

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tyruko 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Natalizumabs ir humanizētas anti- $\alpha$ 4-integrīna antivielas rekombinants, kas iegūts no Ķīnas kāmjū olšūnu (Chinese Hamster Ovary — CHO) līnijas, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Bezkrāsains, dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

- pacientiem ar ļoti aktīvu slimību, neskatoties uz pilnu un pienācīgu ārstēšanas kursu ar vismaz vienu slimību modificējošu ārstēšanas līdzekli (SMĀL) (izņēmumus un informāciju par iepriekš lietoto zāļu izvadīšanas periodiem skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā);
- vai
- pacientiem, kuriem strauji attīstās smaga RRMS, kas definēta kā 2 vai vairāki invaliditāti izraisoši uzliesmojumi viena gada laikā, un kuriem ir 1 vai vairāki gadolīniju uzkrājošie bojājumi galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (MRA) izmeklējumā vai arī būtiska T2 bojājumu slodzes palielināšanās salīdzinājumā ar iepriekšējo nesenu veikta magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (MRA) izmeklējuma rezultātu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāveic nepārtrauktā ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze neiroloģisku stāvokļu diagnosticēšanā un ārstēšanā, centros, kur ir savlaicīgi pieejama magnētiskās rezonanses attēlveidošana (MRA).

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

Jābūt pieejamiem epieciešamajiem resursiem paaugstinātās jutības reakciju ārstēšanai un magnētiskās rezonanses attēlveidošanai (MRA).

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

### Devas

Tyruko 300 mg ievadāms intravenozu infūziju veidā reizi četrās nedēļās.

Nepieciešams rūpīgi no jauna apsvērt terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem nav vērojams terapeitiskais ieguvums pēc 6 ārstēšanas mēnešiem.

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

### Atkārtota lietošana

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

### Īpašas pacientu grupas

#### Gados vecāki cilvēki

Šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem pēc 65 gadu vecuma, jo nav datu trūkumu par šo pacientu grupu.

#### Nieru un aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu nieru vai aknu darbības traucējumu ietekmi.

Eliminācijas mehānisms un populācijas farmakokinētikas rezultāti ļauj domāt, ka devas pielāgošana pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem varētu nebūt nepieciešama.

#### Pediatriskā populācija

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

### Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas intravenozai lietošanai.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pēc atšķaidīšanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) infūzija jāievada aptuveni 1 stundu ilgā infūzijā, un infūzijas laikā un 1 stundu pēc tās pabeigšanas pacients jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes un simptomi.

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

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

Tyruko 300 mg koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst ievadīt bolus injekcijas veidā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

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

Progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML).

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

Kombinācija ar citiem SMĀL.

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

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

#### Izsekojamība

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

#### Progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML)

Natalizumaba lietošana ir saistīta ar paaugstinātu PML risku un oportūnistisko infekciju, kuru izraisītājs ir JC vīruss, risku; šīs slimības var būt ar letālu iznākumu vai izraisīt smagu invaliditāti. Palielinātā PML rašanās riska dēļ ārstam-speciālistam un pacientam individuāli jāvērtē ārstēšanas ieguvumi un riski; visā terapijas laikā pacienti ir regulāri jāuzrauga, kā arī pacienti un viņu aprūpētāji ir jāinformē par PML agrīnām pazīmēm un simptomiem. JC vīruss izraisa arī JCV granulu šūnu neiropātiju (GCN), kas ir novērota ar natalizumabu ārstētiem pacientiem. JCV GCN simptomi ir līdzīgi PML simptomiem (t.i., smadzenīšu sindromam).

Turpmāk aprakstītie riska faktori ir saistīti ar palielinātu PML risku.

- Anti-JCV antivielu klātbūtne.
- Ārstēšanas ilgums, īpaši ilgāks par 2 gadiem. Pēc 2 gadiem visi pacienti ir atkārtoti jāinformē par PML rašanās risku, lietojot šīs zāles.
- Imūnsupresantu lietošana pirms ārstēšanas ar šīm zālēm.

Pacientiem, kuru organismā ir anti-JCV antivielu klātbūtne, ir palielināts PML attīstības risks, salīdzinot ar pacientiem, kuru organismā nav anti-JCV antivielu. Pacientiem, kuriem ir visi trīs PML riska faktori (t.i., anti-JCV antivielu klātbūtne **un** natalizumaba terapija ilgāk par 2 gadiem, **un** iepriekš saņemta imūnsupresantu terapija), ir nozīmīgi augstāks PML risks.

Ar natalizumabu ārstētiem pacientiem, kuru organismā ir anti-JCV antivielu klātbūtne, bet kuri iepriekš nav lietojuši imūnsupresantus, anti-JCV antivielu reakcijas līmenis (rādītājs) ir saistīts ar PML riska līmeni.

Uzskata, ka pacientiem, kuru organismā ir anti-JCV antivielu klātbūtne, ilgāki starplaiki starp natalizumaba devām (vidējais intervāls starp devām aptuveni 6 nedēļas) ir saistīti ar mazāku PML risku salīdzinājumā ar apstiprināto intervālu starp devām. Izmantojot pagarinātu intervālu starp devām, jāievēro piesardzība, jo pagarināta intervāla starp devām efektivitāte nav noskaidrota un ar to saistītā ieguvuma/riska attiecība pašlaik nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu, *Intravenoza ievade reizi sešās nedēļās jeb Q6W*). Plašāku informāciju skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*.

Pacientiem, kuriem noteikts augsts riska līmenis, ārstēšanu ar šīm zālēm drīkst turpināt tikai, ja ieguvumi atsver riskus. Informāciju par PML riska novērtēšanu dažādās pacientu apakšgrupās skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*.

### Anti-JCV antivielu noteikšana

Anti-JCV antivielu noteikšana sniedz informāciju, kas palīdz novērtēt ar šo zāļu lietošanu saistītā riska pakāpi. Pirms terapijas uzsākšanas vai pacientiem ar nezināmu antivielu statusu, kuri jau saņem šīs zāles, ieteicams veikt seruma anti-JCV antivielu testu. Pacientiem, kuriem nav konstatēta anti-JCV antivielu klātbūtne, joprojām pastāv PML attīstības risks, jo var rasties jauna JCV infekcija, svārstīties antivielu līmenis, kā arī būt viltus negatīvs testa rezultāts. Pacientiem, kuriem anti-JCV antivielu noteikšanā iegūts negatīvs rezultāts, ieteicams testu atkārtot ik pēc 6 mēnešiem. Pacientiem, kuriem ir zema indeksa vērtība un kuri iepriekš nav lietojuši, pēc 2 gadu terapijas pacientiem ieteicams veikt atkārtotus testus ik pēc 6 mēnešiem.

