

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyruko 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre koncentrato yra 20 mg natalizumabo (*natalizumabum*).

Praskiedus (žr. 6.6 skyrių), kiekviename mililitre infuzinio tirpalo yra apie 2,6 mg natalizumabo.

Natalizumabas yra rekombinantinis humanizuotas anti- α 4-integrino antikūnas, kurį rekombinantinės DNR technologijos būdu gamina kininio žiurkėnuko kiaušidžių (CHO) ląstelių linija.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 2,3 mmol (arba 52 mg) natrio (daugiau informacijos žr. 4.4 skyriuje).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Bespalvis, skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ligos eigą modifikuojanti Tyruko monoterapija skirta suaugusiesiems, sergantiems itin aktyvios formos recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS), gydyti, ji taikoma šioms pacientų grupėms:

- itin aktyvia ligos forma sergantiems pacientams, kuriems nepadedą pilnas ir tinkamas gydymo kursas mažiausiai viena ligos eigą modifikuojančia terapija (LEMT) (dėl išimčių ir informacijos apie laikotarpius, per kuriuos vaistinis preparatas pašalinama iš organizmo, žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) arba
- sparčiai besivystančia sunkia RRIS sergantiems pacientams, kurie patyrė 2 arba daugiau negalia sukeliančių paūmėjimų per vienerius metus bei kurių smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) yra 1 arba daugiau gadolinio išryškintas pakitimo židiny, arba reikšmingai padaugėjo T2 pakitimo židinių, lyginant su paskutiniu neseniai darytu MRT.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jo eigą nuolat stebėti turi tik šioje srityje specializavęsi gydytojai, turintys neurologinių būsenų diagnozavimo ir gydymo patirties, gydymo centruose, kur yra galimybė greitai atlikti MRT.

Šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams būtina duoti paciento įspėjamąją kortelę ir informuoti juos apie su vaistinio preparato vartojimu susijusią riziką (taip pat žr. pakuotės lapelį). Po 2 gydymo

metų pacientus reikia pakartotinai informuoti apie rizikas (ypač apie padidėjusią riziką susirgti progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL) ir juos bei jų slaugytojus apmokyti atpažinti ankstyvuosius PDL požymius ir simptomus.

Būtina pasiruošti reikiamas priemones galimoms padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti ir MRT įrangą.

Kai kurie pacientai gali būti gydyti imunosupresiniais vaistiniais preparatais (pvz., mitoksantronu, ciklofosfamidu, azatioprinu). Šie vaistiniai preparatai gali slopinti imunitetą ilgesnį laiką, net ir nustojus juos vartoti. Gydytojas turi patvirtinti, kad jų imuninė sistema nesutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Tyruko 300 mg skiriamas intraveninės infuzijos būdu vieną kartą per 4 savaites.

Pacientams, kuriems nenustatyta akivaizdžios gydymo naudos po 6 mėnesių, reikia rūpestingai apsvarstyti, ar tęsti gydymo kursą.

Duomenys apie natalizumabo saugumą ir veiksmingumą vaistinio preparato vartojant 2 metus gauti kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų metu. Po 2 metų tęsti gydymo kursą galima tik pakartotinai įvertinus potencialią gydymo naudą ir pavojų. Pacientus reikia pakartotinai informuoti apie PDL rizikos veiksnius, pvz., gydymo trukmę, imunosupresantų vartojimą prieš gydymą vaistiniu preparatu ir antikūnų prieš Džono Kaningemo virusą (JCV) buvimą (žr. 4.4 skyrių).

Pakartotinis vartojimas

Pakartotinio vartojimo veiksmingumas nenustatytas (apie saugumą žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti vyresniems nei 65 metų pacientams, nes nepakanka skyrimo šiai populiacijai duomenų.

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Nebuvo atlikta klinikinių tyrimų inkstų ir kepenų veiklos sutrikimų poveikiui įvertinti.

Eliminacijos mechanizmas ir populiacinės farmakokinetikos analizės rezultatai leidžia manyti, kad pacientams, sergantiems inkstų ir kepenų nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Natalizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas leisti į veną.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Praskiesto tirpalo (žr. 6.6 skyrių) infuzija turi būti atlikta maždaug per 1 valandą po skiedimo. Infuzijos metu ir 1 valandą po jos pacientus būtina stebėti dėl galimų padidėjusio jautrumo reakcijų požymių ir simptomų.

Po pirmųjų 12 intraveninių dozių pacientus ir toliau reikėtų stebėti infuzijos metu. Jei pacientui nepasireiškė jokių su infuzija susijusių reakcijų, stebėjimo po dozės suleidimo laikas gali būti sutrumpintas arba stebėjimas nevykdomas, priklausomai nuo klinikinio vertinimo.

Pacientai, kuriems iš naujo pradedamas gydymas natalizumabu po ≥ 6 mėnesių pertraukos, atnaujinus gydymą turi būti stebimi infuzijos metu ir 1 valandą po infuzijos pabaigos dėl padidėjusio jautrumo reakcijų požymių ir simptomų pirmąsias 12 intraveninių infuzijų po gydymo atnaujinimo.

Tyruko 300 mg infuzijos tirpalo koncentrato leisti kaip boliusinės injekcijos negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

Pacientai, kuriems padidėjęs oportunistinių infekcijų pavojus, įskaitant pacientus, kurių nusilpusi imuninė sistema (tame tarpe ligoniai, kuriems kartu skiriami imunosupresantai ir ligoniai, kurių imuninė sistema sutrikusi nuo ankstesnio gydymo) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Skyrimas kartu su kitomis LEMT.

Žinomi aktyvūs piktybiniai dariniai, išskyrus pacientus, sergančius odos bazinių ląstelių karcinoma.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Natalizumabo vartojimas siejamas su padidėjusia rizika susirgti PDL, JC viruso sukeliama oportunistine infekcija, kuri gali baigtis mirtimi arba sukelti sunkią negalią. Dėl šios padidėjusios PDL išsivystymo rizikos, gydymo naudą ir riziką gydytojas specialistas su pacientu turi įvertinti individualiai. Pacientai gydymo laikotarpiu turi būti reguliariai stebimi ir juos bei jų slaugytojus reikia apmokyti atpažinti ankstyvuosius PDL požymius ir simptomus. JC virusas taip pat sukelia JCV grūdėtųjų ląstelių neuronopatiją (GLN), apie kurią buvo pranešta pacientams, gydytiems natalizumabu. JCV GLN simptomai yra panašūs į PDL simptomus (t. y. smegenėlių sindromas).

Toliau nurodyti rizikos veiksniai yra susiję su padidėjusia PDL rizika:

- Antikūnų prieš JCV buvimas.
- Gydymo trukmė, ypač ilgiau kaip 2 metai. Po 2 metų visus pacientus būtina pakartotinai informuoti apie PDL riziką vartojant šį vaistinį preparatą.
- Imunosupresantų vartojimas prieš gydymą šiuo vaistiniu preparatu.

Pacientams, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV, yra didesnė PDL atsiradimo rizika nei pacientams, kurių organizme antikūnų prieš JCV nėra. Pacientams, kuriems yra visi trys PDL rizikos veiksniai (t. y. kurių organizme yra antikūnų prieš JCV **ir** kuriems buvo taikomas gydymas natalizumabu ilgiau kaip 2 metus, **ir** kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas imunosupresantais), PDL atsiradimo rizika yra reikšmingai didesnė.

Natalizumabu gydytų pacientų, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV, ir kurie prieš gydymą nevartojo imunosupresantų, antikūnų prieš JCV atsako lygis (indeksas) yra susijęs su PDL rizikos lygiu.

Pacientams, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV, pailginto intervalo natalizumabo dozavimas (vidutinis dozavimo intervalas – maždaug 6 savaitės) yra galimai susijęs su mažesne PDL rizika, palyginti su patvirtintu dozavimu. Skiriant pailginto intervalo dozavimą reikia laikytis atsargumo priemonių, nes pailginto intervalo dozavimo veiksmingumas nebuvo nustatytas, o atitinkamas naudos ir rizikos santykis šiuo metu nėra žinomas (žr. 5.1 skyrių, „*Leidimas į veną kas 6 savaites*“). Daugiau informacijos ieškokite informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

Pacientams, kurie laikomi turintys didelę riziką, šį gydymą reikia tęsti tik tuomet, jei nauda yra didesnė už riziką. Informacija apie PDL rizikos vertinimą įvairiems pacientų pogrupiams pateikiama informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

Antikūnų prieš JCV tyrimas

Rizikos grupių išskyrimui gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu papildomos informacijos pateikia antikūnų prieš JCV tyrimai. Rekomenduojama atlikti antikūnų prieš JCV serume tyrimą prieš pradėdant gydymą arba šį vaistinį preparatą vartojantiems pacientams, kuriems informacija apie antikūnų buvimą nežinoma. Pacientams, kurių organizme antikūnų prieš JCV nėra, PDL rizika gali išlikti dėl tokių priežasčių, kaip nauja JCV infekcija, svyruojantis antikūnų kiekis arba klaidingai neigiamas antikūnų tyrimo rezultatas. Pacientams, kurių organizme antikūnų prieš JCV nėra, rekomenduojama pakartoti tyrimus kas 6 mėnesius. Praėjus 2 gydymo metams, pacientus, kuriems nustatytas mažas indeksas ir kurie anksčiau nevartojo imunosupresantų, rekomenduojama pakartotinai tirti kas 6 mėnesius.

Antikūnų prieš JCV tyrimas (ELISA) neturėtų būti naudojamas PDL diagnozavimui. Plazmaferezė / pakaitinė plazmos terapija (PLEX) arba intraveninio imunoglobulino (IVIg) vartojimas gali turėti įtakos reikšmingam antikūnų prieš JCV serume tyrimų interpretavimui. Antikūnai prieš JCV pacientams neturi būti tiriami 2 savaites po PLEX dėl antikūnų iš serumo pašalinimo arba 6 mėnesius po IVIg vartojimo (t. y. 6 mėnesiai = 5 x imunoglobulinų pusinės eliminacijos trukmė).

Antikūnų prieš JCV serume tyrimą reikia atlikti naudojant CE ženklų pažymėtą atitinkamos paskirties *in vitro* diagnostinę (IVD) medicinos priemonę. Jei CE ženklų pažymėtos IVD priemonės nėra, antikūnų prieš JCV serume tyrimą reikia atlikti naudojant alternatyvų validuotą testą.

Daugiau informacijos apie antikūnų prieš JCV tyrimą ieškokite informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

MRT tyrimas PDL nustatyti

Prieš pradėdant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, būtina turėti naują (ne senesnę kaip 3 mėnesių) MRT, kad galima būtų palyginti informaciją, ir MRT turi būti pakartotinai atliekamas bent vieną kartą per metus. Pacientams, kuriems yra didesnė PDL rizika, reikėtų apsvarstyti galimybę dažniau atlikti MRT tyrimus (pvz., kas 3–6 mėnesius) naudojant sutrumpintą protokolą. Tai apima:

- pacientus, kuriems nustatyti visi trys PDL rizikos veiksniai (t. y. kurių organizme yra antikūnų prieš JCV **ir** kuriems gydymas šiuo vaistiniu preparatu buvo taikomas ilgiau kaip 2 metus, **ir** kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas imunosupresantais),

arba

- pacientus, kuriems nustatytas didelis antikūnų prieš JCV indeksas, kuriems gydymas šiuo vaistiniu preparatu buvo taikomas ilgiau nei 2 metus ir kurie anksčiau nevartojo imunosupresantų.

Turimi duomenys rodo, kad PDL rizika yra maža, kai indekso vertės yra mažos, ir reikšmingai didėja pasiekus dideles indekso vertes pacientams, kurie natalizumabu yra gydomi ilgiau nei 2 metus. Mažos

ir didelės PDL rizikos indekso ribinės vertės priklauso nuo konkretaus naudojamo antikūnų prieš JCV tyrimo (daugiau informacijos žr. informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse).

