitivanja pokazali su da u skupini bolesnika koji su na natalizumab prelazili s fingolimoda, dimetilfumarata ili teriflunomida nema povećanog rizika od PML-a, u usporedbi sa skupinom bolesnika koji prelaze s interferona beta ili glatirameracetata.

Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenila sigurnost natalizumaba u bolesnika koji prelaze s terapija koje mijenjaju tijek bolesti osim interferona beta, glatirameracetata, fingolimoda, dimetilfumarata i teriflunomida. Nije poznato postoji li u bolesnika koji prelaze s drugih terapija na natalizumab povećani rizik od PML-a u usporedbi s onima koji prelaze s prethodno spomenutih terapija koje mijenjaju tijek bolesti; stoga te bolesnike treba češće nadzirati (tj. slično kao bolesnike koji na natalizumab prelaze s imunosupresivnih lijekova).

Pažnja je potrebna u bolesnika koji su prethodno primali imunosupresive jer treba proći dovoljno vremena da se ponovno uspostavi normalna imunološka funkcija. Liječnici moraju promotriti svakog bolesnika zasebno kako bi utvrdili je li stanje bolesnika imunokompromitirano prije početka liječenja (vidjeti dio 4.3).

Kada bolesnici prelaze s druge terapije koja mijenja tijek bolesti na ovaj lijek, mora se uzeti u obzir poluvijek i način djelovanja te druge terapije da se izbjegne aditivni imunološki učinak, a da se istodobno minimizira rizik od reaktivacije bolesti. Kako bi se osiguralo da su nestali imunološki učinci prethodne terapije (tj. citopenija), prije početka liječenja preporučuje se kontrola kompletne krvne slike (KKS, uključujući limfocite).

Bolesnici mogu izravno prijeći s interferona beta ili glatirameracetata na natalizumab uz uvjet da nema znakova značajnih abnormalnosti povezanih s liječenjem, poput neutropenije i limfopenije.

Kada bolesnici prelaze s dimetilfumarata, razdoblje ispiranja lijeka iz organizma treba biti dovoljno dugo da se broj limfocita oporavi prije nego što započne liječenje.

Nakon prekida liječenja fingolimodom, broj limfocita progresivno se vraća u normalan raspon unutar 1 do 2 mjeseca nakon prestanka terapije. Razdoblje ispiranja lijeka iz organizma treba biti dovoljno dugo da se broj limfocita oporavi prije nego što započne liječenje.

Teriflunomid se sporo eliminira iz plazme. Bez ubrzanog postupka uklanjanja, klirens teriflunomida iz plazme može trajati od nekoliko mjeseci do 2 godine. Preporučuje se ubrzani postupak eliminacije opisan u sažetku opisa svojstava lijeka za teriflunomid ili, u drugom slučaju, razdoblje ispiranja lijeka iz organizma ne smije biti kraće od 3,5 mjeseca. Kada bolesnici prelaze s teriflunomida na ovaj lijek, potreban je oprez zbog mogućih istodobnih imunoloških učinaka.

Alemtuzumab ima izrazito dugotrajne imunosupresivne učinke. Budući da stvarno trajanje tih učinaka nije poznato, ne preporučuje se započeti primjenu ovog lijeka poslije alemtuzumaba osim kad je za

pojedinog bolesnika jasno da su koristi veće od rizika.

Imunogeničnost

Egzacerbacije bolesti ili pojave vezane za infuziju mogu ukazati na razvoj antitijela na natalizumab. U tim slučajevima treba ispitati prisutnost antitijela te ako je test na antitijela i dalje pozitivan nakon barem 6 tjedana, liječenje treba prekinuti, jer su perzistirajuća antitijela povezana sa značajnim smanjenjem djelotvornosti natalizumaba i povećanom incidencijom reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Budući da bolesnici, koji su na početku bili kratko izloženi natalizumabu a nakon toga imali produženi period bez liječenja, imaju povećani rizik od razvoja antitijela na natalizumab i/ili preosjetljivosti uslijed ponovnog liječenja, mora se ispitati prisutnost antitijela, a ako je test i dalje pozitivan nakon barem 6 tjedana, bolesnik ne smije primiti daljnje liječenje natalizumabom (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje jetre

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su spontane prijave ozbiljnih nuspojava, povezanih s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.8). Ta oštećenja jetre se mogu pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, čak i nakon prve doze. U nekim slučajevima, reakcija se može ponovo pojaviti kod ponovljene primjene liječenja. Neki bolesnici, koji su u svojoj anamnezi imali odstupanja u nalazima jetrenih testova, doživjeli su egzacerbaciju odstupanja u nalazima testova jetre tijekom liječenja. Bolesnike je potrebno odgovarajuće pratiti kako bi se otkrili znakovi oštećenja jetrene funkcije te ih uputiti da se obrate svom liječniku u slučaju da se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na oštećenje jetre, kao što su žutica i povraćanje. U slučajevima značajnog oštećenja jetre potrebno je prekinuti primjenu ovog lijeka.

Trombocitopenija

Kod primjene natalizumaba prijavljena je trombocitopenija, uključujući imunu trombocitopeničnu purpuru (ITP). Kasno dijagnosticiranje i liječenje trombocitopenije može dovesti do ozbiljnih posljedica koje mogu ugroziti život. Bolesnike je potrebno upozoriti da se odmah jave liječniku ako primjete bilo kakve znakove neuobičajenog ili produljenog krvarenja, petehije ili spontano stvaranje modrica. Ako se utvrdi postojanje trombocitopenije, potrebno je razmotriti prekid primjene natalizumaba.

Prekid terapije

Ako se donese odluka o prekidu liječenja natalizumabom, liječnik treba biti svjestan toga da natalizumab ostaje u krvi i ispoljava farmakodinamički učinak (npr. povećan broj limfocita) tijekom približno 12 tjedana nakon zadnje doze. Započinjanje druge terapije u ovom razdoblju će stoga dovesti do istodobne izloženosti natalizumabu. Primjena lijekova poput interferona i glatirameracetata tijekom razdoblja nakon prestanka primjene natalizumaba nije predstavljala rizik za sigurnost liječenja tijekom kliničkih ispitivanja. Podaci o istodobnoj izloženosti imunosupresivima u bolesnika s multiplom sklerozom nisu dostupni. Primjena ovih lijekova netom nakon prestanka primjene natalizumaba može dovesti do dodatne imunosupresije. To treba pažljivo razmotriti za svakog bolesnika ponaosob te ostaviti neko razdoblje da se natalizumab ukloni iz organizma. Kratkotrajna primjena steroida za liječenje relapsa nije dovela do povećanja infekcija tijekom kliničkih ispitivanja.

Sadržaj natrija

Prije razrjeđivanja ovaj lijek sadrži 52 mg natrija po bočici lijeka, što odgovara 2,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Sadržaj polisorbata

Ovaj lijek sadrži 3,0 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj bočici, što odgovara 3,0 mg/15 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Natalizumab je kontraindiciran u kombinaciji s drugim terapijama koje mijenjaju tijek bolesti (vidjeti dio 4.3).

Imunizacije

U randomiziranom, otvorenom ispitivanju u 60 bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom nije opažena značajna razlika između humoralne imunološke reakcije na tetanusni toksoid (*recall* antigen) i tek malo sporije i smanjene humoralne imunološke reakcije na neoantigen (hemocijanin iz morskih puževa) u bolesnika koji su liječeni natalizumabom tijekom 6 mjeseci u usporedbi s neliječenom kontrolnom skupinom. Živa cjepiva nisu ispitivana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ako žena zatrudni tijekom primanja ovog lijeka potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka. Prilikom procjene omjera koristi i rizika primjene ovog lijeka tijekom trudnoće treba u obzir uzeti kliničko stanje bolesnice i mogući povratak aktivnosti bolesti nakon prekida primjene lijeka.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz kliničkih ispitivanja, registra za prospektivno praćenje trudnoća, slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i dostupne literature ne ukazuju da izloženost natalizumabu ima učinak na ishod trudnoće.

Završen registar za prospektivno praćenje trudnoća s natalizumabom sadržavao je 355 trudnoća s dostupnim ishodima. Bilo je 316 živorođene djece, od kojih je za 29 prijavljeno da imaju prirođene mane. Šesnaest od tih 29 klasificirano je kao teške prirođene mane. Ta stopa mana odgovara stopi mana prijavljenih u drugim registrima trudnoća koji uključuju bolesnice s multiplom sklerozom. Nema dokaza o određenom obrascu prirođenih mana pri primjeni natalizumaba.

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja terapije natalizumabom u trudnica.