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

Anti-JCV antivielu testēšana jāveic, izmantojot paredzētajam mērķim atbilstošu IVD testu ar CE marķējumu. Ja IVD tests ar CE marķējumu nav pieejams, seruma anti-JCV antivielu testēšana jāveic, izmantojot alternatīvu apstiprinātu testu.

Papildinformāciju par anti-JCV antivielu testu, lūdzu, skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*.

### MRA izmeklējumi PML noteikšanai

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm jābūt pieejamam nesen (parasti 3 mēnešu laikā) uzņemtam MRA, kuru izmanto kā atsauci, un vismaz reizi gadā izmeklējums ir jāatkārto. Biežāki MRA izmeklējumi (piemēram, ik pēc 3–6 mēnešiem), izmantojot saīsinātu protokolu, jāapsver pacientiem ar augstāku PML risku. Riska grupas ietver:

- pacientus, kuriem ir visi trīs PML riska faktori (t.i., pozitīvs anti-JCV antivielu rezultāts **un** ir saņemta ārstēšana ar šīm zālēm ilgāk nekā 2 gadus, **un** iepriekš ir saņemta ārstēšana ar imūnsupresantiem),  
vai
- pacientus ar augstu anti-JCV antivielu rādītāju, kas ārstēti ar šīm zālēm ilgāk nekā 2 gadus un iepriekš nav ārstēti ar imūnsupresantiem.

Pašreizējie pierādījumi liecina, ka PML risks ir zems, ja rādītāja vērtības ir zemas, bet tas būtiski palielinās, ja rādītāja vērtības ir augstas pacientiem, kuri ar natalizumabu ir ārstēti ilgāk nekā 2 gadus. Augsta/zema PML riska rādītāja robežvērtības ir atkarīgas no konkrētā izmantotā anti-JCV antivielu testa (plašāku informāciju skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*).

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

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

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

### **Ja ir aizdomas par PML vai JCV GCN, turpmāka zāļu lietošana jāatliek, līdz tiek izslēgta PML iespējamība.**

Ārstam jānovērtē pacients, lai noteiktu vai simptomi liecina par neiroloģisku disfunkciju, un, ja tā, tad vai šie simptomi ir MS raksturīgie simptomi, vai arī iespējami PML vai JCV GCN simptomi. Šaubu gadījumā jāapsver turpmāki izmeklējumi, t.sk. MR skenēšana, vēlams, ar kontrastvielu (salīdzinot ar pirms ārstēšanas veiktā sākotnējā MR rezultātiem), JC vīrusa DNS noteikšanu cerebrospinālajā šķidrumā un atkārtotu neiroloģisku novērtējumu, kā aprakstīts *Ārstam paredzētajā informācijā un lietošanas norādījumos* (skatīt *Izglītojošie norādījumi*). Tiklīdz speciālists ir izslēdzis PML un/vai JCV GCN (nepieciešamības gadījumā, ja pastāv klīniskas aizdomas, veicot atkārtotus klīniskus, attēlveidošanas un/vai laboratoriskus izmeklējumus), var atsākt lietošanu.

Ārstam jāpievērš īpaša uzmanība simptomiem, kas varētu liecināt par PML vai JCV GCN un ko pacients varētu neievērot (piemēram, kognitīvi vai psihiski simptomi vai smadzeņu sindroms). Pacientiem arī jāiesaka informēt viņu partneri vai aprūpētājus par savu ārstēšanu, jo viņi var novērot simptomus, ko pacients var neapzināties.

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

Ja pacientam attīstās PML, natalizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

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

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

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

IRIS novērojams gandrīz visiem ar šīm zālēm ārstētajiem PML pacientiem pēc natalizumaba lietošanas pārtraukšanas vai izvadīšanas. Uzskata, ka IRIS izraisa imūnsistēmas darbības atjaunošanās PML pacientiem, kas var radīt nopietnas neiroloģiskas komplikācijas un var būt ar letālu iznākumu.

Atvaseļošanās laikā no PML rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas IRIS, un atbilstoši jāārstē ar to saistītais iekaisums (vairāk informācijas skatīt *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*).

### Infekcijas, arī citas oportūnistiskas infekcijas

Saistībā ar natalizumaba lietošanu ziņots par citām oportūnistiskām infekcijām, primāri pacientiem ar Krona slimību, kuriem ir imūnsistēmas darbības traucējumi vai nozīmīgas blakusslimības, tomēr nevar izslēgt palielinātu citu oportūnistisko infekciju risku, lietojot šīs zāles pacientiem bez šīm blakusslimībām. Oportūnistiskas infekcijas novērotas arī MS pacientiem, kuri saņēmuši natalizumabu monoterapijas veidā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Akūta tīklenes nekroze (ATN) ir reta akūta tīklenes vīrusinfekcija, ko izraisa *herpes* grupas vīrusi (piemēram, *Varicella-Zoster*). ATN ir novērota pacientiem, kuri lietojuši natalizumabu, un šī infekcija var izraisīt aklumu. Pacienti ar oftalmoloģiskiem simptomiem, piemēram, samazinātu redzes asumu, acs apsārtumu vai sāpēm, jānosūta uz tīklenes pārbaudi ATN noteikšanai. Pēc klīniskas ATN diagnozes šādiem pacientiem jāapsver šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

Ārstiem, kuri paraksta šīs zāles, jāzina, ka ārstēšanas laikā var rasties citas oportūnistiskas infekcijas, kas jāņem vērā infekciju, kas rodas ar natalizumabu ārstētiem pacientiem, diferenciāldiagnostikā. Ja ir aizdomas par oportūnistisku infekciju, šo zāļu lietošana jāpārtrauc, līdz turpmākos izmeklējumos šādu infekciju var izslēgt.

Ja pacientam, ārstētam ar šīm zālēm, rodas oportūnistiska infekcija, šo zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

### Izglītojošie norādījumi

Visiem ārstiem, kuri plāno parakstīt šīs zāles, jāiepazīstas ar *Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi*.

Ārstam ar pacientu jāapspriež natalizumaba terapijas ieguvumi un riski, kā arī jāizsniedz pacientam pacienta brīdinājuma kartīte. Pacienti jāinstruē, ka, attīstoties jebkādai infekcijai, ārsts jāinformē par ārstēšanu ar šīm zālēm.