Tyrimų, skirtų natalizumabo veiksmingumui ir saugumui įvertinti, kai pacientams gydymas keičiamas iš LEMT su imunosupresiniu poveikiu, neatlikta. Nežinoma, ar pacientams, keičiantiems gydymą iš šių terapijų į šį gydymą, yra padidėjusi PDL rizika, todėl šiuos pacientus reikia dažniau stebėti (t. y. panašiai kaip pacientus, keičiančius gydymą iš imunosupresantų į natalizumabą).

Diferencinė diagnostika siekiant nustatyti PDL turi būti apsvarstyta visiems IS sergantiems pacientams, kurie vartoja Tyruko, ir kuriems pasireiškia neurologinių simptomų ir (arba) atlikus MRT, yra nustatoma naujų pakitimų smegenyse. Buvo gauta pranešimų apie besimptomės PDL atvejus, nustatytus remiantis MRT ir JCV DNR buvimu cerebrospinaliniame skystyje.

Daugiau informacijos apie PDL rizikos valdymą natalizumabu gydomiems pacientams gydytojai turi ieškoti informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse.

Jei įtariama PDL arba JCV GLN, būtina nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol bus atmesta PDL diagnozė.

Gydantis gydytojas turi įvertinti paciento būklę ir nustatyti, ar simptomai rodo neurologinį sutrikimą; ir jei taip, ar šie simptomai tipiški IS, ar gali reikšti PDL arba JCV GLN. Jeigu kyla abejonų, reikia atlikti kitus tyrimus, įskaitant MRT, geriau kontrastinį (palyginimui su prieš gydymą atlikta pradine MRT); tai gali būti CSS tyrimas dėl JC viruso DNR ir pakartotiniai neurologiniai vertinimai, kaip nurodyta informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse (žr. mokomąją priemonę). Gydančiajam gydytojui atmetus PDL ir (arba) JCV GLN galimybę (jei būtina, kartojant klinikinius, vaizdinius ir (arba) laboratorinius tyrimus, jei įtarimas išlieka), gydymą galima tęsti.

Gydytojas turi atkreipti dėmesį ypač į tuos simptomus, kurie gali reikšti PDL arba JCV GLN ir kurių gali nepastebėti pacientas (pvz., į kognityvinius, psichikos simptomus arba smegenėlių sindromą). Taip pat reikia patarti pacientams, kad jie informuotų savo partnerius arba slaugytojus apie gydymą, nes pastarieji gali pastebėti simptomus, kurių neįaučia patys pacientai.

Buvo pranešta apie PDL išsivystymą pacientams, kurie nutraukė natalizumabo vartojimą ir kuriems nutraukimo metu tyrimų duomenys nerodė galimo PDL. Maždaug 6 mėnesius po Tyruko vartojimo nutraukimo pacientai ir gydytojai turėtų ir toliau laikytis to paties stebėjimo protokolo ir atidžiai stebėti naujus požymius ir simptomus, kurie galėtų reikšti PDL.

Jeigu pacientui išsivysto PDL, gydymą natalizumabu reikia visai nutraukti.

Atsistačius PDL sergančių pacientų, kurių sutrikusi imuninė sistema, imunitetui, jų būklę pagerėja.

Remiantis retrospektyvine natalizumabu gydytų pacientų analize nuo jo registracijos, tarp pacientų, kuriems buvo taikyta PLEX, ir tų, kuriems tai nebuvo taikyta, 2 metų trukmės išgyvenamumo po PDL nustatymo skirtumo nepastebėta. Kitas aplinkybes dėl PDL gydymo žr. „Informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse“.

PDL ir IRIS (imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, angl. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*)

Beveik visiems PDL susirgusiems natalizumabą vartojusiems pacientams, nutraukus vaistinio preparato vartojimą arba pašalinus jį iš organizmo išsivysto IRIS. Manoma, kad imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, siejamas su sunkiomis neurologinėmis komplikacijomis ir galintis baigtis mirtimi, PDL sergantiems pacientams išsivysto dėl imuninės funkcijos atsistatymo. Sveikimo nuo PDL metu pacientus būtina stebėti dėl IRIS išsivystymo ir imtis atitinkamų priemonių susijusiam uždegimui gydyti (daugiau informacijos žr. „Informacijoje gydytojui ir gydymo gairėse“).

Infekcijos, įskaitant kitas oportunistines infekcijas

Yra pranešimų apie kitų oportunistinių infekcijų pasireiškimą natalizumabo vartojimo metu, daugiausia Krono liga sergantiems pacientams, kurių sutrikusi imuninė sistema arba kuriems ryškiai išreikšti gretutinės ligos požymiai, tačiau ir kitiems vaistinio preparato vartojantiems pacientams, kuriems nepasireiškia šie gretutiniai požymiai, negalima atmesti padidėjusio oportunistinių infekcijų pavojaus. Natalizumabo monoterapija gydytiems pacientams, sergantiems IS, taip pat pasireiškė oportunistinių infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Šio gydymo metu didėja encefalito ir meningito, sukeltų *herpes simplex* ir *varicella zoster* virusų, išsivystymo rizika. Vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus ir kartais mirtinus atvejus išsėtine skleroze sergantiems pacientams, gavusiems gydymą (žr. 4.8 skyrių). Jei pasireiškia *herpes* virusų sukeltas encefalitas ar meningitas, reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir skirti tinkamą gydymą nuo *herpes* virusų sukulto encefalito ar meningito.

Ūminė tinklainės nekrozė (ŪTN) yra reta staiga atsirandanti ir greitai besivystanti virusinė tinklainės infekcija, kurią sukelia pūslelinės šeimos virusai (pvz., *varicella zoster*). ŪTN buvo nustatyta natalizumabu gydomiems pacientams, ir ji gali sukelti apakimą. Pacientus, kuriems pasireiškia akių simptomų, pvz., sumažėjęs regėjimo aštrumas, paraudimas ir skausminga akis, reikia nukreipti atlikti tinklainės ištyrimą dėl ŪTN. Po ŪTN klinikinės diagnozės nustatymo reikia apsvarstyti galimybę nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą šiems pacientams.

Gydytojas, skiriantis vaistinį preparatą, turi atsižvelgti į oportunistinių infekcijų galimybę terapijos metu ir įtraukti jas į diferencinį infekcijų, pasireiškiančių natalizumabu gydomiems pacientams, diagnozavimą. Įtarus oportunistinę infekciją, vartojimą reikia nutraukti, kol bus galima atmesti tokių infekcijų galimybę remiantis kitais tyrimais.

Jeigu šį vaistinį preparatą vartojančiam pacientui išsivysto oportunistinė infekcija, gydymą vaistiniu preparatu reikia visai nutraukti.

Mokomoji priemonė

Visi gydytojai, kurie ketina skirti šį vaistinį preparatą, privalo užtikrinti, kad jie yra susipažinę su informacija gydytojui ir gydymo gairėmis.

Gydantieji gydytojai turi su pacientais aptarti gydymo natalizumabu naudą ir pavojus ir pateikti jiems paciento išpėjimą kortelę. Būtina informuoti pacientus, kad pasireiškus bet kokiai infekcijai, jie turi informuoti savo gydytoją, kad vartoja šį vaistinį preparatą.

Gydytojai turėtų informuoti pacientus apie nepertraukiamo dozavimo svarbą, ypač pirmaisiais gydymo mėnesiais (žr. Padidėjęs jautrumas).

Padidėjęs jautrumas

Su natalizumabo vartojimu susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos, tame tarpe ir sunkios sisteminės reakcijos (žr. 4.8 skyrių). Šios reakcijos paprastai pasireiškėdavo infuzijos metu arba per 1 valandą po infuzijos. Didžiausias padidėjusio jautrumo pavojus kyla pirmųjų infuzijų metu ir pacientams, atnaujinusiems vartojimą po pradinio trumpalaikio pavartojimo (vienos ar dviejų infuzijų) ir ilgalaikio periodo (trijų mėnesių ar ilgiau) be gydymo. Tačiau padidėjusio jautrumo reakcijų gali kilti ir bet kurios kitos infuzijos metu.

Infuzijos metu ir 1 valandą po infuzijos pacientus būtina stebėti (žr. 4.8 skyrių). Būtina pasiruošti reikiamas priemones galimoms padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti.

Pasireiškus pirmiesiems padidėjusio jautrumo požymiams, būtina nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą.

Jeigu pacientui pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija, gydymą natalizumabu reikia visai nutraukti.

Kartu taikomas gydymas imunosupresantais

Natalizumabo, vartojamo kartu su kitu imunosupresiniu ir antineoplastiniu gydymu, saugumas ir veiksmingumas nėra pilnai nustatytas. Šias medžiagas vartojant kartu su šiuo vaistiniu preparatu gali padidėti infekcijų (tame tarpe oportunistinių) pavojus, todėl bendras skyrimas kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

3 fazės IS klinikinių tyrimų metu, infuzuojant natalizumabo į veną, gretutinis atkryčių gydymas skiriant trumpą kortikosteroidų kursą nebuvo susijęs su padidėjusiu infekcijos dažniu. Trumpi kortikosteroidų kursai gali būti skiriami derinyje su šiuo vaistiniu preparatu.

Ankstesnis gydymas imunosupresantais arba imunomoduliatoriais

Pacientams, anksčiau vartojusiems imunosupresinių vaistinių preparatų, yra padidėjusi PDL rizika. Tyrimų, skirtų šio vaistinio preparato veiksmingumui ir saugumui įvertinti, kai pacientams gydymas keičiamas iš LEMT su imunosupresiniu poveikiu, neatlikta. Nežinoma, ar pacientams, keičiantiems gydymą iš šių terapijų į šį vaistinį preparatą, yra padidėjusi PDL rizika, todėl šiuos pacientus reikia dažniau stebėti (t. y. panašiai kaip pacientus, keičiančius gydymą iš imunosupresantų į šį vaistinį preparatą, žr. „MRT tyrimas PDL nustatyti“).

Anksčiau imunosupresantų vartojusiems pacientams vaistinio preparato reikia skirti atsargiai, paliekant pakankamai laiko jų imuninei sistemai atsistatyti. Prieš pradėdant gydymą, gydytojai turi įvertinti kiekvieną konkretų atvejį ir nustatyti, ar yra imuniteto sutrikimo požymių (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams keičiant gydymą iš kitų LEMT į šį vaistinį preparatą, reikia atsižvelgti į kitos terapijos pusperiodį ir veikimo būdą, kad išvengtų papildomo imunitetą slopinančio poveikio, tuo pat metu sumažinant ligos reaktyvacijos riziką. Prieš pradėdant gydymą, rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT, įskaitant limfocitų skaičius), siekiant užtikrinti, kad būtų praėjęs ankstesnio gydymo poveikis imunitetui (t. y. citopenija).

Pacientams gydymas gali būti keičiamas tiesiogiai iš gydymo beta interferonu arba glatiramero acetatu į gydymą natalizumabu, jeigu nėra atitinkamų su gydymų susijusių nukrypimų, pvz., neutropenijos ir limfopenijos.

Keičiant gydymą iš dimetilfumarato, laikotarpis, per kurį vaistinis preparatas pasišalina iš organizmo, turi būti pakankamas, kad, prieš pradėdant gydymą, normalizuotųsi limfocitų skaičius.

Nutraukus fingolimodo vartojimą, limfocitų skaičius palaipsniui grįžta į normos ribas per 1-2 mėnesius nuo gydymo pabaigos. Laikotarpis, per kurį vaistinis preparatas pasišalina iš organizmo, turi būti pakankamas, kad, prieš pradėdant gydymą, normalizuotųsi limfocitų skaičius.