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su trombocitopenija i anemija u dojenčadi koju su rodile žene izložene natalizumabu tijekom trudnoće. Preporučuje se praćenje broja trombocita, vrijednosti hemoglobina i hematokrita u novorođenčadi koju su rodile žene izložene natalizumabu tijekom trudnoće.

Ovaj lijek se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako za to postoji jasna potreba. Ako žena zatrudni tijekom terapije natalizumabom, treba razmotriti prekid primjene natalizumaba.

Dojenje

Natalizumab se izlučuje u majčino mlijeko. Učinak natalizumaba na novorođenčad/dojenčad je nepoznat. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja natalizumabom.

Plodnost

Primijećeno je smanjenje plodnosti ženki zamorca u jednom ispitivanju kod primjene doza koje su prekoračivale dozu primijenjenu u ljudi; natalizumab nije imao utjecaja na mušku plodnost. Mogućnost da bi natalizumab utjecao na plodnost u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze nije vjerojatna.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tyruko ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene natalizumaba može se pojaviti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

U placebom kontroliranim ispitivanjima u 1617 bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali natalizumab do 2 godine (1135 bolesnika je primalo placebo), u 5,8% bolesnika koji su primali natalizumab (placebo skupina: 4,8%) došlo je do nuspojava koje su uzrokovale prekid liječenja. Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja 43,5% bolesnika koji su primali natalizumab prijavilo je nuspojave (placebo skupina: 39,6%).

U kliničkim ispitivanjima u 6786 bolesnika koji su primali natalizumab (intravenska infuzija i supkutana injekcija) najčešće nuspojave povezane s primjenom natalizumaba bile su: glavobolja (32%), nazofaringitis (27%), umor (23%), infekcija mokraćnog sustava (16%), mučnina (15%), artralgija (14%) i omaglica (11%).

Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 u nastavku prikazane su nuspojave koje proizlaze iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet i spontanih prijava.
Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene pod sljedećim učestalostima: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U sklopu svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

MedDRA - klasifikacije organskih sustava	Učestalost nuspojava				
	Vrlo često	*Često*	*Manje često*	*Rijetko*	*Nepoznato*
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis Infekcija mokraćnog sustava	Herpes infekcija	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	Oftalmološki herpes	Herpetički meningoencefalitis Neuropatija granularnih stanica uzrokovana JC virusom Nekrotizirajuća herpetična retinopatija
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija	Trombocitopenija Imuna trombocitopenična purpura (ITP) Eozinofilija	Hemolitička anemija Nukleirane crvene stanice	

MedDRA - klasifikacije organskih sustava	Učestalost nuspojava				
	Vrlo često	*Često*	*Manje često*	*Rijetko*	*Nepoznato*
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost	Anafilaktička reakcija Upalni sindrom imunološke rekonstitucije		
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja				
Krvožilni poremećaji		Navale crvenila			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Dispneja			
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje			
Poremećaji jetre i žuči				Hiperbilirubinemija	Ozljeda jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus Osip Urtikarija		Angioedem	
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Pireksija Zimica Reakcija na mjestu infuzije Reakcija na mjestu injekcije	Edem lica		
Pretrage		Povišeni jetreni enzimi Prisutna antitijela specifična za lijek			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcija povezana s infuzijom				

Opis odabranih nuspojava

*Reakcije povezane s infuzijom (*engl. *Infusion-related reactions, IRR)*

U dvogodišnjim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s multiplom sklerozom, pojava povezana s infuzijom određena je kao nuspojava koja se javlja tijekom infuzije ili do 1 sat po završetku infuzije. Ove nuspojave javile su se u 23,1% bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali natalizumab (placebo skupina: 18,7%). Pojave koje su češće zabilježene kod uzimanja natalizumaba nego placeba uključuju omaglicu, mučninu, urtikariju i tresavicu.

Reakcije preosjetljivosti

U dvogodišnjim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s multiplom sklerozom reakcije preosjetljivosti javile su se u do 4% bolesnika. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije javile su se u manje od 1% bolesnika koji su primali natalizumab. Reakcije preosjetljivosti uglavnom su se javile tijekom infuzije ili tijekom prvog sata po završetku infuzije (vidjeti dio 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti povezane s jednim ili više sljedećih simptoma:

hipotenzija, hipertenzija, bol u prsištu, nelagoda u prsištu, dispneja, angioedem kao dodatnim simptomima uz uobičajene, kao što su osip i urtikarija.

Imunogeničnost

Tijekom liječenja natalizumabom mogu se razviti antitijela na natalizumab. Perzistirajuća antitijela dovedena su u svezu sa značajnim smanjenjem djelotvornosti natalizumaba i povećanom incidencijom reakcija preosjetljivosti. Perzistirajuća antitijela također dovode do reakcija vezanih za infuziju, kao što su tresavica, mučnina, povraćanje i navale crvenila (vidjeti dio 4.4).

Ako se nakon otprilike 6 mjeseci liječenja posumnja na perzistirajuća antitijela na osnovi smanjene djelotvornosti ili pojave reakcija vezanih za infuziju, antitijela se mogu otkriti i potvrditi daljnjim testiranjem 6 tjedana nakon prvog pozitivnog testa. Budući da u bolesnika s perzistirajućim antitijelima djelotvornost lijeka može biti smanjena, dok incidencija reakcija preosjetljivosti ili reakcija vezanih uz infuziju može biti povećana, liječenje treba prekinuti u bolesnika koji su razvili perzistirajuća antitijela.

Infekcije, uključujući PML i oportunističke infekcije

U sklopu dvogodišnjih kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika s multiplom sklerozom, stopa infekcija bila je oko 1,5 po bolesniku godišnje, u bolesnika koji su primali natalizumab kao i u onih koji su primali placebo. Priroda infekcija bila je slična u bolesnika koji su primali natalizumab odnosno placebo. U sklopu kliničkih ispitivanja multiple skleroze zabilježen je slučaj dijareje uzrokovane protozoom roda *Cryptosporidium*. U drugim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su slučajevi dodatnih oportunističkih infekcija, od kojih su neke bile smrtonosne. Većina bolesnika nije prekidala liječenje natalizumabom tijekom infekcija i oporavak je uslijedio nakon odgovarajućeg liječenja.

U kliničkim ispitivanjima, herpes infekcije (*varicella zoster* virus, *herpes simplex* virus) su se pojavljivale neznatno učestalije u bolesnika koji su primali natalizumab u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih ozbiljnih, opasnih po život i ponekad smrtonosnih slučajeva encefalitisa i meningitisa uzrokovanih *herpes simplex* ili *varicella zoster* virusima u bolesnika sa multiplom sklerozom koji su primali natalizumab. Liječenje natalizumabom prije pojave te bolesti trajalo je nekoliko mjeseci do nekoliko godina (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi akutne retinalne nekroze u bolesnika koji su primali natalizumab. Neki slučajevi zabilježeni su u bolesnika s herpes infekcijama središnjeg živčanog sustava (SŽS) (npr. herpesnim meningitisom i encefalitisom). Ozbiljni slučajevi akutne retinalne nekroze koji su zahvatili jedno ili oba oka doveli su do sljepoće u nekih bolesnika. Liječenje zabilježeno u tim slučajevima uključivalo je antivirusnu terapiju, a u nekim slučajevima operaciju (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi PML-a prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima, opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet i pasivnom praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. PML obično dovodi do teške onesposobljenosti ili smrti (vidjeti dio 4.4). Slučajevi JCV GCN-a su također prijavljeni tijekom primjene natalizumaba nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi JCV GCN-a su slični PML-u.

Oštećenje jetre

Spontani slučajevi ozbiljnih oštećenja jetre, povišenih jetrenih enzima te hiperbilirubinemije bili su prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Anemija i hemolitička anemija

U bolesnika koji su liječeni natalizumabom u opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su rijetki, ozbiljni slučajevi anemije i hemolitičke anemije.

Utjecaji na laboratorijske testove

U 2-godišnjem kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s multiplom sklerozom liječenje natalizumabom bilo je povezano s povećanjem broja limfocita, monocita, eozinofila, bazofila i crvenih krvnih stanica s jezgrom. Povećanje neutrofila nije primijećeno. Povećanje broja limfocita, monocita, eozinofila i bazofila kretalo se u rasponu od 35% do 140% za pojedine vrste stanica, ali je srednji broj stanica ostao u normalnim okvirima pri intravenskoj primjeni. Tijekom liječenja intravenskim oblikom natalizumaba primijećena su mala smanjenja hemoglobina (srednje smanjenje 0,6 g/dl), hematokrita (srednje smanjenje 2%) i broja crvenih krvnih stanica (srednje smanjenje 0,1 x 10^6/l). Sve promjene hematoloških varijabli vratile su se na vrijednosti prije liječenja, uglavnom unutar 16 tjedana nakon primjene zadnje doze natalizumaba i nisu bile povezane s kliničkim simptomima. Nakon stavljanja lijeka u promet, također su zabilježene pojave eozinofilije (broj eozinofila > 1500/mm^3) bez kliničkih simptoma. U takvim slučajevima kada je terapija prekinuta povišene razine eozinofila vratile su se na normalne vrijednosti.