Ārstam ir jākonsultē pacienti par nepārtrauktas zāļu lietošanas svarīgumu, it īpaši ārstēšanas pirmajos mēnešos (skatīt sadaļu "Paaugstināta jutība").

### Paaugstināta jutība

Ar natalizumabu ir saistītas paaugstinātas jutības reakcijas, t.sk. nopietnas sistēmiskas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas parasti radās infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc infūzijas pabeigšanas. Vislielākais paaugstinātas jutības risks bija pirmajās infūzijās un pacientiem, kuri atkārtoti saņem ārstēšanu pēc īslaicīgas sākotnējās iedarbības (viena vai divas infūzijas) un ilgāka laika (trīs vai vairāk mēnešiem) bez terapijas. Tomēr paaugstinātas jutības reakciju risks jāņem vērā katrā infūzijas reizē.

Pacienti jānovēro infūzijas laikā un 1 stundu pēc infūzijas pabeigšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jābūt pieejamiem resursiem paaugstinātas jutības reakciju ārstēšanai.

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

Pacientiem, kuriem radusies paaugstinātās jutības reakcija, ārstēšana ar natalizumabu pilnīgi jāizbeidz.

### Vienlaicīga ārstēšana ar imūnsupresantiem

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

3. fāzes MS klīniskajos pētījumos, lietojot natalizumabu intravenozu infūziju veidā, recidīvu vienlaicīga ārstēšana ar īsu kortikosteroīdu kursu, nebija saistīta ar paaugstinātu infekciju rādītāju. Īsus kortikosteroīdu kursus var izmantot kombinācijā ar šīm zālēm.

### Iepriekšēja ārstēšana ar imūnsupresīviem vai imūnmodulējošiem līdzekļiem

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

Jāievēro piesardzība attiecībā uz pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar imūnsupresantiem, lai nodrošinātu pietiekami ilgu laiku imūnsistēmas funkciju atjaunošanai. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārstiem jāvērtē katrs gadījums individuāli, lai noteiktu, vai nav imūnsistēmas darbības traucējumu pazīmju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja pacientiem terapiju nomaina no cita SMĀL uz šīm zālēm, jāņem vērā šā cita līdzekļa eliminācijas pusperiods un darbības mehānisms, lai izvairītos no papildu ietekmes uz imūnsistēmu, vienlaicīgi līdz minimumam samazinot slimības reaktivācijas risku. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams noteikt pilnu asins ainu (PAA, arī limfocītu skaitu), lai pārliecinātos, ka iepriekšējās terapijas ietekme uz imūnsistēmu (t.i., citopēnija) ir izzudusi.

Pacientiem terapiju var nomainīt tieši no bēta interferona vai glatiramēra acetāta uz natalizumabu, ja nav būtisku ar ārstēšanu saistītu noviržu, piemēram, neitropēnijas un limfopēnijas.

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

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

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

Alemtuzumabam ir izteikta ilgstoša imūnsupresīva ietekme. Tā kā šādas ietekmes faktiskais ilgums nav zināms, nav ieteicams sākt ārstēšanu ar šīm zālēm pēc alemtuzumaba, ja vien ieguvumi skaidri nepārsniedz riskus konkrētajam pacientam.

### Imunogenitāte

Slimības saasināšanās vai ar infūzijām saistītās reakcijas var norādīt uz antivielu veidošanos pret natalizumabu. Šādos gadījumos jānosaka antivielu klātbūtne, un, ja rezultāts saglabājas pozitīvs apstiprinošajā pārbaudē, ko veic ne agrāk kā pēc 6 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc, jo pastāvīga antivielu



klātbūtne ir saistīta ar būtisku natalizumaba efektivitātes samazināšanos un arī ar palielinātu paaugstinātas jutības reakciju biežumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tā kā pacientiem, kuri saņēmuši sākotnēju īslaicīgu natalizumaba terapiju un ilgāku laiku nav saņēmuši šīs zāles, ārstēšanas atsākšanas gadījumā ir lielāks natalizumaba antivielu veidošanās un/vai paaugstinātas jutības risks, ir jānosaka antivielu klātbūtne, un, ja rezultāts saglabājas pozitīvs apstiprinošajā pārbaudē, ko veic ne agrāk kā pēc 6 nedēļām, pacientu nedrīkst turpināt ārstēt ar natalizumabu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumu gadījumi

Pēcregistrācijas periodā ziņots par spontānām, smagām blakusparādībām, kas saistītas ar aknu bojājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie aknu bojājumi var rasties jebkurā brīdī terapijas laikā, pat pēc pirmās zāļu devas. Dažos gadījumos pēc ārstēšanas atsākšanas šīs blakusparādības atkārtojās. Dažiem pacientiem, kuriem anamnēzē bija aknu funkcionālo rādītāju novirzes, ārstēšanas laikā pastiprinājās aknu funkcionālo rādītāju novirzes. Pacienti jāveic atbilstoša aknu funkcionālo rādītāju noviržu kontrole, un viņi ir jāinformē, ka gadījumā, ja rodas iespējama aknu bojājuma pazīmes un simptomi, piemēram, dzelte un vemšana, ir jāsazinās ar ārstu. Nopietna aknu bojājuma gadījumā šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc.

#### Trombocitopēnija

Saistībā ar natalizumaba lietošanu ziņots par trombocitopēniju, tai skaitā imūno trombocitopēnisko purpuru (ITP). Novēlota trombocitopēnijas diagnostika un ārstēšana var izraisīt nopietnas un dzīvībai bīstamas sekas. Pacienti jāinformē, ka viņiem nekavējoties jāziņo ārstam par jebkādam neparastas vai ilgstošas asiņošanas, petehiju vai spontānu asinsizplūdumu pazīmēm. Ja konstatē trombocitopēniju, jāapsver natalizumaba lietošanas pārtraukšana.