Teriflunomidas yra lėtai šalinamas iš plazmos. Netaikant pagreitinotos eliminacijos procedūros, teriflunomido klirensas iš plazmos gali trukti nuo kelių mėnesių iki 2 metų. Rekomenduojama pagreitinotos eliminacijos procedūra, kaip nurodyta teriflunomido preparato charakteristikų santraukoje, arba laikotarpis, per kurį vaistinis preparatas pasišalina iš organizmo, turi būti ne trumpesnis nei 3,5 mėnesio. Pacientams keičiant gydymą iš teriflunomido į šį vaistinį preparatą, reikalingas atsargumas dėl galimo gretutinio poveikio imunitetui.

Alemtuzumabas turi visišką ilgalaikį imunosupresinį poveikį. Kadangi tikroji šio poveikio trukmė nežinoma, pradėti gydymo šiuo vaistiniu preparatu po gydymo alemtuzumabu nerekomenduojama, nebent nauda yra neabejotinai didesnė už riziką atskiram pacientui.

Imunogeniškas

Ligos pablogėjimai ar su infuzija susiję reiškiniai gali reikšti antikūnų prieš natalizumabą vystymąsi. Tokiais atvejais reikia įvertinti antikūnų buvimą ir, jei pakartotinis testas po bent 6 savaičių vėl būna teigiamas, gydymą reikia nutraukti, kadangi nuolatinis antikūnų susidarymas sietinas su žymiu natalizumabo veiksmingumo sumažėjimu ir padidėjusio jautrumo reakcijų galimybės išaugimu (žr. 4.8 skyrių).

Kadangi pacientai, patyrę pradinį trumpalaikį natalizumabo poveikį ir po to ilgesnį laiką negavę gydymo, turi didesnę riziką antikūnų prieš natalizumabą atsiradimui ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijos po pakartotinio dozavimo išsivystymui, reikia įvertinti antikūnų buvimą ir, jei pakartotinis testas po bent 6 savaičių vėl būna teigiamas, pacientas toliau neturi būti gydomas natalizumabu (žr. 5.1 skyrių).

Poveikis kepenims

Po vaistinio preparato atsiradimo rinkoje užfiksuoti spontaniniai pranešimai apie sunkų nepageidaujamą poveikį kepenims (žr. 4.8 skyrių). Tokie kepenų pažeidimai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu, netgi po pirmosios dozės. Kai kuriais atvejais tokios reakcijos pasikartojė atnaujinus gydymą. Kai kuriems pacientams, jau anksčiau sirgusiems kepenų ligomis ir gavusiems gydymą, kepenų funkcijos tyrimų rodmenys pablogėjo. Pacientai turi būti tinkamai stebimi dėl kepenų pažeidimus rodančių požymių ir simptomų. Būtina juos įspėti, kad atsiradus tokiems simptomams kaip gelta ir vėmimas, reikia kreiptis į gydytoją. Esant sunkiam kepenų pažeidimui, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Trombocitopenija

Vartojant natalizumabą, buvo pranešta apie trombocitopeniją, įskaitant imuninę trombocitopeninę purpurą (ITP). Vėlyvas trombocitopenijos diagnozės nustatymas ir gydymas gali lemti sunkias ir gyvybei pavojingas pasekmes. Pacientams reikia pasakyti, kad, pastebėję bet kokius neįprasto arba ilgai trunkančio kraujavimo požymius, petechijas arba savaiminį kraujosruvų atsiradimą, jie nedelsdami apie tai praneštų gydytojui. Jei nustatoma trombocitopenija, reikia apsvarstyti, ar neverta nutraukti natalizumabo vartojimo.

Gydymo nutraukimas

Nusprendus nutraukti gydymą natalizumabu, gydytojas turi atsižvelgti, kad natalizumabo lieka kraujyje ir kad išlieka jo farmakodinaminis poveikis (pvz., padidėjęs limfocitų kiekis) maždaug 12 savaičių po paskutinės dozės suvartojimo. Tuo laikotarpiu pradėjus kitą gydymą pasireikš vartojimo kartu su natalizumabu požymiai. Šiuo periodu bendra ekspozicija su tokiais vaistiniais preparatais, kaip interferonas ir glatiramero acetatas klinikinių tyrimų metu nebuvo susieta su saugumo pavojumi. Nėra duomenų apie bendrą ekspoziciją su imunosupresiniais vaistiniais preparatais pacientams, sergantiems IS. Vartojant šiuos vaistinius preparatus greitai po to kai buvo nutrauktas gydymas natalizumabu, gali padidėti imunitetą slopinamasis poveikis. Tai reikia kruopščiai įvertinti kiekvienu konkrečiu atveju ir numatyti laikotarpį, per kurį natalizumabas pašalinama iš organizmo. Trumpi steroidų, naudojamų paūmėjimų gydymui, kursai klinikinių tyrimų metu nebuvo susieti su padidėjusiu infekcijų pavojumi.

Natrio kiekis

Prieš praskiedžiant šį vaistinį preparatą, viename vaistinio preparato flakone yra 52 mg natrio, t. y. 2,6 % PSO rekomenduojamos 2 g natrio didžiausios paros normos suaugusiajam.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Natalizumabo negalima vartoti kartu su kitomis LEMT (žr. 4.3 skyrių).

Imunizavimas

Atsitiktinių imčių atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo 60 remituojančia išsėtine skleroze (IS) sergančių pacientų, parodė, kad 6 mėnesius natalizumabą vartojusiems pacientams žymaus humoralinio imuninio atsako į atkūrimo (angl. *recall*) antigeną (stabligės toksoidą) nėra ir kad humoralinis imuninis atsakas į neoantigeną (*megathura crenulata* hemocianiną) yra tik nežymiai mažesnis arba sumažėjęs, palyginti su kontroline grupe, kurios nariai vaistinio preparato nevartojo. Gyvų vakcinų tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Jeigu moteris pastoja šio vaistinio preparato vartojimo metu, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę. Vertinant šio vaistinio preparato vartojimo nėštumo metu naudos ir rizikos santykį, reikia atsižvelgti į pacientės klinikinę būklę ir galimą ligos aktyvumo atsinaujinimą nutraukus gydymą vaistiniu preparatu.

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Klinikinių tyrimų, perspektyviojo nėštumų registro, po vaistinio preparato registracijos stebėtų atvejų ir turimi literatūros duomenys nerodo natalizumabo ekspozicijos poveikio nėštumo baigtims.

Užbaigtame perspektyviajame natalizumabo vartojimo nėštumo metu registre yra duomenys apie 355 nėštumų baigtis. Gimė 316 gyvų naujagimių ir buvo pranešta, kad 29 iš jų buvo su apsigimimais. Šešiolika iš 29 apsigimimų buvo įvertinti kaip sunkūs apsigimimai. Apsigimimų dažnis atitinka apsigimimų dažnį kituose nėštumų registruose, kuriuose yra duomenys apie pacientes, kurioms diagnozuota išsėtinė sklerozė. Įrodymų apie specifinius apsigimimus vartojant natalizumabą nėra.

Nėra tinkamų ir gerai kontroliuojamų natalizumabo tyrimų su nėščiomis moterimis.

Poregistraciniu laikotarpiu natalizumabą nėštumo metu vartojusių moterų kūdikiams nustatyta trombocitopenija ir anemija. Naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo natalizumabą, rekomenduojama stebėti trombocitų skaičių ir hemoglobino kiekį.

Šis vaistinis preparatas nėštumo metu turėtų būti skiriamas tik esant būtinybei. Jei moteris pastoja vartodama natalizumabą, derėtų apsvarstyti natalizumabo skyrimo nutraukimą.

Žindymas

Natalizumabas išsiskiria į motinos pieną. Natalizumabo poveikis naujagimiams/kūdikiams nežinomas. Gydymo natalizumabu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Vieno tyrimo su jūros kiaulytėmis metu, skiriant dozes, kurios yra didesnės negu skiriamos žmogui, pastebėtas patelių vaisingumo sumažėjimas; natalizumabas neturi poveikio patinų vaisingumui. Manoma, kad natalizumabo poveikis žmogaus vaisingumui yra mažai tikėtinas, jeigu vartojama maksimali rekomenduojama dozė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tyruko gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus natalizumabo, gali pasireikšti galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Placebu kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 1 617 IS sergančių pacientų, gydytų natalizumabu iki 2 metų (placebo grupė: 1 135), metu nepageidaujamas poveikis, dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą, pasireiškė 5,8 % pacientų, gydytų natalizumabu (placebo grupėje: 4,8 %). Per dvejus klinikinių tyrimų metus nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 43,5 % pacientų, gydytų natalizumabu (placebo grupėje: 39,6 %).

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 6 786 pacientai, gydyti natalizumabu (intravenine infuzija ir poodine injekcija), dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas poveikis, susijęs su natalizumabo vartojimu, buvo galvos skausmas (32 %), nazofaringitas (27 %), nuovargis (23 %), šlapimo takų infekcija (16 %), pykinimas (15 %), sąnarių skausmas (14 %) ir galvos svaigimas (11 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau 1 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų metu, saugumo tyrimų po registracijos metu ir spontaniniuose pranešimuose. Pagal organų sistemų klases jos išvardytos tokiose dažnių grupėse: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis				
	<i>Labai dažnas</i>	<i>Dažnas</i>	<i>Nedažnas</i>	<i>Retas</i>	<i>Nežinomas</i>
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	Nazofaringitas, šlapimo takų infekcija	<i>Herpes</i> infekcija	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija	Akių <i>herpes</i> infekcija	Herpetinis meningoencefalitas, JC viruso granuliuotų ląstelių neuropatija, nekrozinė herpetinė retinopatija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		Padidėjęs jautrumas	Anafilaksinė reakcija, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas		
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		Anemija	Trombocitopenija, imuninė trombocitopeninė purpura (ITP), eozinofilija	Hemolizinė anemija, branduolius turintys eritrocitai	
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai</i>				Hiperbilirubinemija	Kepenų pažeidimas

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis				
	<i>Labai dažnas</i>	<i>Dažnas</i>	<i>Nedažnas</i>	<i>Retas</i>	<i>Nežinomas</i>
<i>Tyrimai</i>		Padidėjęs kepenų fermento aktyvumas, vaistui būdingų antikūnų susidarymas			
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>	Su infuzija susijusi reakcija				
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		Dispneja			
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Pykinimas	Vėmimas			
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis	Karščiavimas, drebulys, infuzijos vietos reakcija, injekcijos vietos reakcija	Veido edema		
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Niežėjimas, bėrimas, dilgėlinė		Angioedema	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Raudonis			
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Galvos svaigimas, galvos skausmas				
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Artralgija				

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos (SISR)

Per dvejų metų trukmės IS sergančių pacientų klinikinius tyrimus su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos apibrėžtos kaip tos reakcijos, kurios atsirado infuzijos metu ar per 1 valandą po infuzijos. Šių reakcijų pasireiškė 23,1 % IS sergančių pacientų, gydytų natalizumabu (placebo grupėje: 18,7 %). Reiškiniai, kurie natalizumabu gydytiems pacientams pasireiškė dažniau, nei placebo grupėje, yra galvos svaigimas, pykinimas, dilgėlinė ir sąstingis.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Per dvejų metų trukmės placebo kontroliuojamus IS sergančių pacientų klinikinius tyrimus padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė iki 4 % pacientų. Anafilaksinės ir anafilaktoidinės reakcijos pasireiškė mažiau nei 1 % natalizumabą vartojusių pacientų. Padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai atsiradavo infuzijos metu arba per 1 valandą laikotarpyje po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Po vaistinių preparatų patekimo į rinką buvo pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios pasireiškė su vienu ar daugiau iš toliau išvardytų susijusių simptomų: sumažėjusiu kraujospūdžiu, padidėjusiu kraujospūdžiu, skausmu krūtinėje, diskomfortu krūtinėje, dispneja, angioneurozine edema, kartu su tokiais labiau įprastiniais simptomais kaip išbėrimu ir dilgėline.