Trombocitopenija

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena učestalost trombocitopenije i imune trombocitopenične purpure (ITP) bila je manje često.

Pedijatrijska populacija

Ozbiljni štetni događaji procijenjeni su u 621 pedijatrijskog bolesnika s multiplom sklerozom uključenog u metaanalizu (vidjeti također dio 5.1). Uzimajući u obzir ograničenja tih podataka, u ovoj populaciji bolesnika nisu ustanovljeni novi sigurnosni signali. U metaanalizi je zabilježen 1 slučaj herpesnog meningitisa. Metaanaliza nije pokazala slučajeve PML-a, međutim, tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi PML-a u pedijatrijskih bolesnika liječenih natalizumabom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Sigurnost doza većih od 300 mg nije adekvatno procijenjena. Nije utvrđena maksimalna količina natalizumaba koja se može sigurno primijeniti.

Nije poznat antidot za predoziranje natalizumabom. Liječenje se sastoji od prekida primjene lijeka i suportivne terapije po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, monoklonska antitijela, ATK oznaka: L04AG03

Tyruko je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Farmakodinamički učinci

Natalizumab selektivno inhibira adhezijske molekule vezanjem za α4-podjedinicu ljudskih integrina, koja je izrazito prisutna na površini svih leukocita osim neutrofila. Natalizumab se specifično veže za integrin α4β1 te time sprječava njegovu interakciju s receptorom, vaskularnom staničnom adhezijskom molekulom-1 (engl. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) i ligandima osteopontinom i veznim segmentom-1 (engl. *connecting segment-1*, CS-1) koji predstavlja alternativno izrezanu domenu fibronektina. Natalizumab sprječava interakciju integrina α4β7 s mukoznom adresinskom staničnom adhezijskom molekulom-1 (engl. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1,* MadCAM-1). Prekid ovih molekulskih interakcija sprječava prijelaz mononuklearnih leukocita preko endotela u upaljeno tkivo parenhima. Daljnji mogući mehanizam djelovanja natalizumaba je sprječavanje upalnih reakcija u oboljelom tkivu inhibicijom interakcije između leukocita koji eksprimiraju α4 i njihovih liganada u izvanstaničnom matriksu i na stanicama parenhima. Natalizumab time može potisnuti upalni proces na oboljelom mjestu i inhibirati daljnji prodor imunih stanica u upaljena tkiva.

Smatra se da lezije kod multiple skleroze nastaju kada aktivirani T-limfociti prijeđu krvnomoždanu barijeru. Prijelaz leukocita preko krvnomoždane barijere uključuje interakciju između adhezijskih molekula na upalnim stanicama i endotelnim stanicama stijenke krvnih žila. Interakcija između α4β1 i njegovih meta važan je dio patološke upale u mozgu i prekidom ovih interakcija dolazi do smanjenja upale. U normalnim okolnostima VCAM-1 nije eksprimiran u parenhimu mozga. Međutim, u prisutnosti protuupalnih citokina, dolazi do ekspresije VCAM-1 na endotelnim stanicama, a možda i na glija stanicama blizu mjesta upale. Za pojavu upale središnjeg živčanog sustava u multiploj sklerozi odgovorna je interakcija α4β1 s VCAM-1, CS-1 i osteopontinom koja dovodi do snažne adhezije i prodora leukocita u parenhim mozga te može pokrenuti upalni proces u tkivu središnjeg živčanog sustava. Prekid molekulskih interakcija α4β1 s njegovim metama smanjuje upalnu aktivnost prisutnu u mozgu kod multiple skleroze i inhibira daljnji prodor imunih stanica u upaljeno tkivo, čime smanjuje nastanak i povećanje lezija u multiploj sklerozi.

Klinička djelotvornost

Kliničko ispitivanje AFFIRM

Djelotvornost monoterapije ocijenjena je jednim randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjem u trajanju od dvije godine (ispitivanje AFFIRM) u bolesnika s RRMS-om koji su doživjeli barem 1 klinički relaps u godini prije pristupanja ispitivanju te koji su prema Kurtzkeovoj proširenoj ljestvici za procjenu nesposobnosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) ocijenjeni s bodovima između 0 i 5 . Medijan dobi bio je 37 godina, a medijan trajanja liječenja 5 godina. Bolesnici su nasumično raspodijeljeni u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala natalizumab od 300 mg (n = 627) i skupinu koja je primala placebo (n = 315) svaka 4 tjedna do ukupno 30 infuzija.
Neurološka ispitivanja provedena su svakih 12 tjedana te kod sumnje na relaps. Magnetske rezonancije za T1 lezije utvrđene gadolinijem (Gd) i za T2 hiperintenzivne lezije napravljene su jedanput godišnje.

Značajke i rezultati ispitivanja prikazani su u Tablici 2 u nastavku.

Tablica 2. Ispitivanje AFFIRM: osnovne značajke i rezultati

Ustroj	Monoterapija; randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano paralelnom placebo skupinom u trajanju od 120 tjedana
Ispitanici	Relapsno-remitentna multipla skleroza (prema McDonaldovim kriterijima)
Liječenje	Placebo/natalizumab 300 mg i.v. svaka 4 tjedna
Ishod nakon prve godine	Stopa relapsa
Ishod nakon dvije godine	Progresija EDSS-a
Sekundarni ishodi ispitivanja	Varijable dobivene na osnovi stope relapsa / varijable dobivene na osnovi magnetske rezonancije

Tablica 2. Ispitivanje AFFIRM: osnovne značajke i rezultati		
Skupine ispitanika	Placebo	Natalizumab
Randomizacija	315	627
Broj ispitanika na kraju prve godine	296	609
Broj ispitanika na kraju druge godine	285	589
Medijan dobi (raspon)	37 (19 – 50)	36 (18 – 50)
Medijan trajanja MS u godinama (raspon)	6,0 (0 – 33)	5,0 (0 – 34)
Medijan vremena od postavljanja dijagnoze u godinama (raspon)	2,0 (0 – 23)	2,0 (0 – 24)
Medijan broja relapsa u prethodnih 12 mjeseci (raspon)	1,0 (0 – 5)	1,0 (0 – 12)
Medijan (raspon) EDSS bodova na početku	2 (0 – 6,0)	2 (0 – 6,0)
REZULTATI		
Godišnja stopa relapsa		
Nakon jedne godine (primarni ishod)	0,805	0,261
Nakon dvije godine	0,733	0,235
Jedna godina	Omjer stope relapsa 0,33 $CI_{95\%}$ 0,26; 0,41	
Dvije godine	Omjer stope relapsa 0,32 $CI_{95\%}$ 0,26; 0,40	
Bez relapsa		
Nakon jedne godine	53%	76%
Nakon dvije godine	41%	67%
Onesposobljenost		
Udio progresije bolesti[1] (potvrđeno nakon 12 tjedana; primarni ishod)	29%	17%
	Omjer hazarda 0,58, $CI_{95\%}$ 0,43 ; 0,73, p < 0,001	
Udio progresije bolesti[1] (potvrđeno nakon 24 tjedna; primarni ishod)	23%	11%
	Omjer hazarda 0,46, $CI_{95\%}$ 0,33 ; 0,64, p < 0,001	
Magnetska rezonancija (0 – 2 godine)		
Medijan % promjene volumena T2 hiperintenzivnih lezija	+8,8%	-9,4% (p < 0,001)
Srednja vrijednost broja novih ili novorastućih T2 hiperintenzivnih lezija	11,0	1,9 (p < 0,001)
Srednja vrijednost broja T1 hipointenzivnih lezija	4,6	1,1 (p < 0,001)
Srednja vrijednost broja lezija utvrđenih gadolinijem	1,2	0,1 (p < 0,001)

[1] Progresija onesposobljenosti određena je kao povećanje za najmanje 1,0 EDSS bod u odnosu na početne EDSS bodove > = 1,0 u trajanju barem 12 ili 24 tjedna ili kao povećanje za najmanje 1,5 EDSS bod u odnosu na početne EDSS bodove = 0 u trajanju barem 12 ili 24 tjedna.