#### Ārstēšanas pārtraukšana

Ja ticis pieņemts lēmums pārtraukt ārstēšanu ar natalizumabu, ārstam jāzina, ka natalizumabs saglabājas asinīs un tam ir farmakodinamiska iedarbība (piemēram, palielināts limfocītu skaits) apmēram 12 nedēļas pēc pēdējās devas ievadīšanas. Šajā intervālā sākot ārstēšanu ar citām zālēm, vienlaikus būs vērojama arī natalizumaba iedarbība. Klīniskajos pētījumos tādu zāļu kā interferona un glatiramēra acetāta vienlaicīga lietošana šajā periodā nebija saistīta ar drošuma riskiem. Nav datu par imūnsupresīvu zāļu vienlaicīgu lietošanu MS pacientiem. Šādu zāļu lietošana drīz pēc ārstēšanas ar natalizumabu pārtraukšanas var izraisīt papildu imūnsupresīvo efektu. Tas rūpīgi jāizvērtē katrā konkrētā gadījumā, un varētu būt atbilstoši ievērot laiku natalizumaba izvadīšanai no organisma. Īsi steroīdu kursi recidīvu ārstēšanai klīniskajos pētījumos nebija saistīti ar palielinātu infekciju biežumu.

#### Nātrija saturs

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

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

Natalizumabs ir kontrindicēts kombinācijā ar citiem SMĀL (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Imunizācijas

Randomizētā, atklātā pētījumā, kurā tika iesaistīti 60 recidivējošas MS pacienti, netika konstatēta būtiska humorālās imūnsistēmas atbildes reakcijas atšķirība pret sensibilizējošo antigēnu (tetanusa toksoīdu) un tikai nedaudz lēnāka un reducētāka humorālās imūnsistēmas atbildes reakcija pret neo-antigēnu (molusku hemociānīnu) pacientiem, ārstētiem ar natalizumabu 6 mēnešus, salīdzinājumā ar neārstēto kontroles grupu. Dzīvās vakcīnas netika pētītas.

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

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

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

##### Grūtniecība

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

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

Aizpildītajā prospektīvajā reģistrā par natalizumaba lietošanu grūtniecības laikā ir aprakstīti 355 grūtniecības gadījumi ar zināmu iznākumu. Ir piedzimuši 316 dzīvi bērni, no kuriem 29 bija iedzimtas anomālijas. 16 no šīm 29 anomālijām tika novērtētas kā nopietnas. Anomālijusastopamība atbilst tai, kas norādīta citos grūtnieču reģistros par MS pacientēm. Nav pierādījumu tam, ka natalizumabs izraisītu specifiskus iedzimtus defektus.

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

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

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

##### Barošana ar krūti

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

##### Fertilitāte

Vienā pētījumā tika konstatēta fertilitātes samazināšanās jūrascūciņu mātītēm, izmantojot devas, kas pārsniedza cilvēkiem izmantojamās; tomēr natalizumabs neietekmēja dzīvnieku tēviņu fertilitāti. Maz ticams, ka natalizumabs ietekmēs cilvēku fertilitāti, lietojot maksimālo ieteicamo devu.

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

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

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

##### Drošuma profila kopsavilkums

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

Klīniskajos pētījumos ar 6786 pacientiem, kurus ārstēja ar natalizumabu (intravenozu infūziju un

subkutānu injekciju veidā), visbiežāk novērotās ar natalizumaba lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (32%), nazofaringīts (27%), nogurums (23%), urīnceļu infekcija (16%), slikta dūša (15%), artralģija (14%) un reibonis (11%).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

No klīniskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem izrietošas nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā zemāk. Katrā orgānu sistēmu klasē tās ir norādītas atbilstoši šādam sadalījumam: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

MedDRA orgānu sistēmu klase	Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums				
	<i>Ļoti bieži</i>	<i>Bieži</i>	<i>Retāk</i>	<i>Reti</i>	<i>Nav zināmi</i>
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Nazofaringīts Urīnceļu infekcija	<i>Herpes</i> vīrusa infekcija	Progresējoša multifokāla leukoencefalopātija	<i>Herpes ophthalmicus</i>	Herpētisks meningoencefalīts JC vīrusa granulu šūnu neiropātija Nekrotizējoša herpētiska retinopātija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		Paaugstināta jutība	Anafilaktiskas reakcijas Imūnsistēmas darbības atjaunošanās iekaisuma sindroms		
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		Anēmija	Trombocitopēnija Imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP) Eozinofilija	Hemolītiskā anēmija Kodolu saturoši eritrocīti	
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>				Hiperbilirubinēmija	Aknu bojājums
<i>Izmeklējumi</i>		Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās Specifisku antivielu parādīšanās pret zālēm			
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	Ar infūziju saistīta reakcija				
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		Aizdusa			

MedDRA orgānu sistēmu klase	Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums				
	<i>Ļoti bieži</i>	<i>Bieži</i>	<i>Retāk</i>	<i>Reti</i>	<i>Nav zināmi</i>
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Slikta dūša	Vemšana			
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Nogurums	Pireksija Drebuļi Reakcija infūzijas vietā Reakcija injekcijas vietā	Sejas tūska		
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Nieze Izsitumi Nātrene		Angioedēma	
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Hiperēmija			
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Reibonis Galvassāpes				
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Locītavu sāpes				

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Ar infūziju saistītas reakcijas

2 gadus ilgos kontrolētos klīniskajos pētījumos MS pacientiem ar infūziju saistīts notikums tika definēts kā nevēlams notikums, kas radās infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc infūzijas pabeigšanas. Tie radās 23,1% MS pacientu, kuri lietoja natalizumabu (placebo: 18,7%). Biežāk novērotie ar natalizumabu saistītie notikumi, salīdzinot ar placebo, bija reibonis, slikta dūša, nātrene un drebuļi.

##### Paaugstinātās jutības reakcijas

2 gadus ilgos kontrolētos klīniskajos pētījumos MS pacientiem paaugstinātās jutības reakcijas radās 4% pacientu. Mazāk kā 1% ar natalizumabu ārstēto pacientu tika novērotas anafilaktiskas vai anafilaktoīdas reakcijas. Paaugstinātās jutības reakcijas parasti radās infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc infūzijas pabeigšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc reģistrācijas pieredzē ir bijuši ziņojumi par paaugstinātās jutības reakcijām, kas radušās ar vienu vai vairākiem no rālāk minētajiem saistītajiem simptomiem: hipotensija, hipertensija, sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, aizdusa, angioedēma, papildus tādiem pierastākiem simptomiem kā izsitumi un nātrene.