Imunogeniškas

Gydant natalizumabu gali susidaryti antikūnų prieš natalizumabą. Dėl nuolatinio antikūnų susidarymo natalizumabo veiksmingumas žymiai sumažėja bei išauga padidėjusio jautrumo reakcijų pavojus. Kitos su infuzija susijusios reakcijos, sietinos su nuolatinio antikūnų susidarymu, yra sąstingis, pykinimas, vėmimas ir veido raudonis (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu maždaug po 6 mėnesių terapijos įtariamas nuolatinis antikūnų susidarymas (dėl sumažėjusio veiksmingumo arba pasireiškus su infuzija susijusioms reakcijoms), tai galima aptikti ir patvirtinti po 6 savaitių po pirmojo teigiamo testo atliekamu testu. Atsižvelgiant į sumažėjusio veiksmingumo tikimybę ar galimą padidėjusio jautrumo arba su infuzija susijusių reakcijų pavojų pacientams, kurių organizme nuolat susidaro antikūnai, gydymą reikia nutraukti.

Infekcijos, įskaitant PDL ir oportunistines infekcijas

Per 2 metų trukmės kontroliuojamus IS sergančių pacientų klinikinius tyrimus infekcijų dažnis padidėjo apie 1,5 paciento per metus ir natalizumabo, ir placebo grupėse. Ir natalizumabą, ir placebo vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškė panašaus pobūdžio infekcijos. IS klinikinių tyrimų metu buvo vienas pranešimas apie nesunkų *cryptosporidium* sukeltą viduriavimą. Kitų klinikinių tyrimų metu pranešta apie papildomus oportunistinių infekcijų atvejus; kai kurie jų buvo mirtini. Dauguma pacientų infekcijų metu nenutraukė gydymo natalizumabu ir, tinkamai gydant, pasveiko.

Klinikinių tyrimų metu pūslelinės infekcijos (*Varicella-Zoster* virusas, *Herpes-simplex* virusas) atvejai buvo truputį dažnesni natalizumabu gydytiems pacientams, nei placebo gydytiems pacientams. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje buvo gauta pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus ir kartais mirtinus *herpes simplex* arba *varicella zoster* sukeltų encefalito ir meningito atvejus išsėtine skleroze sergantiems pacientams, gydomiems natalizumabu. Gydymo natalizumabu trukmė iki šių atvejų pradžios svyravo nuo kelių mėnesių iki kelerių metų (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato registracijos natalizumabu gydomiems pacientams retais atvejais buvo nustatyta ŪTN. Kai kurie iš šių atvejų nustatyti pacientams, kuriems buvo centrinės nervų sistemos (CNS) pūslelinės infekcijų (pvz., pūslelinės sukeltas meningitas ir encefalitas). Kai kuriems pacientams sunkūs ŪTN atvejai, pažeidžiantys vieną arba abi akis, sukėlė aklumą. Šiais atvejais praneštas gydymas apėmė antivirusinį gydymą ir kai kuriais atvejais – operacinį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų, vaistiniam preparatui jau esant rinkoje atliktų stebėjimo tyrimų bei pasyviojo poregistraciniu stebėjimo metu pranešta apie PDL atvejus. PDL paprastai sukelia sunkų neįgalumą arba mirtį (žr. 4.4 skyrių). Poregistraciniu metu vartojant natalizumabą taip pat buvo pranešta apie JCV GLN atvejus. JCV GLN simptomai yra panašūs į PDL.

Poveikis kepenims

Po vaistinio preparato atsiradimo rinkoje užfiksuoti spontaniai pranešimai apie sunkius kepenų pažeidimus, padidėjusį kepenų fermentų kiekį, hiperbilirubinemiją (žr. 4.4 skyrių).

Anemija ir hemolizinė anemija

Stebėjimo tyrimuose vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo pranešimų apie retus sunkius anemijos ir hemolizinės anemijos atvejus pacientams, gydytiems natalizumabu.

Piktybiniai dariniai

Per 2 gydymo metus nebuvo nustatyta piktybinių darinių atsiradimo dažnio ar jų rūšies skirtumų natalizumabo ir placebo grupėse. Tačiau norint pilnai atmesti natalizumabo poveikį piktybinių darinių susidarymui, būtina atlikti ilgiau trunkančius stebėjimus (žr. 4.3 skyrių).

Poveikis laboratorinių tyrimų rezultatams

2 metų trukmės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo IS sergantys pacientai, gydymas natalizumabu buvo siejamas su padidėjusiu cirkuliuojančių limfocitų, monocitų, eozinofilų, bazofilų ir raudonųjų kraujo kūnelių su branduoliu kiekiu. Neutrofilų kiekio padidėjimo nenustatyta. Limfocitų, monocitų, eozinofilų ir bazofilų (atskiro tipo ląstelių) gali padaugėti nuo 35 % iki 140 % lyginant su pradine būkle, tačiau, vartojant i.v., vidutinis ląstelių kiekis išlieka normos ribose. Gydymo, vartojant natalizumabo i.v. formą, metu nustatytas nežymus hemoglobino kiekio (vidutiniškai sumažėjo 0,6 g/dl), hematokrito (vidutiniškai sumažėjo 2 %) ir raudonųjų kūnelių skaičiaus (vidutiniškai sumažėjo $0,1 \times 10^6/l$) sumažėjimas. Visi kraujo rodiklių pakitimai iki prieš gydymą buvusio lygio paprastai atsistato per 16 savaičių po paskutinės natalizumabo dozės suvartojimo ir šie pakitimai nesietini su klinikiniais simptomais. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje taip pat gauta pranešimų apie eozinofiliją (eozinofilų skaičius $>1\ 500/mm^3$) be klinikinių simptomų pasireiškimo. Tokiais atvejais kai gydymas buvo nutrauktas, padidėjęs eozinofilų skaičius tapo normaliu.

Trombocitopenija

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, buvo pranešta apie trombocitopeniją ir imuninę trombocitopeninę purpurą (ITP), kurios pasireiškė nedažnai.

Vaikų populiacija

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo įvertinti 621 IS sergančiam vaikui, kurių duomenys buvo įtraukti į metaanalizę (taip pat žr. 5.1 skyrių). Šių duomenų ribose naujų saugumo signalų šiai pacientų populiacijai nenustatyta. Metaanalizės metu buvo nustatytas 1 pūslelinės (*herpes*) virusų sukulto meningito atvejis. Metaanalizės metu PDL atvejų nebuvo nustatyta, tačiau apie pasireiškusių PDL atvejus natalizumabu gydytiems vaikams buvo pranešta po vaistinio preparato registracijos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Didesnių nei 300 mg dozių saugumas nebuvo tinkamai įvertintas. Didžiausias natalizumabo kiekis, kurį galima saugiai suleisti, nebuvo nustatytas.

Nėra žinomo natalizumabo perdozavimo priešnuodžio. Gydymą sudaro vaistinio preparato nutraukimas ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA23.

Tyruko yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinaminis poveikis

Natalizumabas yra selektyvus adhezinių molekulių inhibitorius ir jungiasi su žmogaus integrinų $\alpha 4$ subvienetais, kurių ekspresija ypač didelė ant visų leukocitų, išskyrus neutrofilus, paviršiaus.

Natalizumabas specifiskai jungiasi su $\alpha 4\beta 1$ integrinu ir blokuoja sąveiką su jo specifiniu receptoriu – kraujagyslių ląstelių adhezine molekule 1 (VCAM 1), ir ligandais osteopontinu bei alternatyviai mRNR lygyje subrandintu fibronektino surišimo domenu – jungiamuoju segmentu 1 (CS 1). Natalizumabas blokuoja $\alpha 4\beta 7$ integrino sąveiką su gleivinės adresinu – ląstelių adhezine molekule 1 (MadCAM 1). Nutraukus šią molekulinę sąveiką, blokuojama mononuklearinių leukocitų transmigracija per endotelį į uždegimo apimtą parenchimos audinį. Tolesnis natalizumabo poveikio mechanizmas gali būti vykstančių uždegimo reakcijų ligos pažeistuose audiniuose stabdymas, slopinant $\alpha 4$ ekspresuojančių leukocitų sąveiką su savo ligandais tarpląsteliniam užpilde ir ant parenchimos ląstelių. Tad natalizumabas gali veikti kaip uždegiminio proceso ligos pažeistoje vietoje inhibitorius ir slopinti tolesnį imuninių ląstelių susitelkimą uždegimo apimtuose audiniuose.

Manoma, kad sergant IS, dėl suaktyvintų T limfocitų skverbimosi per hematoencefalinį barjerą (HEB) gali atsirasti pakitimų. Leukocitams migruojant per HEB, adhezinės molekulės, esančios ant uždegimo pažeistų ląstelių, sąveikauja su kraujagyslių sienelių endotelio ląstelėmis. $\alpha 4\beta 1$ sąveika su taikiniai yra svarbus pataloginio smegenų uždegimo komponentas, tad ją nutraukus, uždegimas sumažėja. Normaliomis sąlygomis VCAM 1 neekspresuoja smegenų parenchimoje, tačiau esant uždegimą sukeliančių citokinų, VCAM 1 ekspresija yra aktyvinama ant endotelio ląstelių, ir galbūt ant glialiųjų ląstelių, esančių šalia uždegimo vietos. Kai sergant IS išsivysto centrinės nervų sistemos (CNS) uždegimas IS, būtent $\alpha 4\beta 1$ sąveika su VCAM 1, CS 1 ir osteopontinu yra tarpinė grandis, sąlygojanti tvirtą leukocitų adheziją ir transmigraciją į smegenų parenchimą bei galinti palaikyti CNS audinio uždegimo proceso grandininę reakciją. Šių $\alpha 4\beta 1$ molekulinę sąveikų su taikiniai blokavimas sumažina smegenų uždegimo proceso aktyvumą sergant IS ir slopina tolesnį imuninių ląstelių perdavimą į uždegimo apimtus audinius bei tuo pačiu sumažina IS pakitimų susidarymą ir plitimą.

Klinikinis veiksmingumas

AFFIRM klinikinis tyrimas

Vaistinio preparato monoterapijos veiksmingumas buvo tiriamas dvejų metų trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose klinikiuose tyrimuose (AFFIRM studija), kuriuose dalyvavo RRIS sergantys pacientai, prieš įtraukimą į tyrimus patyrę bent 1 klinikinį paūmėjimą per metus ir kurių rodiklis pagal Kurtzke išplėstinę neįgalumo būsenos skalę (EDSS) buvo nuo 0 iki 5. Pacientų amžiaus mediana buvo 37 metai, ligos trukmės mediana – 5 metai. Pacientams atsitiktinių imčių metodu santykiu 2:1 buvo skirtas natalizumabas 300 mg (n = 627) arba placebo (n = 315), vartojami kas 4 savaitės – iki 30 infuzijų per visą gydymo laikotarpį. Neurologinis vertinimas buvo atliekamas kas 12 savaičių ir įtariamų paūmėjimų metu. Kasmet buvo atliekama MR tomografija T1 gadolinio (Gd) išryškintų pakitimų ir T2 hiperintensyviųjų pakitimų įvertinimui.