U podskupini bolesnika u kojih je postojala indikacija za liječenje brzonapredujućeg RRMS-a (bolesnici s dva ili više relapsa i jednom ili više lezija utvrđenih gadolinijem) godišnja stopa relapsa iznosila je 0,282 za skupinu koja je primala natalizumab (n = 148) i 1,455 za skupinu koja je primala placebo (n = 61) (p < 0,001). Omjer hazarda od progresije onesposobljenosti bio je 0,36 (95% CI : 0,17; 0,76) p = 0,008. Ovi rezultati dobiveni su na osnovi *post hoc* analize te ih treba oprezno protumačiti. Podaci o težini relapsa prije uključenja bolesnika u ispitivanje nisu dostupni.

Program opservacije lijeka natalizumab (IMA-06-02)

Program opservacije natalizumaba (IMA-06-02) bilo je multicentrično ispitivanje s jednom skupinom započeto 2007. godine kako bi se procijenili ishodi sigurnosti i učinkovitosti liječenja bolesnika s

MS-om natalizumabom u stvarnoj kliničkoj praksi, s praćenjem bolesnika do približno 15 godina. Tim su ispitivanjem prikupljeni podaci za 6319 bolesnika iz 17 zemalja, uključujući podatke za 1145 bolesnika izloženih lijeku do 10 godina i 102 bolesnika izložena lijeku do 15 godina.

Rezultati analize sigurnosti primjene bili su sveukupno u skladu s poznatim sigurnosnim profilom natalizumaba. U bolesnika se pokazalo da se godišnja stopa relapsa kakva je bila prije liječenja smanjuje bez obzira na broj prethodnih relapsa, početni EDSS rezultat, prethodnu primjenu imunosupresiva ili broj terapija koje mijenjaju tijek bolesti primijenjenih prije uvođenja natalizumaba. U ukupnoj populaciji, tijekom 15-godišnjeg praćenja, godišnja stopa relapsa iznosila je 0,17 (95% CI: 0,17; 0,18). Srednja vrijednost EDSS bodova bila je slična od početka ispitivanja (3,5; SD = 1,61) do 15. godine (3,4; SD = 1,97) u bolesnika liječenih natalizumabom.

Ukupno je 5635 bolesnika prije uvođenja natalizumaba primalo druge terapije koje mijenjaju tijek bolesti. U bolesnika koji su prešli s interferona beta, glatirameracetata ili fingolimoda ishodi učinkovitosti bili su slični onima u ukupnoj populaciji bolesnika liječenih natalizumabom.

Pedijatrijska populacija

Provedena je metaanaliza na podacima nakon stavljanja lijeka u promet za 621 pedijatrijskog bolesnika s multiplom sklerozom liječenog natalizumabom (medijan dobi 17 godina, raspon dobi 7 do 18 godina, 91% u dobi ≥ 14 godina). U toj analizi, ograničena podskupina bolesnika s podacima dostupnim prije liječenja (158 od 621 bolesnika) pokazala je smanjenje godišnje stope relapsa od 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) prije liječenja do 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Produljeni interval doziranja

Tijekom unaprijed određene, retrospektivne analize američkih bolesnika pozitivnih na anti-JCV antitijelo koji intravenski primaju natalizumab, rizik od PML-a usporedio se između bolesnika liječenih prema odobrenom intervalu doziranja i bolesnika liječenih prema produljenom intervalu doziranja kako je utvrđeno tijekom zadnjih 18 mjeseci izloženosti (EID, prosječni interval doziranja od otprilike 6 tjedana). Većina (85 %) bolesnika liječenih prema EID-u primalo je odobrene doze ≥ 1 godine prije prelaska na EID. Analiza je pokazala manji rizik od PML-a u bolesnika liječenih prema EID-u (omjer hazarda = 0,06, 95% CI omjera hazarda = 0,01 do 0,22).

Djelotvornost je modelirana za bolesnike koji nakon ≥ 1 godine odobrenog intravenskog doziranja ovog lijeka prelaze na dulje intervale doziranja, i u kojih u godinu prije prelaska nije došlo do relapsa. Trenutačno farmakokinetičko/farmakodinamičko statističko modeliranje i simulacije pokazuju da među bolesnicima koji prelaze na dulje intervale doziranja rizik od aktivnosti multiple skleroze može biti veći u onih koji prelaze na interval doziranja ≥ 7 tjedana. Prospektivna klinička ispitivanja koja bi validirala ove podatke nisu završena.

Djelotvornost natalizumaba primjenjivanog prema EID-u nije ustanovljena, stoga omjer koristi i rizika EID-a nije poznat (vidjeti „*Intravenska primjena svakih 6 tjedana*").

Intravenska primjena svakih 6 tjedana

Djelotvornost i sigurnost procijenjene su u prospektivnom, randomiziranom, intervencijskom, kontroliranom, otvorenom, za ocjenitelja slijepom, međunarodnom ispitivanju faze 3 (NOVA, 101MS329). U ispitivanje su bili uključeni ispitanici s relapsno-remitentnim MS-om prema McDonaldovim kriterijima iz 2017. godine, koji su intravenski primali natalizumab svakih 6 tjedana. Ispitivanje je osmišljeno kako bi se procijenila razlika u djelotvornosti između režima doziranja svaka 4 tjedna i svakih 6 tjedana.

U ispitivanje je randomizirano 499 ispitanika u dobi između 18 i 60 godina, s EDSS bodovima ≤ 5,5 na probiru, koji su najmanje 1 godinu liječeni i.v. natalizumabom svaka 4 tjedna i bili su klinički stabilni (bez relapsa u posljednjih 12 mjeseci, bez T1 lezija utvrđenih gadolinijem (Gd) na probiru). U ispitivanju, ispitanici koji su nakon najmanje 1 godine liječenja i.v. natalizumabom svaka 4 tjedna

prebačeni na primjenu doze svakih 6 tjedana, procijenjeni su u odnosu na ispitanike koji su nastavili i.v. liječenje prema režimu svaka 4 tjedna.

Terapijske podskupine s doziranjem svaka 4 tjedna i svakih 6 tjedana imale su slične početne demografske značajke s obzirom na dob, spol, trajanje izloženosti natalizumabu, državu, tjelesnu težinu, anti-JCV status i broj relapsa u godini prije primjene prve doze, broj relapsa tijekom liječenja natalizumabom, broj prethodnih terapija koje mijenjaju tijek bolesti i tipu takve terapije.

Tablica 3. Ispitivanje NOVA: glavne značajke i rezultati

Ustroj	Monoterapija; prospektivno, randomizirano, intervencijsko, kontrolirano, otvoreno, za ocjenitelja slijepo, međunarodno ispitivanje faze 3	
Ispitanici	RRMS (McDonaldovi kriteriji)	
Primjena lijeka (1. dio)	natalizumab svaka 4 tjedna 300 mg i.v.	natalizumab svakih 6 tjedana 300 mg i.v.
Randomizirani	248	251
REZULTATI		
mITT[a] populacija u 1. dijelu u 72. tjednu	242	247
Nove / novorastuće (N/NR) T2 lezije od početka do 72. tjedna Ispitanici u kojih je broj lezija = 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%)
nedostaje	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Prilagođena srednja vrijednost broja N/NR T2 hiperintenzivnih lezija (primarna mjera ishoda)* 95% CI[b,c]	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0.0755	
Udio ispitanika u kojih su se razvile N/NR T2 lezije	4,1%	4,3%
Udio ispitanika u kojih su se razvile T1 hipointenzivne lezije	0,8%	1,2%
Udio ispitanika u kojih su se razvile lezije utvrđene gadolinijem	0,4%	0,4%
Prilagođena godišnja stopa relapsa	0,00010	0,00013
Udio ispitanika bez relapsa**	97,6%	96,9%
Udio ispitanika bez pogoršanja potvrđenog EDSS bodovima nakon 24. tjedna	92%	90%

[a] mITT populacija, koja obuhvaća sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje 1 dozu lijeka prema ispitivanom režimu (kraća ili dulja primjena natalizumaba) i poslije početka ispitivanja imali najmanje 1 rezultat na sljedećim kliničkim procjenama djelotvornosti: procjene djelotvornosti provedene MR snimanjem, broj relapsa, EDSS, test fine motorike gornjih ekstremiteta (engl. *Nine-Hole Peg Test,* 9-HPT) , test brzine hodanja (engl. *Timed 25-foot Walk*, T25FW), test analogije simbola i brojeva (engl. *Symbol Digit Modalities Test*, SDMT), upitnik o zadovoljstvu liječenjem (engl. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*, TSQM), klinički opći dojam (engl. *Clinical Global Impression*, CGI).