##### Imunogenitāte

Natalizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret natalizumabu. Persistējošās antivielas bija saistītas ar būtisku natalizumaba efektivitātes samazināšanos un lielāku paaugstinātās jutības reakciju sastopamību. Citas ar infūzijām saistītās reakcijas persistējošu antivielu iedarbības rezultātā bija drebuļi, slikta dūša, vemšana un hiperēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pēc aptuveni 6 mēnešus ilgas ārstēšanas ir aizdomas uz persistējošo antivielu klātbūtni vai nu samazinātas efektivitātes dēļ, vai tādēļ, kas rodas ar infūziju saistītās blakusparādības, tās var noteikt un apstiprināt, veicot atkārtotas analīzes 6 nedēļas pēc pirmās pozitīvās analīzes. Ņemot vērā, ka pacientiem ar persistējošām antivielām var būt samazināta zāļu efektivitāte vai palielināta ar infūzijām saistīto reakciju sastopamība, pacientiem, kuru organismā veidojas persistējošas antivielas, šo zāļu lietošana jāpārtrauc.

#### Infekcijas, arī PML un oportūnistiskas infekcijas

2 gadus ilgos kontrolētos klīniskajos pētījumos MS pacientiem infekciju biežums bija aptuveni 1,5 pacientgadā gan ar natalizumabu, gan arī placebo ārstētiem pacientiem. Infekciju raksturs kopumā bija līdzīgs gan ar natalizumabu, gan arī ar placebo ārstētiem pacientiem. MS klīniskajos pētījumos tika ziņots par kriptosporīdiju izraisītu caureju. Citos klīniskajos pētījumos tika ziņots par papildu oportūnistiskajām infekcijām, no kurām dažas bija ar letālu iznākumu. Lielākajai daļai pacientu ārstēšana ar natalizumabu infekciju laikā netika pārtraukta, un pēc atbilstošas ārstēšanas pacienti atveseļojās.

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

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

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

#### Nevēlami aknu notikumi

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

#### Anēmija un hemolītiska anēmija

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

#### Ļaundabīgie audzēji

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

#### Ietekme uz laboratorisko analīžu rezultātiem

2 gadu ilgos kontrolētos klīniskajos pētījumos MS pacientiem ārstēšana ar natalizumabu palielināja cirkulējošo limfocītu, monocītu, eozinofilo, bazofilo leukocītu un kodolu saturošo eritrocītu daudzumu. Neitrofilo leukocītu skaita pieaugums netika novērots. Limfocītu, monocītu, eozinofilo un bazofilo

leikocītu skaita palielināšanās bija robežās no 35% līdz 140% attiecībā uz atsevišķajiem šūnu veidiem, bet vidējais šūnu skaits pēc *i.v.* ievadīšanas saglabājās normas robežās. Ārstēšanas laikā ar natalizumaba *i.v.* formu tika novērota neliela hemoglobīna līmeņa samazināšanās (vidējā samazināšanās 0,6 g/dl), hematokrīta rādītāja samazināšanās (vidējā samazināšanās 2%) un eritrocītu skaita samazināšanās (vidējā samazināšanās  $0,1 \times 10^6/l$ ). Visas hematoloģisko rādītāju izmaiņas atgriezās pirms ārstēšanas robežās, parasti 16 nedēļu laikā pēc pēdējās natalizumaba devas ievadīšanas, un izmaiņas netika saistītas ar klīniskajiem simptomiem. Pēcreģistrācijas periodā bijuši arī ziņojumi par eozinofiliju (eozinofilo leikocītu skaits  $> 1500/mm^3$ ) bez klīniskajiem simptomiem. Gadījumos, kad ārstēšanu pārtrauca, paaugstinātais eozinofilo leikocītu līmenis samazinājās.

### Trombocitopēnija

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

### Pediatrikālā populācija

Tika novērtētas būtiskas blakusparādības 621 pediatrikajiem pacientiem ar MS, kuri bija iekļauti metaanalīzē (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Atbilstoši šo datu ierobežojumiem, šajā pacientu populācijai nekonstatēja jaunus drošuma signālus. Metaanalīzē ziņots par vienu herpesvīrusu meningīta gadījumu. Metaanalīzē nav konstatēti PML gadījumi, taču pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par PML ar natalizumabu ārstētiem pediatrikajiem pacientiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

## **4.9. Pārdozēšana**

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

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

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA23.

Tyruko ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Natalizumabs ir selektīvas adhēzijas molekulu inhibitori, un tas saistās pie cilvēka integrīnu  $\alpha 4$ -subvienības, kas lielā daudzumā ir ekspresēta uz visu leikocītu, izņemot neitrofilo, virsmas. Natalizumabs specifiski piesaistās  $\alpha 4\beta 1$  integrīnam, bloķējot mijiedarbību ar tam radniecisko receptoru, asinsvadu šūnu adhēzijas molekulu-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1), ligandu osteopontīnu un alternatīvi savīto domēnu fibronektīnu, tā savienšanās segmentu-1 (connecting segment-1, CS-1). Natalizumabs bloķē  $\alpha 4\beta 7$  integrīna mijiedarbību ar tā gļotādu šūnu adhēzijas molekulu-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*, MadCAM-1). Šīs molekulārās

mijiedarbības pārraušana novērš vienkodola leikocītu pārvietošanos cauri endotēlijam iekaisušajos parenhīmas audos. Turpmākais natalizumaba darbības mehānisms varētu būt esošo iekaisuma reakciju nomākšana slimajos audos, kavējot  $\alpha 4\beta 1$  ekspresējošo leikocītu mijiedarbību ar to ligandiem ārpusšūnu vidē un uz parenhīmas šūnām. Šādā veidā natalizumabs nomākt iekaisuma aktivitāti slimajā vietā un kavēt turpmāku imūnsistēmas šūnu nonākšanu iekaisušajos audos.

Uzskata, ka MS gadījumā bojājumi rodas, aktivizētajiem T-limfocītiem šķērsojot hemato- encefālo barjeru (HEB). Leikocītu migrācija caur HEB ietver mijiedarbību starp adhēzijas molekulām uz iekaisuma šūnām un asinsvadu sienīņu endotēlija šūnām. Mijiedarbība starp  $\alpha 4\beta 1$  un tā mērķšūnām ir nozīmīgs galvas smadzeņu iekaisuma patoloģijas komponents un, šo reakciju izjaukšana izraisa iekaisuma samazināšanos. Normālos apstākļos VCAM-1 galvas smadzeņu parenhīmā nav ekspresēta. Tomēr iekaisumu veicinošo citokīnu klātbūtnē VCAM-1 uz endotēlija šūnām un, iespējams, uz glijas šūnām iekaisuma vietu tuvumā ir aktivizēta. MS gadījumā pastāvot centrālās nervu sistēmas (CNS) iekaisumam, mijiedarbība starp  $\alpha 4\beta 1$  un VCAM-1, CS-1 un osteopontīnu mediē leikocītu noturīgu adhēziju un transmigrāciju galvas smadzeņu parenhīmā, un tas var izraisīt nepārtrauktu iekaisuma kaskādi CNS audos.  $\alpha 4\beta 1$  un tā mērķobjektu molekulārās mijiedarbības bloķēšana MS gadījumā samazina iekaisuma aktivitāti galvas smadzenēs un kavē turpmāku imūnsistēmas šūnu nonākšanu iekaisušajos audos, tādējādi samazinot MS bojājumu veidošanos vai palielināšanos.