Tyrimų charakteristikos ir rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. AFFIRM studija: pagrindinės charakteristikos ir rezultatai		
Tyrimo planas	Monoterapija; 120 savaičių atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami paralelinių grupių tyrimai	
Tiriamieji	Recidyvuojanti remituojanti IS (McDonald kriterijai)	
Gydymas	Placebas / natalizumabas 300 mg i.v. kas 4 savaites	
Vienerių metų gydymo kriterijus	Paūmėjimų dažnis	
Dvejų metų gydymo kriterijus	Neįgalumo progresavimas pagal EDSS	
Antriniai kriterijai:	Paūmėjimų dažnio kintamieji / MRT kintamieji	
Tiriamieji	Placebas	Natalizumabas
Atsitiktinių imčių	315	627
Baigė 1 metų gydymo kursą	296	609
Baigė 2 metų gydymo kursą	285	589
Amžius metais, mediana (diapazonas)	37 (19–50)	36 (18–50)

2 lentelė. AFFIRM studija: pagrindinės charakteristikos ir rezultatai		
Sirgimo IS trukmė metais, mediana (diapazonas)	6,0 (0–33)	5,0 (0–34)
Laikotarpis po diagnozės metais, mediana (diapazonas)	2,0 (0–23)	2,0 (0–24)
Paūmėjimai per paskutinius 12 mėnesių, mediana (diapazonas)	1,0 (0–5)	1,0 (0–12)
EDSS atskaitos taškas, mediana (diapazonas)	2 (0–6,0)	2 (0–6,0)
REZULTATAI		
Paūmėjimų dažnis per metus		
Po vienerių metų (pirminis kriterijus)	0,805	0,261
Po dvejų metų	0,733	0,235
Vieneri metai	Dažnio koeficientas 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
Dveji metai	Dažnio koeficientas 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Be paūmėjimų		
Po vienerių metų	53 %	76 %
Po dvejų metų	41 %	67 %
Neįgalumas		
Progresavimo proporcija ¹ (patvirtinimas po 12 savaičių; pirminė išdava)	29 %	17 %
	Pavojaus koeficientas 0,58 CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Progresavimo proporcija ¹ (patvirtinimas po 24 savaičių)	23 %	11 %
	Pavojaus koeficientas 0,46 CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRT (0–2 metai)		
T2 hiperintensyviųjų pakitimų apimtys pokyčio mediana procentais	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Naujų ir naujai išplitusių T2 hiperintensyviųjų pakitimų kiekio vidurkis	11,0	1,9 (p<0,001)
T1 hipointensyviųjų pakitimų kiekio vidurkis	4,6	1,1 (p<0,001)
Gd išryškintų pakitimų kiekio vidurkis	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Neįgalumo progresavimas buvo pripažįstamas bent 1,0 balu padidėjus EDSS rodikliui, lyginant su išeitiniu EDSS \geq 1,0, išlikęs 12 arba 24 savaites, arba bent 1,5 balo padidėjus EDSS rodikliui, lyginant su išeitiniu EDSS =0, išlikęs 12 arba 24 savaites.		

Nuo sparčiai besivystančios RRIS gydytų pacientų pogrupyje (pacientai, patyrę 2 ir daugiau paūmėjimų ir turintys 1 ar daugiau Gd+ pakitimą) metinis atkryčių dažnis buvo 0,282 natalizumabo grupėje (n=148) ir 1,455 placebo grupėje (n=61) (p <0,001). Neįgalumo progresavimo pavojaus koeficientas buvo 0,36 (95 % CI: 0,17, 0,76) p=0,008. Šie rezultatai gauti *post hoc* analizės būdu ir traktuotini atsargiai. Nėra duomenų apie paūmėjimų sunkumą prieš įtraukiant pacientus į tyrimus.

Natalizumabo stebėjimo programa

Tebevykstančios natalizumabo stebėjimo programos, 4 fazės, daugiacentrio, vienos grupės tyrimo (n = 5 770) tarpinė rezultatų (2015 m. gegužės mėn.) analizė parodė, kad pacientams keičiant gydymą iš beta interferono (n = 3 255) ar glatiramero acetato (GA) (n = 1 384) į natalizumabą, buvo nustatytas ilgalaikis, reikšmingas metinio atkryčių dažnio sumažėjimas (p < 0,0001). Vidutiniai EDSS balai

išliko stabilūs per 5 metus. Atitinkant veiksmingumo rezultatus, gautus pacientams, keičiantiems gydymą iš beta interferono ar GA į natalizumabą, pacientams, keičiantiems gydymą iš fingolimodo ($n = 147$) į šį vaistinį preparatą, buvo nustatytas reikšmingas metinio atkryčių dažnio (MAD) sumažėjimas, kuris išliko stabilus per 2 metus, ir vidutiniai EDSS balai išliko stabilūs, lyginant su pradine būkle, iki 2-ųjų metų. Interpretuojant šiuos duomenis, reikia atsižvelgti į ribotą imties dydį ir trumpesnę natalizumabo ekspoziciją šiame pacientų pogrupyje.

Vaikų populiacija

Po vaistinio preparato registracijos buvo atlikta metaanalizė naudojant natalizumabu gydyto 621 IS sergančio vaiko duomenis (amžiaus mediana 17 metų, intervalas buvo nuo 7 iki 18 metų, 91 % buvo ≥ 14 metų). Šios analizės metu nedideliame pacientų, kurių duomenys iki gydymo buvo prieinami (158 iš 621 paciento), pogrupiui buvo nustatytas MAD sumažėjimas nuo prieš gydymą buvusio 1,466 (95 % PI 1,337, 1,604) iki 0,110 (95 % PI 0,094, 0,128).

Išplėstinis dozavimo intervalas

Iš anksto apibrėžtoje, retrospektyvinėje JAV natalizumabo intravenine injekcija gydomų pacientų, kurių organizme yra antikūnų prieš JCV, analizėje buvo palyginta pacientų, gydytų patvirtintu dozavimo intervalu, ir pacientų, gydytų pailginto intervalo dozavimu, kaip nustatyta per pastaruosius 18 ekspozicijos mėnesių (PID, vidutinis dozavimo intervalas – maždaug 6 savaitės), PDL rizika. Dauguma (85 %) dozes pagal PID gavusių pacientų, prieš pereinant prie PID, vartojo vaistinį preparatą pagal patvirtintą dozavimą ≥ 1 metus. Analizė parodė PDL rizikos sumažėjimą pacientams, gydytiems pagal PID (rizikos santykis = 0,06, rizikos santykio 95 % PI = nuo 0,01 iki 0,22).

Pacientams, kurie pereina prie ilgesnio dozavimo po ≥ 1 metų trukmės gydymo pagal patvirtintą šio vaistinio preparato intraveninės injekcijos dozavimą ir kurie metus prieš perėjimą nepatyrė atkryčio, buvo sumodeliuoti veiksmingumo duomenys. Dabartinis farmakokinetikos ir farmakodinamikos savybių statistinis modeliavimas ir simuliacijos rodo, kad IS ligos aktyvumo rizika gali būti didesnė prie ilgesnio dozavimo intervalo pereinantiesiems pacientams, kuriems dozavimo intervalai yra ≥ 7 savaitės. Šiems duomenims patvirtinti nebuvo atlikta jokių perspektyviųjų klinikinių tyrimų.

Natalizumabo veiksmingumas gydant pagal PID nebuvo nustatytas, todėl PID naudos ir rizikos santykis yra nežinomas (žr. „*Leidimas į veną kas 6 savaites*“).

Leidimas į veną kas 6 savaites

Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant perspektyvų, atsitiktinių imčių, intervencinį, kontroliuojamąjį, atvirąjį, vertintojui koduotą, tarptautinį 3 fazės tyrimą (NOVA, 101MS329), kuriame dalyvavo tiriamieji, sergantys recidyvuojančia remituojančia IS pagal 2017 m. McDonald kriterijus, kuriems kas šešias savaites į veną buvo suleidžiama natalizumabo. Tyrimo tikslas buvo įvertinti veiksmingumo skirtumą tarp dozavimo vieną kartą per 6 savaites ir vieną kartą per 4 savaites režimų.

Tyrimo dalyvauti atsitiktinių imčių metodu buvo atrinkti 18-60 metų amžiaus 499 tiriamieji, kurių rodiklis pagal EDSS skalę atrankos metu buvo $\leq 5,5$, kuriems buvo taikomas bent 1 metų trukmės gydymas natalizumabu leidžiant į veną kas keturias savaites ir kurių būklė buvo kliniškai stabili (nebuvo atkryčio per paskutinius 12 mėnesių, atrankos metu nebuvo gadolinio (Gd) išryškintų T1 pakitimų). Tyrimo metu tiriamieji, kurie perėjo prie natalizumabo vartojimo kartą per 6 savaites po bent vienerių metų trukmės gydymo leidžiant į veną kas 4 savaites, buvo vertinami lyginant su tiriamaisiais, kuriems toliau buvo taikomas gydymas leidžiant į veną vieną kartą per 4 savaites.

Pradiniai demografiniai amžiaus, lyties, natalizumabo ekspozicijos trukmės, šalies, kūno svorio, antikūnų prieš JCV buvimo ir atkryčių skaičiaus per vienerius metus iki pirmosios dozės, atkryčių skaičiaus vartojant natalizumabą, ankstesnių LEMT skaičiaus ir ankstesnių LEMT tipų pogrupiai dozavimo vieną kartą per 6 savaites ir vieną kartą per 4 savaites režimų grupėse buvo panašūs.

3 lentelė. NOVA tyrimas: pagrindinės charakteristikos ir rezultatai		
Tyrimo planas	Monoterapija; 3b fazės perspektyvusis, atsitiktinių imčių, intervencinis, kontroliuojamasis, atvirasis, vertintojui koduotas, tarptautinis tyrimas	
Tiriamieji	RRIS (McDonald kriterijai)	
Gydymo skyrimas (1 dalis)	Natalizumabas vieną kartą per 4 savaites po 300 mg i.v.	Natalizumabas vieną kartą per 6 savaites po 300 mg i.v.
Atsitiktinių imčių grupės	248	251
REZULTATAI		
1 dalies mITT ^a populiacija po 72 savaičių	242	247
Nauji / naujai išplitę (N/NI) T2 pakitimai per 72 savaites nuo pradinio įvertinimo Tiriamieji, kuriems pasireiškusių pakitimų skaičius = 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 %)
nėra	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Koreguotasis N/NI T2 hiperintensyviųjų pakitimų skaičiaus vidurkis (pagrindinė vertinamoji baigtis)* 95 % PI ^{b,c}	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Tiriamųjų, kuriems atsirado N/NI T2 pakitimų, dalis	4,1 %	4,3 %
Tiriamųjų, kuriems atsirado T1 hipointensyviųjų pakitimų, dalis	0,8 %	1,2 %
Tiriamųjų, kuriems atsirado Gd išryškintų pakitimų, dalis	0,4 %	0,4 %
Koreguotasis metinis atkryčių dažnis	0,00010	0,00013
Tiriamųjų, kuriems nebuvo atkryčių, dalis**	97,6 %	96,9 %
Dalis, kuriai po 24 savaičių nebuvo patvirtinto EDSS pablogėjimo	92 %	90 %
<p>^a mITT populiacija, į kurią įėjo visi atsitiktinių imčių metodu atrinkti dalyviai, kurie buvo gydomi bent 1 doze tiriamojo vaistinio preparato (natalizumabo SID (standartinio intervalo dozavimas) arba natalizumabo PID (pailginto intervalo dozavimas) ir kuriems po pradinio įvertinimo buvo gautas bent 1 rezultatas, atlikus šiuos klinikinius vertinimus: MRT veiksmingumo vertinimai, atkryčiai, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI skalė.</p> <p>^b Vertinta naudojant neigiamą binominę regresiją, gydymą naudojant kaip klasifikaciją, o pradinį kūno svorį (≤ 80 kg palyginti su > 80 kg), natalizumabo ekspozicijos trukmę pradinio įvertinimo metu (≤ 3 metai palyginti su > 3 metais) ir regioną (Šiaurės Amerika, JK, Europa, Izraelis ir Australija) kaip kovariantes.</p> <p>^c Nustatytos pažaidos įtrauktos į analizę, nepriklausomai nuo interkurentinių reiškinių, o trūkstamos vertės dėl veiksmingumo arba saugumo (6 tiriamieji perėjo prie dozavimo kas 4 savaites ir po 1 tiriamąjį nutraukė gydymą vieną kartą per 6 savaites ir vieną kartą per 4 savaites dozavimo grupėse) užpildomos pagal gydomų tiriamųjų blogiausią atvejį to paties apsilankymo metu toje pačioje gydymo grupėje arba kitaip naudojant daugkartinio užpildymo metodą.</p> <p>* Skaitinį N/NI pakitimų skirtumą, pastebėtą tarp abiejų gydymo grupių, sąlygojo didelis skaičius pažaidų, atsirandančių dviems tiriamiesiems dozavimo kas 6 savaites grupėje – vienam tiriamajam, kuriam pažaidų atsirado praėjus trims mėnesiams po gydymo nutraukimo, ir antram tiriamajam, kuriam po 72 savaičių diagnozuota besimptomė PDL.</p> <p>** Atkryčiai – klinikiniai atkryčiai buvo vertinami kaip apibrėžiama pagal naujus arba pasikartojančius neurologinius simptomus, nesusijusius su karščiavimu arba infekcija, kurių mažiausia trukmė yra 24 valandos.</p>		