[b] Procijenjeno pomoću negativne binomijalne regresije s liječenjem kao klasifikacijom i početnom tjelesnom težinom (≤ 80 kg naspram > 80 kg), trajanjem izloženosti natalizumabu na početku (≤ 3 naspram > 3 godine) i zemljopisnom regijom (Sjeverna Amerika, UK, Europa i Izrael te Australija) kao kovarijatama.

[c] Opažene lezije uključene su u analizu bez obzira na interkurentne događaje, a vrijednosti koje nedostaju zbog izostanka djelotvornosti ili sigurnosti (6 ispitanika prebačeno je na doziranje svaka 4 tjedna, a po 1 ispitanik prekinuo je liječenje svakih 6 tjedana odnosno svaka 4 tjedna) imputirane su prema najgorem slučaju u ispitanika koji su primali liječenje u istoj terapijskoj skupini na isti dan posjeta ili na drugi način višestrukim imputiranjem.

* Razlika u broju N/NR lezija opažena između dviju terapijskih skupina nastala je zbog velikog broja lezija utvrđenih u dva ispitanika u skupini koja je primala lijek svakih 6 tjedana – u jednog ispitanika lezije su se pojavile tri mjeseca nakon prestanka liječenja, a u drugog je ispitanika dijagnosticiran asimptomatski PML u 72. tjednu.

** Relapsi – klinički relapsi definirani su kao novi ili rekurentni neurološki simptomi koji nisu povezani s vrućicom ili infekcijom, a trajali su najmanje 24 sata.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon ponovljene intravenske primjene natalizumaba u dozi od 300 mg u bolesnika s multiplom sklerozom, srednja vrijednost najveće opažene koncentracije u serumu iznosila je 110 ± 52 µg/ml. Srednja vrijednost prosječne najniže koncentracije natalizumaba u stanju dinamičke ravnoteže u razdoblju doziranja s režimom primjene od svaka 4 tjedna bila je u rasponu od 23 µg/ml do 29 µg/ml. U bilo kojem trenutku određivanja, srednja vrijednost najniže koncentracije izmjerene uz režim doziranja svakih 6 tjedana bila je približno 60 do 70% niža od one uz režim doziranja svaka 4 tjedna. Predviđeno vrijeme potrebno za uspostavljanje stanja dinamičke ravnoteže bilo je oko 24 tjedna. Analiza populacijske farmakokinetike provedena je za 12 ispitivanja i obuhvatila je 1781 ispitanika koji je primao doze u rasponu od 1 do 6 mg/kg te fiksne doze od 150/300 mg.

Distribucija

Medijan volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 5,96 l (5,59 – 6,38 l, 95-postotni interval pouzdanosti).

Eliminacija

Procjena medijana populacije za linearni klirens bila je 6,08 ml/h (5,75 – 6,33 ml/h, 95-postotni interval pouzdanosti), a procijenjeni medijan poluvijeka bio je 28,2 dana. Devedeset peti percentil intervala terminalnog poluvijeka je od 11,6 do 46,2 dana.

Populacijskom analizom 1781 bolesnika ispitan je utjecaj odabranih kovarijati poput tjelesne težine, dobi, spola, te prisutnosti anti-natalizumab antitijela i formulacije na farmakokinetiku. Utvrđeno je da samo tjelesna težina, prisutnost anti-natalizumab antitijela i formulacija koja se koristila u ispitivanjima faze 2 utječu na uklanjanje natalizumaba. Klirens natalizumaba povećavao se s tjelesnom težinom manje nego linearno, na način da je promjena tjelesne težine za +/– 43% dovela do promjene klirensa za samo -33% do 30%. Prisutnost perzistirajućih anti-natalizumab antitijela povećala je klirens natalizumaba oko 2,45 puta, što je u skladu sa smanjenim koncentracijama natalizumaba u serumu primijećenim u bolesnika s trajno prisutnim antitijelima.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika natalizumaba u pedijatrijskih bolesnika s multiplom sklerozom nije ustanovljena.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika natalizumaba u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom nije ispitana.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika natalizumaba u bolesnika s jetrenom insuficijencijom nije ispitana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U skladu s farmakološkim djelovanjem natalizumaba, u ispitivanjima *in vivo* primijećeno je promijenjeno kretanje limfocita kako se povećavao broj bijelih krvnih stanica i kako se povećavala težina slezene. Te promjene su reverzibilne i nemaju nikakve štetne toksikološke posljedice.

U ispitivanjima na miševima primjena natalizumaba nije dovela do povećanja i metastaziranja tumorskih stanica melanoma i limfoblastičke leukemije.

Klastogeni ili mutageni učinci natalizumaba nisu primijećeni u Amesovom testu ili testovima ljudskih kromosomskih aberacija. Natalizumab nije imao utjecaja na ispitivanja *in vitro* proliferacije α4-integrin-pozitivne tumorske linije ili citotoksičnosti.

Smanjenje plodnosti ženki zamorca primijećeno je u jednom ispitivanju kod doza viših od ljudskih doza; natalizumab nije utjecao na plodnost mužjaka.

Utjecaj natalizumaba na reprodukciju ocijenjen je u 5 ispitivanja, 3 na zamorcima i 2 na majmunima *cynomolgus*. Ta ispitivanja nisu dokazala teratogene učinke ili utjecaj na rast mladunčadi. U jednom ispitivanju na zamorcima zabilježeno je malo smanjenje preživljenja mladunčadi. U ispitivanju na majmunima broj pobačaja bio je udvostručen u skupinama koje su primale 30 mg/kg natalizumaba u odnosu na kontrolne skupine. To je bio rezultat visoke incidencije pobačaja u prvoj skupini majmuna koji su primali lijek, a koja nije primijećena u drugoj skupini. Utjecaj na stope pobačaja nije zabilježen u drugim ispitivanjima. Ispitivanje na trudnim majmunima *cynomolgus* ukazalo je na promjene u fetusu vezane za natalizumab poput blage anemije, smanjenog broja trombocita, povećane težine slezene te smanjene težine jetre i timusa. Te promjene bile su povezane s povećanom ekstramedularnom hematopoezom u slezeni, atrofijom timusa i smanjenom jetrenom hematopoezom. Broj trombocita također je bio smanjen u mladunčadi majki koje su primale natalizumab sve do poroda, no nije bilo znakova anemije. Sve promjene primijećene su kod doza viših od ljudske doze te su se povukle nakon uklanjanja natalizumaba iz tijela.

U majmuna *cynomolgus* koji su primali natalizumab sve do poroda, niske razine natalizumaba pronađene su u majčinom mlijeku nekih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
histidin
histidinklorid
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Nije uočena inkompatibilnost s polipropilenskom štrcaljkom, s vrećicama od polivinilklorida, polietilena ili polipropilena niti s cijevima za infuziju (infuzijskim linijama) od polivinilklorida ili poliuretana.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Razrijeđena otopina

S mikrobiološkog stajališta preporučuje se primijeniti otopinu odmah nakon razrjeđivanja sa 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida za injekciju. Ako se ne primijeni odmah, razrijeđenu otopinu treba pohraniti od 2 °C do 8 °C i primijeniti infuzijom unutar 24 sata nakon razrjeđivanja. Za vrijeme čuvanja i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

15 ml koncentrata u bočici (staklo tipa I) s čepom (od bromobutilne gume) i zatvaračem (od aluminija) s *flip-off* kapicom.

Veličina pakiranja je jedna bočica po kartonskoj kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za upotrebu

- Provjerite sadrži li bočica čestice prije razrjeđivanja i primjene. Ako primijetite čestice i/ili ako tekućina u bočici nije bezbojna i bistra do blago opalescentna, bočicu ne smijete upotrijebiti.

- Koristite aseptičku tehniku za pripremu otopine za intravensku (i.v.) infuziju. Odstranite *flip-off* kapicu s bočice. Umetnite iglu štrcaljke u bočicu kroz središnji dio gumenog čepa i izvucite 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

- Dodajte 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju u 100 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekcije. Nježno preokrenite otopinu da se potpuno izmiješa. Ne tresite.

- Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

- Prije primjene vizualno provjerite da li razrijeđeni lijek sadrži čestice ili je promijenio boju. Nemojte ga upotrijebiti ako je boja promijenjena ili ako su vidljive čestice.