## Klīniskā efektivitāte

### AFFIRM klīniskais pētījums

Monoterapijas efektivitāte tika novērtēta vienā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 2 gadus ilgā pētījumā (AFFIRM pētījums) RRMS pacientiem, kuriem iepriekšējā gada laikā bija vismaz viens klīniskais recidīvs un Kurcke Paplašinātās Invaliditātes Statusa Skalā (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) novērtējums starp 0 un 5. Vecuma mediāna bija 37 gadi, un slimības ilguma mediāna bija 5 gadi. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 natalizumaba 300 mg (n = 627) vai placebo (n = 315) saņemšanai katras 4 nedēļas līdz 30 infūzijām. Tika veikts neiroloģiskais novērtējums katras 12 nedēļas un paredzamo recidīvu laikā. Katru gadu tika veikts magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (MRA) izmeklējums, lai noteiktu T1-atkarīgos gadolīniju (Gd) uzkrājošos bojājumus un T2-hiperintensitātes bojājumus.

2. tabulā apkopoti pētījuma rezultāti un parametri.

<b>2. tabula. AFFIRM pētījums: galvenie rezultāti un parametri</b>		
Dizains	Monoterapija, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts paralēlo grupu pētījums 120 nedēļu garumā	
Pētāmās personas	Recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze (RRMS) (Makdonalda kritēriji)	
Ārstēšana	Placebo/Natalizumabs 300 mg <i>i.v.</i> reizi 4 nedēļās	
1 gada mērķa kritērijs	Recidīvu rādītājs	
2 gadu mērķa kritēriji	EDSS progresēšana	
Sekundārie mērķa kritēriji	Recidīvu rādītāju mainīgā/MRA mainīgā	
Pētāmās personas	Placebo	Natalizumabs
Randomizētas	315	627
Pabeigta 1 gadu ilga ārstēšana	296	609
Pabeigta 2 gadus ilga ārstēšana	285	589
Vecums gados, mediāna (diapazons)	37 (19–50)	36 (18–50)
MS ilgums gados, mediāna (diapazons)	6,0 (0–33)	5,0 (0–34)
Laiks kopš diagnozes uzstādīšanas gados, mediāna (diapazons)	2,0 (0–23)	2,0 (0–24)
Recidīvi iepriekšējos 12 mēnešos, mediāna (diapazons)	1,0 (0–5)	1,0 (0–12)

<b>2. tabula. AFFIRM pētījums: galvenie rezultāti un parametri</b>		
EDSS sākotnējais rādītājs, mediāna (diapazons)	2 (0–6,0)	2 (0–6,0)
<b>REZULTĀTI</b>		
Ikgadējais recidīvu rādītājs		
Pēc viena gada (primārais mērķa kritērijs)	0,805	0,261
Pēc diviem gadiem	0,733	0,235
Viens gads	Rādītāju attiecība 0,33 TI <sub>95%</sub> 0,26; 0,41	
Divi gadi	Rādītāju attiecība 0,32 TI <sub>95%</sub> 0,26; 0,40	
Bez recidīva		
Pēc viena gada	53%	76%
Pēc diviem gadiem	41%	67%
Invaliditāte		
Progresējošā attiecība <sup>1</sup> (12 nedēļu apstiprināšana; primārie rezultāti)	29%	17%
	Riska koeficients 0,58; TI <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, <i>p</i> <0,001	
Progresējoša attiecība <sup>1</sup> (24 nedēļu apstiprināšana)	23%	11%
	Riska koeficients 0,46; TI <sub>95%</sub> 0,33; 0,64, <i>p</i> <0,001	
MRA (0–2 gadi)		
T2-hiperintensitātes bojājumu tilpuma procentuālās izmaiņas, mediāna	+8,8%	-9,4% ( <i>p</i> <0,001)
Jaunu vai no jauna palielināto T2-hiperintensitātes bojājumu vidējais skaits	11,0	1,9 ( <i>p</i> <0,001)
T1 hipointensitātes bojājumu vidējais skaits	4,6	1,1 ( <i>p</i> <0,001)
Gd uzkrājošo bojājumu vidējais skaits	1,2	0,1 ( <i>p</i> <0,001)
<sup>1</sup> Invaliditātes progresēšana tika noteikta kā palielinājums vismaz par 1,0 punktu pēc EDSS skalas, vadoties pēc EDSS sākotnējiem rādītājiem $\geq 1,0$ , ilgušu 12 vai 24 nedēļas vai vismaz 1,5 punktu EDSS palielinājums no EDSS sākotnējiem rādītājiem =0, ilgstot 12 vai 24 nedēļas.		

Pacientu apakšgrupā, kuriem bija indicēta straujas attīstības RRMS ārstēšana (pacienti ar 2 vai vairākiem recidīviem un 1 vai vairāk GD+ bojājumu), ikgadējais recidīvu rādītājs bija 0,282 ar natalizumabu ārstēto pacientu grupā (*n* = 148) un 1,455 placebo grupā (*n* = 61) (*p* < 0,001). Riska koeficients progresējošai invaliditātei bija 0,36 (95% TI: 0,17; 0,76) *p* = 0,008. Šie rezultāti tika iegūti *post hoc* analizē un ir jāinterpretē piesardzīgi. Nav pieejama informācija par recidīvu smagumu pirms pacientu iekļaušanas pētījumā.