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po pakartotino 300 mg natalizumabo dozės suleidimo į veną IS sergantiems ligoniams, vidutinė maksimali stebėta koncentracija serume buvo $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. Dozės skyrimo periodu pastoviosios natalizumabo koncentracijos mažiausiosios vertės vidurkis dozuojant kas 4 savaites buvo nuo $23 \mu\text{g/ml}$ iki $29 \mu\text{g/ml}$. Bet kuriuo metu taikant dozavimo kartą per 6 savaites režimą vidutinė

mažiausioji koncentracija buvo maždaug 60–70 % mažesnė nei taikant dozavimo kartą per 4 savaites režimą. Apskaičiuota, kad pastovioji koncentracija pasiekama maždaug po 24 savaitių. Populiacinė farmakokinetikos analizė apima 12 tyrimų ir 1 781 tiriamąjį, vartojantį dozes nuo 1 iki 6 mg/kg ir fiksuotas 150/300 mg dozes.

Pasiskirstymas

Medianinis pastovusis pasiskirstymo tūris buvo 5,96 l (4,59–6,38 l, 95 % pasikliautinis intervalas).

Eliminacija

Apskaičiuota tiesinio klirenso populiacijos mediana buvo 6,1 ml/val. (5,75–6,33 ml/val., 95 % pasikliautinis intervalas), o apskaičiuotas medianinis pusinės eliminacijos periodas buvo 28,2 dienos. Galutinio pusinės eliminacijos periodo 95-ojo procentilio intervalas yra nuo 11,6 iki 46,2 dienos.

1 781 paciento populiacijos analizėje buvo tiriamas pasirinktų kovariantų, įskaitant kūno masę, amžių, lytį, antikūnų prieš natalizumabą buvimą ir farmacinę formą, poveikis farmakokinetikai. Pastebėta, kad natalizumabo dispozicijai įtakos turi tik kūno masė, antikūnų prieš natalizumabą buvimas ir 2 fazės tyrimuose naudota farmacinė forma. Didėjant kūno masei natalizumabo klirensas didėjo mažiau nei proporcingai, t. y. +/- 43 % kūno masės pokytis sukėlė klirenso pokyčius tik nuo -33 % iki 30 %. Nuolatinis antikūnų prieš natalizumabą buvimas padidino natalizumabo klirensą maždaug 2,45 karto, kas atitiko pastebėtas mažesnes natalizumabo koncentracijas serume pacientams, kurių organizme nuolat yra antikūnų prieš natalizumabą.

Ypatingosios populiacijos

Vaikų populiacija

Natalizumabo farmakokinetika IS sergantiems vaikams neiširta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Natalizumabo farmakokinetika pacientams, kuriems pasireiškė inkstų veiklos nepakankamumas, tiriama nebuvo.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Natalizumabo farmakokinetika pacientams, kuriems pasireiškė kepenų veiklos nepakankamumas, tiriama nebuvo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Daugumos *in vivo* studijų metu buvo nustatyta, kad su natalizumabo farmakologiniu aktyvumu visada nuosekliai kinta limfocitų migracija, kai padidėja baltųjų kraujo kūnelių kiekis bei padidėja blužnies masė. Šie pokyčiai buvo grįžtamieji ir nebuvo pastebėta jų nepageidaujamų toksikologinių pasekmių.

Tyrimuose su pelėmis, kurioms buvo skiriama natalizumabo, melanomos ir limfoblastinės leukemijos navikų ląstelių augimas ir metastazės nepadidėjo.

„Ames“ testu arba žmogaus chromosomų aberacijos tyrimais nebuvo nustatyta klastogeninio ar mutageninio natalizumabo poveikio. *In vitro* tyrimais nenustatyta natalizumabo poveikio navikų linijai, turinčiai α 4-integrino, proliferacijai arba fitotoksiškumui.

Vienų tyrimų su jūrų kiaulytėmis metu, skiriant didesnes už klinikines žmogaus dozes pastebėtas patelių vaisingumo sumažėjimas; natalizumabas neturi poveikio patinų vaisingumui.

Natalizumabo poveikis reprodukcijai buvo vertinamas 5 tyrimuose: 3 su jūrų kiaulytėmis ir 2 su *cynomolgus* rūšies beždžionėmis. Šiuose tyrimuose nenustatyta teratogeninio poveikio ar neigiamos įtakos jauniklių augimui. Vienuose tyrimuose su jūrų kiaulytėmis pastebėtas nedidelis jauniklių išgyvenamumo sumažėjimas. Tyrimuose su beždžionėmis persileidimų skaičius 30 mg/kg natalizumabo grupėje buvo dvigubai didesnis, palyginus su atitinkamomis kontrolinėmis grupėmis. Tai buvo didelio persileidimų dažnio vaistiniu preparatu gydytų grupių pirmajame pulke rezultatas, tuo tarpu antrajame pulke tokio padidėjimo nepastebėta. Kituose tyrimuose poveikio persileidimų skaičiui nebuvo nustatyta. Tyrimų su nėščiomis *cynomolgus* rūšies beždžionėmis metu nustatyti su natalizumabu sietini vaisiaus pokyčiai, tame tarpe anemija, sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjusi blužnies masė ir sumažėjusi kepenų bei užkrūčio liaukos masė. Šie pokyčiai sietini su padidėjusia blužnies ekstrameduline kraujodara, užkrūčio liaukos atrofija ir kraujodaros kepenyse sumažėjimu. Sumažėjęs trombocitų kiekis nustatytas ir jaunikliams, kuriuos atsivedusioms patelėms iki vaikavimosi buvo skiriama natalizumabo, tačiau anemijos šiems jaunikliams nenustatyta. Visi pakitimai pasireiškė tik skiriant didesnes už klinikines žmogaus dozes. Šie pakitimai atsistatė iš organizmo pasišalinus natalizumabui.

Cynomolgus rūšies beždžionės iki jauniklių atsivedimo gydant natalizumabu, kai kurių patelių piene buvo rasta natalizumabo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Histidinas
Histidino monohidrochloridas
Polisorbatas 80 (E 433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Nesuderinamumo su polipropileno švirkštais, polivinilchlorido, polietileno ar polipropileno maišeliais ir polivinilchlorido ar poliuretano infuzinėmis linijomis nenustatyta.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu rekomenduojama suvartoti tuoj pat po praskiedimo natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Jei nesuvartojamas iškart, praskiestas tirpalas laikomas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje ir tinka vartoti ne ilgiau kaip 24 val. po praskiedimo. Už praskiesto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas prieš suvartojimą atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

15 ml koncentrato flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (brombutilo guma) ir gaubteliu (aliuminis) su nuimamu dangteliu.

Pakuotės dydis: po vieną flakoną dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vartojimo instrukcija

- Prieš skiedimą ir leidimą patikrinkite flakoną, ar tirpale nėra matomų dalelių. Jeigu tirpale yra matomų dalelių ir (arba) tirpalas flakone nėra bespalvis, skaidrus ar šiek tiek opalinis, šio flakono naudoti negalima.
- Intraveninę infuzinę tirpalą ruoškite steriliomis sąlygomis. Atidenkite flakono nuimamąjį dangtelį. Įdurkite švirkšto adatą per guminio kamščio vidurį į flakono vidų ir įtraukite 15 ml koncentrato infuziniam tirpalui.
- 15 ml koncentrato infuziniam tirpalui praskieskite 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Lengvai pavartykite tirpalą, kad visiškai susimaišytų. Nekratykite.
- Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais.
- Prieš infuziją apžiūrėkite praskiestą vaistinį preparatą, ar nėra matomų dalelių, ar nepakitusi tirpalo spalva. Nevartokite vaistinio preparato, jei pakitusi jo spalva ar tirpale matote dalelių.
- Praskiestas vaistinis preparatas suvartotinas kaip galima greičiau ir ne vėliau kaip per 24 valandas po praskiedimo. Jeigu praskiestas vaistinis preparatas buvo laikomas nuo 2 °C iki 8 °C (negalima užšaldyti), prieš infuziją palikite vaistinį preparatą sušilti kambario temperatūroje.
- Praskiesto tirpalo infuzija į veną atliekama per vieną valandą, infuzijos greitis – apie 2 ml per minutę.
- Baigus infuziją, intraveninę vamzdelį praskalaukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
- Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

7. REGISTRUOTOJAS

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1745/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Priklausomai nuo to, kaip Tyruko gydyti pacientai šiuo metu stebimi nacionaliniu lygiu, registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi aptarti ir nustatyti tinkamas priemones, skirtas sustiprinti tolesnę vaisto stebėseną (pvz., įvesti registrus, atlikti stebėjimo tyrimus vaistui patekus į rinką). Registruotojas turi įgyvendinti nustatytas stebėsenos priemones per laikotarpį, sutartą su nacionaline kompetentinga institucija.

Mokomąją programą siekiama šviesti sveikatos priežiūros specialistus ir pacientus / slaugytojus apie PDL išsivystymo galimybes ir rizikos veiksnius, jos diagnostiką ir gydymą, taip pat galimų pasekmių

nustatymą ir valdymą.

Registruotojas užtikrins, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas Tyruko, sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai / slaugytojai, kuriems gali būti skirtas vartoti Tyruko, turėtų prieigą prie toliau nurodytos mokomosios medžiagos arba ši medžiaga jiems būtų pateikta:

- Mokomoji medžiaga gydytojui:
 - Preparato charakteristikų santrauka
 - Informacija gydytojui ir gydymo rekomendacijos
- Informacijos pacientui paketas:
 - Pakuotės lapelis
 - Paciento išpėjamoji kortelė
 - Gydymo pradžios ir gydymo tęsimo formos
 - Gydymo nutraukimo forma.