- Razrijeđeni lijek trebate upotrijebiti što prije i unutar 24 sata nakon razrjeđivanja. Ako je razrijeđeni lijek pohranjen na 2 °C do 8 °C (ne zamrzavati), ostavite otopinu da se zagrije do sobne temperature prije infuzije.

- Razrijeđena otopina daje se putem intravenske infuzije tijekom 1 sata brzinom od oko 2 ml po minuti.

- Po završetku infuzije isperite intravensku liniju sa 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida za injekcije.

- Jedna bočica namijenjena je za jednokratnu uporabu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1745/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Polpharma Biologics S.A.
Ul. Spoldzielcza 4
05-850 Duchnice, Ozarow Mazowiecki
Poljska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Ovisno o tome kako se na nacionalnoj razini prate bolesnici koji se trenutno liječe lijekom Tyruko, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) će prema potrebi raspraviti i usuglasiti mjere za

daljnje poboljšanje praćenja s nacionalnim regulatornim tijelom (npr. registri, ispitivanja praćenja nakon stavljanja lijeka u promet). Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će primijeniti dogovorene mjere za praćenje u roku dogovorenom s nacionalnim regulatornim tijelom.

Edukacijski program usmjeren je na edukaciju zdravstvenih radnika i bolesnika/njegovatelja o potencijalnim rizicima i faktorima rizika za razvoj PML-a, dijagnosticiranje i liječenje te prepoznavanje i upravljanje mogućim posljedicama.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici na čijem se tržištu lijek Tyruko nalazi, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati i bolesnici/njegovatelji koji će primjenjivati lijek Tyruko imaju pristup i dobiju edukacijske materijale navedene u nastavku. Prije implementacije, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti sadržaj i format edukacijskih materijala, uključujući medije priopćavanja, plan distribucije i druge aspekte programa.

- Edukacijski materijali za zdravstvene djelatnike:
  - Sažetak opisa svojstava lijeka
  - Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje
- Komplet s informacijama za bolesnika
  - Uputa o lijeku
  - Kartica s upozorenjima za bolesnika
  - Obrasci za početak i nastavak liječenja
  - Obrazac za prekid liječenja

Ovaj edukacijski materijal treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

<u>Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje</u>

- Osnovne informacije o povećanom riziku od atipičnih/oportunističkih infekcija, posebno PML-a, koje se mogu javiti tijekom terapije lijekom Tyruko, uključujući detaljnu raspravu o podacima (uključujući **epidemiologiju, etiologiju i patologiju**) koji se odnose na razvoj PML-a u bolesnika liječenih lijekom Tyruko.

- Podatke koji se odnose na **identifikaciju faktora rizika** za PML povezan s primjenom lijeka Tyruko, uključujući detalje algoritma procjene rizika od PML-a koji objedinjuje rizik od PML-a prema rizičnom faktoru (status antitijela na John-Cunninghamov virus [JCV], prethodna upotreba imunosupresiva (IS) i trajanje liječenja [u godinama liječenja]) i stratifikacija rizika po vrijednosti indeksa kada je to primjenjivo.

- **Informacije o produljenju intervala doziranja za ublažavanje rizika od PML-a**, uključujući podsjetnik na odobreni raspored doziranja.

- **Smjernice za praćenje** magnetske rezonancije i anti-JCV antitijela na temelju rizika od PML-a, uključujući preporučeno vrijeme, protokole i tumačenje rezultata.

- Pojedinosti o **dijagnozi PML-a**, uključujući načela, kliničku procjenu (uključujući magnetsku rezonanciju i laboratorijske pretrage) i razliku između PML-a i MS-a.

- Preporuke za **liječenje** u slučaju sumnje na PML, uključujući informacije o djelotvornosti terapije PLEX-om i liječenju povezanog IRIS-a, upalnog sindroma imunološke rekonstitucije (engl. *immune reconstitution inflammatory syndrome*).

- Pojedinosti o **prognozi** za PML, uključujući informacije o poboljšanim ishodima uočenim u asimptomatskim slučajevima PML-a.

- Podsjetnik da, neovisno o prisutnosti ili odsutnosti rizičnih faktora za PML, u svih bolesnika koji se liječe lijekom Tyruko te 6 mjeseci nakon **prestanka terapije** potrebno je održavati povećani klinički nadzor za PML.

- Podsjetnik na potrebu da se s bolesnikom porazgovara o profilu omjera koristi i rizika liječenja lijekom Tyruko i na obvezu da mu se osigura Komplet s informacijama za bolesnika.

Kartica s upozorenjima za bolesnika:

- Podsjetnik bolesnicima da je karticu potrebno pokazati svakom liječniku i/ili njegovatelju koji je uključen u njihovo liječenje i da je drže kod sebe 6 mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka Tyruko.

- Podsjetnik bolesnicima da pažljivo pročitaju uputu o lijeku prije početka primjene lijeka Tyruko i da ne započinju liječenje lijekom Tyruko ako imaju ozbiljan problem s imunosnim sustavom.

- Podsjetnik bolesnicima da ne uzimaju nikakve druge dugoročne lijekove za MS tijekom primanja lijeka Tyruko.

- Opis PML-a, mogućih simptoma i liječenja PML-a.

- Podsjetnik gdje prijaviti nuspojave.

- Pojedinosti o bolesniku, liječniku i datumu početka liječenja lijekom Tyruko.

Obrazac za početak i nastavak liječenja treba sadržavati sljedeće elemente:

- Informacije o PML-u i IRIS-u, uključujući rizik od pojave PML-a tijekom liječenja lijekom Tyruko stratificiran prema prethodnom liječenju imunosupresivima i infekciji JCV-om.

- Potvrdu da je liječnik razgovarao o riziku za PML i riziku za IRIS ako se liječenje prekine nakon sumnje na PML i potvrdu da bolesnik razumije rizik za PML, te da je primio primjerak obrasca i karticu s upozorenjima za bolesnika

- Podatke o bolesniku i o liječniku.

Obrazac za nastavak liječenja treba sadržavati elemente iz obrasca za početak liječenja i dodatno, izjavu da se rizik za PML povećava s povećanjem trajanja liječenja te da liječenje u trajanju duljem od 24 mjeseca nosi dodatni rizik.

Obrazac za prekid liječenja

- Informacije za bolesnika da je PML prijavljivan i do 6 mjeseci nakonprekida uzimanja lijeka Tyruko i da zato uz sebe treba imati karticu s upozorenjima za bolesnika i nakon prekida liječenja.

- Podsjetnik na simptome PML-a i kada može biti potrebno snimanje MR-om.

- Prijava nuspojava.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Tyruko 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju natalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 15 ml koncentrata sadrži 300 mg natalizumaba (20 mg/ml). Kada je razrijeđena, otopina za infuziju sadrži približno 2,6 mg/ml natalizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, histidin, histidinklorid, polisorbat 80 (E433) i voda za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju
300 mg/15 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.
Nakon razrjeđivanja ne tresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1745/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Tyruko 300 mg sterilni koncentrat
natalizumab

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja. Ne tresti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 mg/15 ml

6. DRUGO

Dodatni podaci koje mora sadržavati dio naljepnice koji se ne odljepljuje:
PC

Podaci koje mora sadržavati naljepnica koja se odljepljuje:
Tyruko 300 mg
natalizumab
15 ml
PC
EXP
Lot

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tyruko 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
natalizumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Osim ove upute dobit ćete i Karticu s upozorenjem za bolesnika. Ona sadrži važne sigurnosne informacije u koje morate biti upućeni prije i tijekom liječenja lijekom Tyruko.

- Sačuvajte ovu uputu i Karticu s upozorenjem za bolesnika. Možda ćete ih trebati ponovo pročitati. Nosite uz sebe ovu uputu i Karticu s upozorenjem za bolesnika tijekom liječenja te još šest mjeseci nakon zadnje doze ovog lijeka, budući da se nuspojave mogu javiti i nakon što ste prekinuli liječenje.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tyruko i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Tyruko
3. Kako primjenjivati Tyruko
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tyruko
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tyruko i za što se koristi

Tyruko se primjenjuje za liječenje multiple skleroze (MS) u odraslih. Sadrži djelatnu tvar natalizumab koja spada u *monoklonska antitijela*.

Multipla skleroza uzrokuje upalu u mozgu koja oštećuje živčane stanice. Ova se upala događa kad bijele krvne stanice dospiju u mozak i leđnu moždinu. Lijek zaustavlja prodiranje bijelih krvnih stanica u mozak. Time se smanjuje oštećenje živaca uzrokovano MS-om.

Simptomi multiple skleroze
Simptomi multiple skleroze razlikuju se od bolesnika do bolesnika, a u Vas se mogu javiti neki od simptoma ili niti jedan.