#### Natalizumaba novērojumu programma

Notiekošajā natalizumaba novērojumu programmā — 4. fāzes, daudzcentru, vienas grupas pētījumā (*n* = 5770) — iegūto rezultātu starposma analīze (2015. gada maijs) pierāda, ka pacientiem, kuriem terapiju nomaina no bēta interferona (*n* = 3255) vai glatiramēra acetāta (*n* = 1384) uz natalizumabu, novēroja ilgstošu, nozīmīgu recidīvu gada rādītāja samazinājumu (*p* <0,0001). Vidējais EDSS novērtējums saglabājas stabils 5 gadus. Atbilstoši efektivitātes rezultātiem, ko novēroja pacientiem, kuriem bēta interferona vai glatiramēra acetāta terapiju nomainīja uz natalizumabu, arī pacientiem, kuriem fingolimoda (*n* = 147) terapiju nomainīja uz šīm zālēm, novēroja nozīmīgu recidīvu gada rādītāja (RGR) samazinājumu, kas saglabājās stabils 2 gadus, kā arī vidējais EDSS novērtējums saglabājās līdzīgs no sākuma līdz 2. gadam. Interpretējot šos datus, jāņem vērā ierobežotais



paraugkopas lielums un īsāks natalizumaba iedarbības laiks šajā apakšgrupā.

### Pediātriskā populācija

Pēcreģistrācijas periodā tika veikta metaanalīze, izmantojot datus par 621 pediātrisko pacientu ar MS, kuru ārstēja ar natalizumabu (vecuma mediāna 17 gadi, diapazons bija no 7 līdz 18 gadiem, 91%  $\geq 14$  gadu veci). Šajā analīzē ierobežotai pacientu apakšgrupai, par kuriem bija pieejami dati pirms ārstēšanas (158 pacienti no 621), novēroja RGR samazinājumu no 1,466 (95% TI 1,337; 1,604) pirms ārstēšanas līdz 0,110 (95% TI 0,094; 0,128).

### Zāļu lietošana ar pagarinātiem intervāliem starp devām

Iepriekš noteiktā retrospektīvā analīzē par ASV pacientiem, kuri ir anti-JCV antivielu pozitīvi un kuriem ir intravenozi ievadīts natalizumabs, tika salīdzināts PML risks pacientiem, kuru ārstēšanā izmantots apstiprinātais intervāls starp devām, un pacientiem, kuru ārstēšanā izmantots pagarināts intervāls starp devām, kas noteikts iedarbības pēdējos 18 mēnešos (*Extended Interval Dosing*; EID; vidējais intervāls starp devām aptuveni 6 nedēļas). Vairākums (85%) pacientu, kuriem izmantoja EID, bija saņēmuši apstiprināto devu  $\geq 1$  gadu pirms pārejas uz EID. Analīze uzrādīja zemāku PML risku pacientiem, kuru ārstēšanā izmantots EID (risika koeficients = 0,06; riska koeficienta 95% TI = 0,01 līdz 0,22).

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

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

### Intravenoza ievadīšana reizi sešās nedēļās jeb Q6W

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

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

Dozēšanas shēmu Q6W un Q4W grupās bija līdzvērtīgi visi šie rādītāji: pamata demogrāfiskās apakšgrupas attiecība uz vecumu, dzimumu, natalizumaba lietošanas ilgumu, valsti, ķermeņa masu, anti-JCV statusu un recidīvu skaitu gadu pirms pirmās devas ievadīšanas, recidīvu skaitu natalizumaba lietošanas periodā, iepriekš lietoto SMĀL skaitu un iepriekš lietoto SMĀL veidu.

<b>3. tabula. Pētījums NOVA: galvenie parametri un rezultāti</b>		
Dizains	Monoterapija; 3.b fāzes, prospektīvs, randomizēts, intervences, kontrolēts, atklāts, vērtētājiem maskēts, starptautisks pētījums	
Pētāmās personas	RRMS (Makdonalda kritēriji)	
Zāļu ievadīšana (1. daļa)	Natalizumabs Q4W 300 mg <i>i.v.</i>	Natalizumabs Q6W 300 mg <i>i.v.</i>
Randomizēti	248	251
<b>REZULTĀTI</b>		
mITT <sup>a</sup> populācija 1. daļai 72. nedēļā	242	247
Jauni/no jauna palielināti (N/NE) T2 bojājumi no pētījuma sākuma līdz 72. nedēļai Pētāmās personas ar bojājumu skaitu = 0	189 (78,1%)	202 (81,8%)
= 1	7 (3,6%)	5 (2,0%)
= 2	1 (0,5%)	2 (0,8%)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8%)
trūkstoši	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Koriģētais vidējais T2 hiperintensitātes N/NE bojājumu skaits (primārais mērķa kritērijs)* 95% TI <sup>b,c</sup>	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	<i>p</i> = 0,0755	
Pacientu daļa, kuriem attīstījās N/NE T2 bojājumi	4,1%	4,3%
Pacientu daļa, kuriem attīstījās T1 hipointensitātes bojājumi	0,8%	1,2%
Pacientu daļa, kuriem attīstījās Gd uzkrājošie bojājumi	0,4%	0,4%
Koriģētais gada recidīvu rādītājs	0,00010	0,00013
Pacientu daļa, kuriem neatīstījās recidīvs**	97,6%	96,9%
Daļa, kuriem 24 nedēļas neapstiprināja EDSS rādītāja pasliktināšanos	92%	90%
<p><sup>a</sup> mITT (modificētā ārstēt paredzēto personu) populācija, kas ietvēra visus randomizētos dalībniekus, kuri saņēma vismaz 1 pētījuma ārstēšanas devu (natalizumaba lietošana SID vai natalizumaba lietošana EID) un kuriem bija vismaz 1 rezultāts pēc pētījuma sākuma šādos klīniskās efektivitātes novērtējumos: MRA efektivitātes novērtējumi, recidīvi, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI skala.</p> <p><sup>b</sup> Aprēķināts, izmantojot negatīvu binomiālo regresiju ar ārstēšanu kā klasifikāciju un ķermeņa masu pētījuma sākumā (<math>\leq 80</math> pret <math>&gt; 80</math> kg), natalizumaba iedarbības ilgumu pētījuma sākumā (<math>\leq 3</math> pret <math>&gt; 3</math> gadi) un reģionu (Ziemeļamerika, Lielbritānija, Eiropa un Izraēla, un Austrālija) kā līdzvariantu.</p> <p><sup>c</sup> Novērotie bojājumi ir iekļauti analīzē neatkarīgi no notikumiem pētījuma gaitā, bet efektivitātes vai drošuma dēļ trūkstošās vērtības (6 pacienti pārgāja uz devu Q4W, ārstēšanu pārtrauca pa 1 pacientam no abām shēmām Q6W un Q4W) tiek attiecinātas uz sliktāko gadījumu, kad pacienti tika ārstēti vienā un tajā pašā vizītē vienā un tajā pašā ārstēšanas grupā vai pretēji, izmantojot dažādas trūkstošo vērtību aprēķināšanas procedūras.</p> <p>* Skaitlisko N/NE bojājumu atšķirību starp abām ārstēšanas grupām noteica lielais bojājumu skaits, kas radās diviem pacientiem Q6W grupā: vienam pacientam bojājumi attīstījās trīs mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, bet otram pacientam 72. nedēļā tika diagnosticēta asimptomātiska PML.</p> <p>** Recidīvi — klīniskie recidīvi tika novērtēti pēc definīcijas: jaunu vai atkārtotu neiroloģisku simptomu parādīšanās, kuri nav saistīti ar drudzi vai infekciju un kuru minimālais ilgums ir 24 stundas.</p>		