Šioje mokomojoje medžiagoje turi būti pateikti šie pagrindiniai elementai:

Informacija gydytojui ir gydymo rekomendacijos:

- Bendroji informacija apie padidėjusią netipinių / oportunistinių infekcijų riziką, ypač PDL, kuri gali pasireikšti vartojant Tyruko, įskaitant išsamų duomenų (įskaitant **epidemiologiją, etiologiją ir patologiją**), susijusių su PDL vystymusi Tyruko gydytiems pacientams, aptarimą.
- Informacija, susijusi su Tyruko siejamos PDL **rizikos veiksnių nustatymu**, įskaitant išsamią informaciją apie PDL rizikos įvertinimo algoritmą, apibendrinantį PDL riziką pagal rizikos koeficientą (antikūnų prieš Johno Cunninghamo viruso (JCV) būseną, ankstesnis IS vartojimas ir gydymo trukmė (pagal gydymo metus) ir šios rizikos skirstymą pagal indekso vertę, kai taikoma.
- **Informacija apie PDL rizikos mažinimo dozavimo intervalo išplėtimą**, įskaitant patvirtinto dozavimo grafiko priminimą.
- MRT ir antikūnų prieš JCV **stebėsenos rekomendacijų** įtraukimas, įskaitant rekomenduojamą laiką, protokolus ir rezultatų aiškinimą.
- Informacija apie **PDL diagnozę**, įskaitant principus, klinikinį įvertinimą (įskaitant MRT ir laboratorinius tyrimus), PDL ir IS diferencijavimą.
- **Gydymo** rekomendacijos PDL įtarimo atveju, įskaitant informaciją apie PLEX gydymo veiksmingumą ir susijusio IRIS (imuniteto atsistatymo uždegiminio sindromo, angl. *immune reconstitution inflammatory syndrome*) valdymą.
- Informacija apie PDL **prognozę**, įskaitant informaciją apie pagerėjusius rezultatus, stebėtus asimptominius PDL atvejais.
- Priminimas, kad, nepriklausomai nuo PDL rizikos veiksnių buvimo ar nebuvimo, visiems Tyruko gydomiems pacientams ir 6 mėnesius po **gydymo nutraukimo** turi būti taikomas padidintas klinikinis budrumas dėl PDL.

- Priminimas apie būtinybę aptarti gydymo Tyruko naudos ir rizikos santykį pacientui ir reikalavimą pateikti paciento informacijos paketą.

Paciento įspėjimo kortelė:

- Priminimas pacientams parodyti kortelę bet kuriam gydytojui ir (arba) slaugytojui, susijusiam su jų gydymu, ir turėti kortelę su savimi 6 mėnesius po paskutinės Tyruko dozės suvartojimo.
- Priminimas pacientams atidžiai perskaityti pakuotės lapelį prieš pradėdami vartoti Tyruko ir nepradėti vartoti Tyruko, jeigu yra rimta imuninės sistemos problema.
- Priminimas nevertoti kitų IS ilgalaikių vaistų Tyruko vartojantiems pacientams.
- PDL, galimų simptomų ir PDL valdymo aprašymas.
- Priminimas apie tai, kur pranešti apie šalutinį poveikį.
- Paciento, gydančiojo gydytojo ir Tyruko vartojimo pradžios datos duomenys.

Gydymo pradžios ir gydymo tęsimo formos:

- Informacija apie PDL ir IRIS, įskaitant PDL atsiradimo riziką gydymo Tyruko metu, suskirstyta pagal ankstesnio gydymo imunosupresantais ir JCV infekcijos duomenis.
- Patvirtinimas, kad gydytojas aptarė PDL riziką ir IRIS riziką, jeigu gydymas nutraukiamas įtarus PDL ir įsitikinus, kad pacientas supranta PDL keliamą riziką, ir kad jis gavo gydymo pradžios formos kopiją ir paciento įspėjimo kortelę.
- Paciento informacija ir vaistą skiriančio gydytojo vardas ir pavardė.

Gydymo tęsimo formoje turėtų būti gydymo pradžios formos elementai ir papildomai teiginys, kad PDL rizika padidėja gydymo laikotarpiu ir kad gydymas ilgiau nei 24 mėnesius kelia papildomą riziką.

Gydymo nutraukimo forma

- Informacija pacientui, kad apie PDL buvo pranešta praėjus ne daugiau kaip 6 mėnesiams po Tyruko vartojimo nutraukimo, ir todėl po gydymo nutraukimo paciento įspėjimo kortelę reikia turėti su savimi.
- Priminimas apie PDL simptomus ir kada gali būti pagrindas atlikti MRT.
- Pranešimas apie šalutinį poveikį.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyruko 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
natalizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 15 ml koncentrato flakone yra 300 mg natalizumabo (20 mg/ml). Praskiedus infuziniame tirpale yra maždaug 2,6 mg/ml natalizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, histidinas, histidino monohidrochloridas, polisorbato 80 (E 433) ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui
300 mg / 15 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti į veną.
Praskiedus nekratyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1745/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Tyruko 300 mg sterilus koncentratas
natalizumabum

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti į veną. Nekratyti.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

300 mg / 15 ml

6. KITA

Papildoma informacija ant pritvirtintosios etiketės dalies:

PC

Informacija ant nuplėšiamosios etiketės:

Tyruko 300 mg

natalizumabum

15 ml

PC

EXP

Lot

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tyruko 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui natalizumabas (*natalizumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Kartu su šiuo lapeliu Jums bus duota paciento įspėjamoji kortelė, kurioje yra svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš pradėdamas vartoti ir gydymo Tyruko metu.

- Neišmeskite šio lapelio ir paciento įspėjamosios kortelės, nes vėl gali prireikti juos perskaityti. Lapelį ir paciento įspėjamąją kortelę turėkite su savimi gydymo metu ir dar bent 6 mėnesius po paskutinės šio vaisto dozės gavimo, nes šalutinis poveikis gali pasireikšti ir baigus gydymą.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tyruko ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tyruko
3. Kaip vartoti Tyruko
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tyruko
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tyruko ir kam jis vartojamas

Tyruko vartojamas išsėtinei sklerozei (IS) gydyti. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos natalizumabo. Ji vadinama monokloniniu antikūnu.

IS sukelia smegenų uždegimą, pažeidžiantį nervines ląsteles. Šis uždegimas išsivysto tuomet, kai baltieji kraujo kūneliai patenka į galvos ir stuburo smegenis. Šis vaistas stabdo baltųjų kraujo kūnelių patekimą į galvos smegenis. Taip sumažinamas IS sukeltas nervinių ląstelių pažeidimas.

Išsėtinės sklerozės simptomai

Kiekvieno paciento IS simptomai gali skirtis, tad gali būti, kad Jums pasireikš tik keli iš išvardytų simptomų arba nė vieno.

Gali pasireikšti šie simptomai: vaikščiojimo sutrikimai; veido, rankų ar kojų nutirpimas; regos sutrikimai; nuovargis; pusiausvyros praradimas arba galvos svaigimas; pūslės ir tuštinimosi sutrikimai; mąstymo ir koncentracijos sunkumai; depresija; ūmus ar lėtinis skausmas; seksualinės problemos; sąstingis ir raumenų spazmai.

Jeigu simptomai sustiprėja, tai vadinama *paūmėjimu* (arba pablogėjimu ar priepuoliu). Paūmėjimo atveju simptomus galite pajusti iškart, per kelias valandas arba jie gali lėtai progresuoti kelias dienas. Po to paprastai sveikatos būklė palaipsniui pagerėja (tai vadinama remisija).

Kaip Tyruko gali padėti

Tyrimų metu šis vaistas beveik perpus sulėtino IS sukkelto neįgalumo vystymąsi ir maždaug dviem trečdaliais sumažino IS priepuolių kiekį. Vartodami šį vaistą galite ir nejausti pagerėjimo, tačiau jis gali veiksmingai stabdyti IS eigos pablogėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tyruko

Prieš pradėdami gydymą šiuo vaistu svarbu, kad Jūs su gydytoju aptartumėte naudą, kurios galite tikėtis vartodami šį vaistą ir su gydymu susijusius pavojus.

Tyruko vartoti draudžiama

- Jeigu yra **alergija** natalizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums **diagnozuota PDL** (*progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija*). PDL yra nedažna smegenų infekcijos rūšis;
- jeigu turite sunkių **imuninės sistemos** sutrikimų. Tai gali būti dėl ligų (pvz., ŽIV) arba dėl vartojamų ar anksčiau vartotų vaistų (žr. toliau);
- jeigu vartojate **vaistus, kurie veikia imuninę sistemą**, įskaitant tam tikrus kitus vaistus, vartojamus IS gydyti. Šių vaistų negalima vartoti kartu su Tyruko;
- jeigu sergate **vėžiu** (išskyrus atvejus, jei sergate odos vėžiu, vadinamu *bazinių ląstelių karcinoma*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, ar Tyruko yra tinkamiausias gydymas Jums. Padarykite tai prieš pradėdami vartoti Tyruko ir kai vartojate Tyruko ilgiau nei dvejus metus.

Galimos smegenų infekcijos (PDL)

Kai kuriems šį vaistą vartojusiems pacientams (mažiau nei 1 iš 100) išsivystė nedažna smegenų infekcija, vadinama PDL (*progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija*). PDL gali sukelti sunkią negalią arba mirtį.

- Prieš pradėdami gydymą, **visiems pacientams reikia atlikti kraujo tyrimus**, kuriuos paskiria gydytojas dėl JC viruso infekcijos. JC virusas yra dažnas virusas, dėl kurio paprastai nesusergate. Tačiau PDL yra susijęs su JC viruso padaugėjimu smegenyse. Šio padaugėjimo priežastis kai kuriems Tyruko gydytiems pacientams nėra aiški. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojas tirs Jūsų kraują, kad patikrintų, ar turite antikūnų prieš JC virusą, kurie rodo, kad buvote užsikrėtę JC virusu.
- Jūsų gydytojas skirs **magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą**, kuris bus kartojamas gydymo metu, siekiant atmesti PDL galimybę.
- **PDL simptomai** gali būti panašūs į IS paūmėjimą (žr. 4 skyrių, *Galimas šalutinis poveikis*). PDL taip pat gali pasireikšti iki 6 mėnesių baigus gydymą Tyruko.
- **Kuo skubiau praneškite gydytojui**, jei pastebėjote, kad IS eiga pasunkėjo, jei atsirado naujų simptomų, kol esate gydomi Tyruko, arba per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo.
- **Pakalbėkite su savo partneriu arba slaugytojais** apie tai, į ką reikėtų atkreipti dėmesį (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Kai kuriuos simptomus gali būti sudėtinga pastebėti

patiems, pavyzdžiui, nuotaikos arba elgesio pasikeitimus, sumišimą, kalbos ir bendravimo sutrikimus. Pasireiškus kuriems nors iš šių simptomų, **gali tekti atlikti daugiau tyrimų**. Nuolat stebėkite simptomus per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo Tyruko nutraukimo.

- Turėkite paciento išpėjimąją kortelę, kurią Jums davė gydytojas. Joje yra ši informacija. Parodykite ją savo partneriui ar slaugytojams.

Trys dalykai gali padidinti PDL riziką vartojant Tyruko. Jeigu turite du ar daugiau iš šių rizikos veiksnių, rizika dar labiau padidėja:

- **jei turite antikūnų prieš JC virusą** kraujyje. Tai yra ženklas, kad virusas yra jūsų organizme. Prieš pradėdant gydymą Tyruko ir gydymo metu būsite tiriami;
- **jeigu esate ilgai gydomi** Tyruko, ypač jei ilgiau nei dvejus metus;
- **jeigu vartojote vaistus, vadinamus *imunosupresantais***, mažinančius imuninės sistemos aktyvumą.

JC virusas **taip pat sukelia būklę**, kuri vadinama JCV GLN (*JC viruso grūdėtuųjų ląstelių neuronopatija*) ir kuri pasireiškė kai kuriems pacientams, kuriems buvo skiriama Tyruko. JCV GLN simptomai yra panašūs į PDL simptomus.

Tiems, kuriems rizika susirgti PDL yra mažesnė, Jūsų gydytojas gali reguliariai kartoti tyrimą, kad patikrintų, ar:

- Jūsų kraujyje vis dar nėra antikūnų prieš JC virusą;
- Jūsų kraujyje vis dar nustatomas mažesnis antikūnų prieš JC virusą lygis, jei Jūs buvote gydomi ilgiau nei 2 metus.