Mogu uključivati: poteškoće u hodanju, obamrlost lica, ruku ili nogu; probleme s vidom; umor; osjećaj neravnoteže ili vrtoglavice; probleme s mjehurom i crijevima; poteškoće u razmišljanju i koncentraciji; depresiju; akutnu ili kroničnu bol; seksualne probleme; ukočenost i grčeve mišića. Kad se simptomi bolesti pojačaju govorimo o *relapsu* (poznatom i kao pogoršanje ili napadaj). Kod relapsa simptome možete primijetiti iznenada, unutar nekoliko sati, ili polagano kako napreduju tijekom nekoliko dana. Potom se simptomi uglavnom postupno povlače (to se naziva *remisija*).

Kako Tyruko pomaže
U ispitivanjima ovaj lijek je približno prepolovio povećanje onesposobljenosti uzrokovane multiplom sklerozom i smanjio broj napadaja za oko dvije trećine. Za vrijeme liječenja ovim lijekom možda nećete primijetiti poboljšanje, ali on ipak djeluje sprječavanjem pogoršanja multiple skleroze.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tyruko

Prije nego što započnete liječenje ovim lijekom važno je da s liječnikom razmotrite koristi koje možete očekivati od ovog liječenja i rizik povezan s tim.

Ne smijete primati Tyruko

- ako ste **alergični** na natalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako Vam je **dijagnosticiran PML** (*progresivna multifokalna leukoencefalopatija*). PML je manje česta infekcija mozga
- ako imate ozbiljan problem s **imunološkim sustavom.** To može biti zbog bolesti (poput HIV-a) ili lijeka koji primjenjujete ili ste primjenjivali u prošlosti (pogledajte u nastavku).
- ako uzimate **lijekove koji djeluju na imunološki sustav**, uključujući određene lijekove kojima se liječi multipla skleroza. Ti se lijekovi ne smiju primjenjivati s lijekom Tyruko.
- ako **imate tumor** (osim ako se radi o vrsti tumora kože koji se zove *karcinom bazalnih stanica*).

Upozorenja i mjere opreza

Morate porazgovarati sa svojim liječnikom o tome je li liječenje lijekom Tyruko najprikladnije za Vas. Učinite to prije nego što počnete uzimati Tyruko i ako primate Tyruko više od dvije godine.

Moguća infekcija mozga (PML)

U nekih bolesnika koji su primali ovaj lijek infekcija mozga koja se zove PML (*progresivna multifokalna leukoencefalopatija)* zabilježena je manje često (manje od 1 na 100). PML može dovesti do teške onesposobljenosti ili smrti.

- Prije početka liječenja liječnik će **svim bolesnicima propisati pretrage krvi** na infekciju virusom JC. JC je uobičajeni virus koji obično ne uzrokuje oboljenje. Međutim, PML je povezan s povećanjem JC virusa u mozgu. Razlog zbog kojeg dolazi do te pojave kod nekih bolesnika liječenih lijekom Tyruko nije poznat. Prije i za vrijeme liječenja, Vaš će liječnik zatražiti pretrage Vaše krvi na prisutnost antitijela protiv virusa JC kako bi se doznalo jeste li zaraženi tim virusom.
- Vaš će Vam liječnik propisati **snimanje magnetskom rezonancijom (MR)**, a postupak se će ponoviti tijekom terapije kako bi se provjerilo bolujete li od PML-a
- **Simptomi PML-a** mogu nalikovati relapsu multiple skleroze (vidjeti dio 4. *Moguće nuspojave*). Od PML-a također možete oboljeti do 6 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Tyruko.

Ako smatrate da Vam se multipla skleroza pogoršava, ili ako primijetite neke nove simptome dok ste na liječenju lijekom Tyruko ili do 6 mjeseci nakon završetka liječenja, **odmah se obratite svom liječniku.**

- **Razgovarajte sa svojim partnerom ili skrbnicima** o tome na što treba paziti (vidjeti dio 4, *Moguće nuspojave*). Neke ćete simptome možda teško sami uočiti, kao što su promjene raspoloženja ili ponašanja, smetenost, problemi u govoru i komunikaciji. Ako vam se pojavi bilo koji od ovih simptoma, **možda će biti potrebne dodatne pretrage**. Pazite na simptome 6 mjeseci nakon završetka liječenja lijekom Tyruko.

- Čuvajte Karticu s upozorenjem za bolesnika koju ste dobili od svog liječnika. U njoj se nalaze ove informacije. Pokažite je svom partneru ili skrbnicima.

Tri stvari mogu povećati rizik od PML-a u liječenju lijekom Tyruko. Ako imate dva ili više čimbenika rizika, rizik se dodatno povećava:

- **Ako u krvi imate antitijela na JC virus**. To je znak da je virus u Vašem tijelu. Proći ćete pretrage prije i za vrijeme liječenja lijekom Tyruko.

- **Ako se dugo liječite** lijekom Tyruko, osobito ako se liječite dulje od dvije godine.

- **Ako ste prije uzimali lijek koji se naziva *imunosupresiv***, a koji smanjuje aktivnost Vašeg imunološkog sustava.

JC virus je uzročnik i **jednog drugog stanja** koje se naziva JCV GCN (*neuronopatija granularnih stanica uzrokovana JC virusom)*, a pojavilo se u nekih bolesnika koji su primali Tyruko. Simptomi JCV GCN-a slični su simptomima PML-a.

Za one s nižim rizikom od PML-a, liječnik može redovito ponavljati test radi provjere:

- da još uvijek u krvi nemate antitijela na JC virus.

- ako ste liječeni dulje od 2 godine i još uvijek u krvi imate nižu razinu antitijela na JC virus.

U slučaju oboljenja od PML-a
PML se može liječiti, a liječenje lijekom Tyruko će se prekinuti. Međutim, neke osobe mogu imati reakciju dok se lijek Tyruko uklanja iz tijela. Ova reakcija (poznata kao IRIS ili upalni sindrom imunološke rekonstitucije) može dovesti do pogoršanja Vašeg stanja, uključujući pogoršanje funkcije mozga.

Pazite na pojavu drugih infekcija
Neke infekcije, osim PML-a, također mogu biti ozbiljne i mogu biti posljedica virusa, bakterija i drugih uzročnika.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako mislite da imate infekciju (vidjeti također dio 4. *Moguće nuspojave*).

Promjene u razinama krvnih pločica
Natalizumab može smanjiti razinu krvnih pločica (trombocita) koje su odgovorne za zgrušavanje krvi. To smanjenje može uzrokovati stanje poznato pod nazivom trombocitopenija (pogledajte dio 4.) kod kojeg se Vaša krv možda neće moći dovoljno brzo zgrušati da zaustavi krvarenje. To može dovesti do stvaranja modrica kao i do drugih ozbiljnijih problema kao što je pretjerano krvarenje. Trebate odmah obavijestiti svog liječnika ako primijetite neobjašnjivo stvaranje modrica, crvene ili ljubičaste točke na koži (koje se nazivaju petehije), krvarenje iz posjekotina na koži koje se ne zaustavlja ili curi, produljeno krvarenje iz zubnog mesa ili nosa, krv u mokraći ili stolici, odnosno krvarenje u bjeloočnicama.

Djeca i adolescenti
Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tyruko
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Ovaj lijek **ne smijete** primati ako se trenutno liječite lijekovima koji djeluju na **imunološki sustav**, uključujući određene druge lijekove za liječenje multiple skleroze.

- Možda nećete moći primati ovaj lijek ako ste **prethodno** primali bilo koji lijek koji djeluje na imunološki sustav.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Ako ste trudni, nemojte primati ovaj lijek** bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti.

- **Nemojte dojiti tijekom primjene lijeka Tyruko**. S liječnikom ćete odlučiti da li prestati dojiti ili prestati primjenjivati lijek.

Vaš će liječnik uzeti u obzir rizik za bebu i korist za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima
Omaglica je vrlo česta nuspojava. Ako lijek tako djeluje na Vas, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Tyruko sadrži natrij
Jedna bočica ovog lijeka sadrži 2,3 mmola (ili 52 mg) natrija. Nakon razrjeđivanja za primjenu, ovaj lijek sadrži 17,7 mmol (ili 406 mg) natrija po dozi. To treba uzeti u obzir ako Vam je preporučena prehrana s niskim udjelom soli (natrija).

Tyruko sadrži polisorbate
Ovaj lijek sadrži 3,0 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj bočici, što odgovara 3,0 mg/15 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Tyruko

Tyruko u obliku intravenske infuzije dat će Vam liječnik iskusan u liječenju multiple skleroze. Ako nemate problema uzrokovanih prethodnim liječenjem, možda ćete odmah prijeći s drugog lijeka protiv multiple skleroze na Tyruko.

- Liječnik Vam mora napraviti **pretragu krvi** kako bi se provjerilo imate li antitijela na virus JC i druge moguće probleme.

- Vaš će liječnik organizirati **snimanje magnetskom rezonancijom (MR)** koje će se ponoviti tijekom liječenja.

- **Da biste se prebacili s nekih drugih lijekova za multiplu sklerozu (MS)**, liječnik Vam može savjetovati da pričekate određeno vrijeme kako bi se osiguralo da većina prethodnog lijeka više nije prisutna u Vašem tijelu.

- Preporučena doza za odrasle je 300 mg svaka 4 tjedna.

- Tyruko se mora razrijediti prije primjene. Daje se putem infuzije u venu (drip), uglavnom u ruku. To traje oko 1 sat.

- Podaci o pripremi i primjeni lijeka za medicinske i zdravstvene radnike nalaze se na kraju ove upute.

Ako prekinete primjenu lijeka Tyruko
Redovita primjena lijeka Tyruko je važna, osobito tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja. Važno je da nastavite liječenje onoliko dugo koliko Vi i liječnik smatrate da Vam pomaže. Bolesnici koji su primili jednu ili dvije doze lijeka Tyruko i zatim imali razmak u liječenju od tri ili više mjeseci, imaju veću vjerojatnost da će dobiti alergijsku reakciju prilikom ponovnog početka liječenja.

Provjeravanje radi alergijskih reakcija
Nekoliko bolesnika imalo je alergijsku reakciju na ovaj lijek. Vaš liječnik može tijekom davanja infuzije i 1 sat nakon toga provjeravati imate li alergijsku reakciju. Također, pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*.

Ako ste propustili dozu lijeka Tyruko
Ako propustite primiti uobičajenu dozu lijeka Tyruko, dogovorite s liječnikom da je što prije primite. Potom možete nastaviti primati svoju dozu lijeka Tyruko svaka 4 tjedna.

Je li Tyruko uvijek djelotvoran?
U nekoliko bolesnika koji primaju Tyruko prirodni tjelesni obrambeni mehanizam može s vremenom zaustaviti djelovanje jer tijelo stvara antitijela na lijek. Liječnik će nakon pretraga krvi odlučiti je li lijek za Vas djelotvoran te će po potrebi prekinuti liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja o lijeku Tyruko, obratite se liječniku. Uvijek primijenite lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom ako primijetite bilo što od sljedećeg.

Znakovi infekcije mozga
- promjene u osobnosti i ponašanju poput smetenosti, delirija ili gubitka svijesti
- epileptički napadaji
- glavobolja
- mučnina / povraćanje
- ukočenost vrata
- izrazita osjetljivost na jako svjetlo
- vrućica
- osip (bilo gdje na tijelu)

Ove simptome može uzrokovati infekcija mozga (*encefalitis ili PML*) ili njegove ovojnice (*meningitis*).

Znakovi ostalih ozbiljnih infekcija
- neobjašnjiva vrućica
- teški proljev
- nedostatak zraka
- dugotrajna omaglica
- glavobolja
- gubitak težine
- bezvoljnost
- oštećenje vida
- bol ili crvenilo oka (očiju)

Znakovi alergijske reakcije
- osip praćen svrbežom *(koprivnjača*)
- oticanje lica, usana ili jezika
- otežano disanje
- bol ili nelagoda u prsnom košu
- povišen ili snižen krvni tlak (liječnik ili medicinska sestra će to primijetiti ukoliko prate Vaš krvni tlak)

Pojava ovih znakova najvjerojatnija je tijekom davanja infuzije ili ubrzo nakon toga.

Znakovi mogućih jetrenih problema
- žuta boja kože ili bjeloočnica
- neuobičajeno tamni urin
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije

Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju navedenu nuspojavu ili ako mislite da imate infekciju. **Pokažite Karticu s upozorenjem za bolesnika** i ovu uputu o lijeku svakom liječniku ili medicinskoj sestri koji vas liječe, a ne samo neurologu.

Druge nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- infekcija mokraćnog sustava
- grlobolja i curenje iz nosa ili začepljen nos
- glavobolja
- omaglica
- mučnina
- bol u zglobovima
- umor
- omaglica, mučnina, svrbež i zimica tijekom ili ubrzo nakon infuzije

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- anemija (smanjenje broja crvenih krvnih stanica koje može uzrokovati bljedilo kože i osjećaj nedostatka zraka ili nedostatka energije)
- alergija (*preosjetljivost*)
- drhtanje
- osip praćen svrbežom (*koprivnjača*)
- mučnina (povraćanje)
- vrućica
- poteškoće s disanjem (*dispneja*)
- crvenilo lica ili tijela (navale crvenila)
- infekcije virusom herpesa
- nelagoda oko mjesta na kojem ste primili infuziju. Možete imati modricu, crvenilo, bol, svrbež ili oticanje

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- teška alergija (*anafilaktička reakcija*)
- progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
- upalni poremećaj nakon prestanka uzimanja lijeka
- oticanje lica
- povećanje broja bijelih krvnih stanica (*eozinofilija*)
- pad broja krvnih pločica
- lakše stvaranje modrica (*purpura*)

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)
- infekcija virusom herpesa u oku
- teška anemija (smanjenje broja crvenih krvnih stanica koje može uzrokovati bljedilo kože i osjećaj nedostatka zraka ili nedostatka energije)
- ozbiljno potkožno oticanje
- visoka razina bilirubina u krvi (*hiperbilirubinemija*) koja može uzrokovati simptome kao što su žutilo očiju ili kože, vrućica i umor

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- neuobičajene infekcije (tzv. „*oportunističke infekcije*")
- oštećenje jetre

Obratite se što prije svom liječniku ako mislite da imate infekciju.
Ove informacije naći ćete također u Kartici s upozorenjem za bolesnika koju ste dobili od svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tyruko

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorena bočica:
Čuvati u hladnjaku.Ne zamrzavati.
Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđena otopina:
Nakon razrjeđivanja, preporučuje se primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, razrijeđenu otopinu treba pohraniti od 2 °C do 8 °C i primijeniti infuzijom unutar 24 sata nakon razrjeđivanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice u tekućini i/ili ako je tekućina u bočici promijenila boju.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tyruko sadrži

Djelatna tvar je natalizumab. Jedna bočica od 15 ml koncentrata sadrži 300 mg natalizumaba (20 mg/ml). Kada je razrijeđena, otopina za infuziju sadrži otprilike 2,6 mg po ml natalizumaba.

Drugi sastojci su:
natrijev klorid (vidjeti dio 2. „Tyruko sadrži natrij")
histidin
histidinklorid
polisorbat 80 (E 433) (vidjeti dio 2. „Tyruko sadrži polisorbate")
voda za injekcije

Kako Tyruko izgleda i sadržaj pakiranja
Tyruko je bezbojna, bistra do blago opalescentna otopina (sterilni koncentrat).
Svako pakiranje sadrži jednu staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

1. Provjerite sadrži li Tyruko bočica čestice prije razrjeđivanja i primjene. Ako primijetite čestice i/ili ako tekućina u bočici nije bezbojna i bistra do blago opalescentna, bočicu ne smijete upotrijebiti.

2. Koristite aseptičku tehniku za pripremu lijeka. Odstranite *flip-off* kapicu s bočice. Umetnite iglu štrcaljke u bočicu kroz središnji dio gumenog čepa i izvucite 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

3. Dodajte 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju u 100 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekcije. Nježno preokrenite otopinu da se potpuno izmiješa. Ne tresite.

4. Tyruko se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otopinama za razrjeđivanje.

5. Prije primjene vizualno provjerite da li razrijeđeni lijek sadrži čestice ili je promijenio boju. Nemojte ga upotrijebiti ako je boja promijenjena ili ako su vidljive čestice.

6. Razrijeđeni lijek trebate upotrijebiti što prije i unutar 24 sata nakon razrjeđivanja. Ako je razrijeđeni lijek pohranjen na 2 °C do 8 °C (ne zamrzavati), ostavite otopinu da se zagrije do sobne temperature prije infuzije.

7. Razrijeđena otopina daje se putem intravenske infuzije tijekom 1 sata brzinom od oko 2 ml po minuti.

8. Po završetku infuzije isperite intravensku liniju sa 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida za injekcije.

9. Svaka bočica namijenjena je za jednokratnu uporabu.

10. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

11. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.