Jei išsivysto PDL

PDL galima gydyti, o gydymas Tyruko bus nutrauktas. Tačiau kai kurie žmonės reaguoja Tyruko pašalinant iš organizmo. Ši reakcija (vadinama IRIS arba *imuniteto atsistatymo uždegiminiu sindromu*) gali pabloginti Jūsų būklę, įskaitant smegenų funkcijos pablogėjimą.

Kitų infekcijų stebėjimas

Kai kurios ne PDL infekcijos taip pat gali būti sunkios ir jas gali sukelti virusai, bakterijos ar kitos priežastys.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai, jeigu manote, kad sergate infekcine liga (taip pat žr. 4 skyrių, *Galimas šalutinis poveikis*).

Trombocitų pokyčiai

Vartojant natalizumabo gali sumažėti trombocitų, kurie atsakingi už krešėjimą, skaičius kraujyje. Tai gali sukelti būklę, vadinamą trombocitopenija (žr. 4 skyrių), kuriai pasireiškus kraujas negali pakankamai greitai sukrešėti, kad sustotų kraujavimas. Tai gali lemti kraujosruvų atsiradimą ir sunkesnes problemas, tokias kaip per didelis kraujavimas. Jeigu atsirado nepaaiškinamų kraujosruvų, raudonų arba violetinių odos dėmių (vadinamų petechijomis), įsipjovus odą kraujavimas nesustoja arba kraujas lėtai sunkiasi iš žaizdos, ilgai kraujuoja iš dantėnų arba nosies, atsirado kraujo šlapime ar išmatose arba kraujuoja į akių baltymus, Jums reikia nedelsiant pasitarti su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams ar paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Tyruko

Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

- Jei šiuo metu esate gydomi vaistais, kurie turi įtakos jūsų **imuninei sistemai**, įskaitant tam tikrus vaistus nuo IS, šio vaisto vartoti **negalima**.
- **Gali būti, kad negalėsite** vartoti šio vaisto, jei **anksčiau** vartojote vaistus, turėjusius įtakos imuninei sistemai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

- **Jeigu esate nėščia, Jums negalima vartoti šio vaisto** prieš tai nepasitarus su gydytoju. **Būtinai** nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu pastojote, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.
- **Tyruko vartojimo metu negalima žindyti.** Jūsų gydytojas padės nuspręsti, ar nustoti žindyti kūdikį, ar nutraukti vaisto vartojimą.

Gydytojas įvertins riziką kūdikiui ir naudą motinai.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Galvos svaigimas yra labai dažnas šalutinis poveikis. Jei jaučiate poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Tyruko sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 2,3 mmol (arba 52 mg) natrio. Praskiedus vartoti, vienoje šio vaisto dozėje yra 17,7 mmol (406 mg) natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei Jums yra kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Tyruko

Tyruko intraveninę infuziją Jums suleis gydytojas, turintis IS gydymo patirties. Gydytojas gali Jums tiesiogiai keisti gydymą iš kito vaisto, kuriuo gydoma IS, į gydymą Tyruko, jeigu nėra ankstesnio gydymo sukeltų problemų.

- Gydytojas skirs **kraujo tyrimus**, kad ištirtų, ar yra antikūnų prieš JC virusą, ir nustatytų kitas galimas problemas.
- Jūsų gydytojas skirs **MRT tyrimą**, kuris bus kartojamas gydymo metu.
- **Norint pereiti nuo kai kurių IS vaistų**, gydytojas gali patarti palaukti tam tikrą laiką, kad būtų tikras, jog iš jūsų organizmo pasišalino didžioji dalis ankstesnio vaisto.
- Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra kas 4 savaites skirti 300 mg.
- Tyruko atskiedžiamas prieš suleidimą. Vaistas sulašinamas į veną (intraveninės infuzijos būdu), paprastai į ranką. Tai trunka maždaug 1 valandą.
- Informacija medicinos darbuotojams arba sveikatos priežiūros specialistams dėl šio vaisto paruošimo ir suleidimo pateikiama šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Nustojus vartoti Tyruko

Svarbu Tyruko dozavimo reguliarumas, ypač per pirmuosius kelis gydymo mėnesius. Būtina tęsti vaisto vartojimą tol, kol Jūs ir Jūsų gydytojas sutinkate, jog vaistas Jums padeda. Pacientai, gavę vieną ar dvi Tyruko dozes ir paskui turėję trijų mėnesių ar ilgesnę gydymo pertrauką, turėjo didesnę alerginės reakcijos tikimybę, atnaujinus gydymą.

Alerginių reakcijų tikrinimas

Nedaugeliui pacientų pasireiškė alerginė reakcija į šį vaistą. Infuzijos metu ir 1 val. po to gydytojas gali patikrinti, ar nepasireiškia alerginės reakcijos. Taip pat žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*.

Pamiršus pavartoti Tyruko dozę

Jeigu pamiršote pavartoti eilinę Tyruko dozę, susitarkite su gydytoju ją susileisti kaip galima greičiau. Po to galite tęsti Tyruko vartojimą pagal įprastą grafiką kas 4 savaites.

Ar Tyruko visuomet veikia?

Nedaugelio pacientų, vartojančių Tyruko, organizmo natūrali apsauga laikui bėgant gali sustabdyti tinkamą vaisto veikimą, nes organizme išsivysto antikūnai prieš vaistą. Gydytojas gali nuspręsti, ar šis vaistas tinkamai neveikia pagal kraujo tyrimus, ir prireikus nutraukti gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Tyruko, kreipkitės į gydytoją. Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jei pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų reiškinių.

Galvos smegenų infekcijos požymiai

- Asmenybės ir elgesio pokyčiai, pvz., sumišimas, klaidėjimas ar sąmonės netekimas;
- traukuliai (priepuoliai);
- galvos skausmas;
- pykinimas / vėmimas;
- sprando sąstingis;
- ypač didelis jautrumas ryškiai šviesai;
- karščiavimas;
- bėrimas (bet kurioje kūno vietoje).

Šiuos požymius gali sukelti galvos smegenų infekcija (*encefalitas arba PDL*) arba jų dangalo infekcija (*meningitas*).

Kitų rimtų infekcijų požymiai

- Nepaaiškinamas karščiavimas;
- stiprus viduriavimas;
- dusulys;
- ilgalaikis galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- svorio netekimas;
- apatiškumas;
- sutrikusi rega;
- akies (-ių) skausmas arba paraudimas.

Alerginės reakcijos požymiai

- Niežintis bėrimas (dilgėlinė);

- veido, lūpų ar liežuvio tinimas;
- dusulys;
- skausmas arba diskomforto jausmas krūtinėje;
- kraujospūdžio padidėjimas arba sumažėjimas (gydytojas arba slaugytojas tai pastebės, jei jie matuoja Jūsų kraujospūdį).

Šie požymiai labiausiai tikėtini infuzijos metu arba netrukus po jos.

Galimo kepenų pakenkimo požymiai

- Odos arba akių odenos pageltimas;
- neįprastas šlapimo patamsėjimas;
- nenormalus kepenų funkcijos tyrimas.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau išvardytų šalutinių poveikių arba jeigu manote, kad sergate infekcine liga. **Parodykite savo paciento išpėjamą kortelę** ir šį pakuotės lapelį visiems gydytojams ar slaugytojams, kurie jus gydo, ne tik savo neurologui.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Šlapimo takų infekcija.
- Gerklės skausmas, išskyros iš nosies arba nosies užsikimšimas.
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Pykinimas.
- Sąnarių skausmas.
- Nuovargis.
- Galvos svaigimas, pykinimas, niežėjimas ir šaltkrėtis infuzijos metu arba netrukus po jos.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Anemija (raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, dėl ko Jūsų oda gali pablykšti, Jums gali būti sunku kvėpuoti ar trūkti energijos).
- Alergija (*padidėjęs jautrumas*).
- Drebulys.
- Niežintis bėrimas (*dilgėlinė*).
- Pykinimas (*vėmimas*).
- Karščiavimas.
- Dusulys.
- Veido arba kūno paraudimas (*raudonis*).
- *Herpes* infekcijos.
- Diskomfortas apie infuzijos vietą. Galimos kraujosruvos, paraudimas, skausmas, niežėjimas ar patinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Stipri alergija (*anafilaksinė reakcija*).
- Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).
- Uždegiminis sutrikimas po vaisto vartojimo nutraukimo.
- Veido patinimas.
- Baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas (*eozinofilija*).
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Lengvai atsirandančios kraujosruvos (purpura).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- Akių *herpes* infekcija.

- Stipri anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis, dėl kurio oda gali išblykšti ir gali užimti kvapą ar trūkti energijos).
- Stiprus poodinis patinimas.
- Didelis bilirubino kiekis kraujyje (*hiperbilirubinemija*), galintis sukelti tokius simptomus, kaip akių ar odos pageltimas, karščiavimas ir nuovargis.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Neįprastos infekcijos (vadinamosios *oportunistinės infekcijos*).
- Kepenų pažeidimas.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei manote, kad Jums kilo infekcija.

Ši informacija pateikiama ir paciento išspėjamoje kortelėje, kurią Jums davė gydytojas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tyruko

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidarytas flakonas:

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas tirpalas:

Rekomenduojama suvartoti tuoj pat po praskiedimo. Jei nesuvartojamas iškart, praskiestas tirpalas laikomas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje ir tinka vartoti ne ilgiau kaip 24 val. po praskiedimo.

Pastebėjus tirpale matomų dalelių ir (arba) jei pakitusi tirpalo spalva flakone, šio vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tyruko sudėtis

Veiklioji medžiaga yra natalizumabas. Kiekviename 15 ml koncentrato flakone yra 300 mg natalizumabo (20 mg/ml). Praskiedus, kiekviename mililitre infuzinio tirpalo yra apie 2,6 mg natalizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra:

Natrio chloridas (Žr. „Tyruko sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje)

Histidinas

Histidino monohidrochloridas

Polisorbatas 80 (E 433)

Injekcinis vanduo

Tyruko išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tyruko yra bespalvis, skaidrus arba šiek tiek opalinis tirpalas (sterilus koncentratas).

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas stiklinis flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

1. Prieš skiedimą ir leidimą patikrinkite Tyruko flakoną, ar tirpale nėra matomų dalelių. Jeigu tirpale yra matomų dalelių ir (arba) tirpalas flakone nėra bespalvis, skaidrus ar šiek tiek opalinis, šio flakono naudoti negalima.
2. Vaistinį preparatą intraveninei (i.v.) infuzijai ruoškite steriliomis sąlygomis. Atidengkite flakono nuimamąjį dangtelį. Įdurkite švirkšto adatą per guminio kamščio vidurį į flakono vidų ir įtraukite 15 ml koncentrato infuziniam tirpalui.
3. 15 ml koncentrato infuziniam tirpalui praskieskite 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Lengvai pavartykite tirpalą, kad pilnai susimaišytų. Nekratyti.
4. Tyruko negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais.
5. Prieš infuziją apžiūrėkite praskiestą vaistinį preparatą, ar nėra matomų dalelių, ar nepakitusi tirpalo spalva. Nevartokite vaistinio preparato, jei pakitusi jo spalva ar tirpale matote dalelių.
6. Praskiestas vaistinis preparatas suvartotinas kaip galima greičiau ir ne vėliau kaip per 24 valandas po praskiedimo. Jeigu praskiestas vaistinis preparatas buvo laikomas nuo 2 °C iki 8 °C (negalima užšaldyti), prieš infuziją palikite vaistinį preparatą sušilti kambario temperatūroje.
7. Praskiesto tirpalo infuzija į veną atliekama per vieną valandą, infuzijos greitis – apie 2 ml per minutę.
8. Baigus infuziją, intraveninį vamzdelį praskalaukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
9. Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.
10. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.
11. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.