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc atkārtotas intravenozas 300 mg natalizumaba devas ievadīšanas MS pacientiem vidējā maksimālā

konstatētā koncentrācija serumā bija  $110 \pm 52$  µg/ml. Vidējā minimālā natalizumaba koncentrācija dozēšanas periodā līdzsvara stāvoklī bija no 23 µg/ml līdz 29 µg/ml, izmantojot devu ievadīšanas shēmu Q4W. Vidējā minimālā koncentrācija, izmantojot devu ievadīšanas shēmu Q6W, visos laika punktos bija apmēram par 60–70% zemāka nekā devu ievadīšanas shēmas Q4W gadījumā. Prognozējamais laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai bija aptuveni 24 nedēļas. Populācijas farmakokinētikas analīze ietver 12 pētījumus un datus par 1781 pacientu, kurš saņēma devas diapazonā no 1 līdz 6 mg/kg un fiksētas 150/300 mg devas.

#### Izkliede

Izkliedes tilpuma mediāna līdzsvara koncentrācijā bija 5,96 l (4,59–6,38 l, 95% ticamības intervāls)

#### Eliminācija

Populācijas aprēķinātā lineārā klīrensa mediāna bija 6,1 ml/h (5,75–6,33 ml/h, 95% ticamības intervāls), un aprēķinātā eliminācijas pusperioda mediāna bija 28,2 dienas. Terminālā eliminācijas pusperioda 95. procentīles intervāls ir no 11,6 līdz 46,2 dienām.

1781 pacienta populācijas analīzē vērtēja noteiktu kovariātu, t.sk. ķermeņa masas, vecuma, dzimuma, kā arī antivielu pret natalizumabu esamības un zāļu formas, ietekmi uz farmakokinētiku. Tika konstatēta vienīgi ķermeņa masas, pret natalizumabu veidojošos antivielu un 2. fāzes pētījumos lietotās zāļu formas ietekme uz natalizumaba sadali organismā. Natalizumaba klīrenss saistībā ar ķermeņa masu palielinājās mazāk nekā proporcionālā veidā, t.i. ķermeņa masas izmaiņas par +/- 43% bija saistītas ar klīrensa izmaiņām tikai par -33% līdz 30%. Persistējošo antivielu pret natalizumabu klātbūtne palielināja natalizumaba klīrensu apmēram 2,45 reizes atbilstoši samazinātajām natalizumaba koncentrācijām serumā, kas novērotas pacientiem, kuriem pastāvīgi ir pozitīvas antivielas pret natalizumabu.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Pediātriskā populācija*

Nav noteikta natalizumaba farmakokinētika pediātriskajiem MS pacientiem.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Nav pētīta natalizumaba farmakokinētika pacientiem ar nieru mazspēju.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Nav pētīta natalizumaba farmakokinētika pacientiem ar aknu mazspēju.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

Ar pelēm veiktajos pētījumos natalizumaba ievadīšanas rezultātā nepalielinājās melanomas un limfoblastiskās leikozes audzēju šūnu augšana un metastāzes.

Netika konstatēti klastogēni vai mutagēni natalizumaba efekti *Ames* vai cilvēka hromosomu aberāciju testos. Natalizumabs nedemonstrēja efektu uz *in vitro*  $\alpha$ 4-integrīna-pozitīvās audzēju līnijas šūnu proliferāciju vai citotoksicitāti.

Vienā pētījumā tika konstatēta fertilitātes samazināšanās jūrascūciņu mātītēm, izmantojot devas, kas pārsniedza cilvēkiem izmantojamās; tomēr natalizumabs neietekmēja dzīvnieku tēviņu fertilitāti.

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

*Cynomolgus* pērtiķu mātītēm, kurām līdz dzemdībām tika ievadīts natalizumabs, tika konstatēta neliela natalizumaba koncentrācija mātes pienā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hlorīds  
Histidīns  
Histidīna monohidrohlorīds  
Polisorbāts 80 (E433)  
Ūdens injekcijām

### **6.2 Nesaderība**

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

Nav novērota nesaderība ar polipropilēna šļircēm, ar polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisiem, kā arī ar polivinilhlorīda vai poliuretāna infūzijas līnijām.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

3 gadi

Atšķaidīts šķīdums

No mikrobioloģiskā viedokļa ieteicams izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrijs hlorīda šķīdumu injekcijām. Ja tas netiek nekavējoši izlietots, atšķaidīto šķīdumu nepieciešams uzglabāt temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, un ievadīt 24 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Lietotājs ir atbildīgs par zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas.

## 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5 Iepakojuma veids un saturs

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

Iepakojuma lielums ir viens flakons kartona kārbā.

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

Visas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

- Pirms atšķaidīšanas un ievadīšanas pārbaudiet flakonu, lai konstatētu daļiņu klātbūtni. Ja šķīdumā tiek konstatētas daļiņas un/vai flakona šķīdums nav bezkrāsains, dzidrs līdz viegli opalescējošs, šādu flakonu nedrīkst lietot.
- Pagatavojot šķīdumu intravenozai (*i.v.*) infūzijai, ievērojiet aseptikas principus. Noņemiet flakona noņemamo (*flip-off*) vāciņu. Ievadiet flakonā šļirces adatu caur gumijas aizbāžņa centru un izvelciet 15 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
- Pievienojiet 15 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumam injekcijām. Uzmanīgi pagroziet šķīdumu, lai panāktu tā pilnīgu sajaukšanos. Nesakratiet.
- Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātajiem.
- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet atšķaidītās zāles, lai konstatētu daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Nelietojiet, ja notikusi krāsas maiņa vai arī saskatāms svešu daļiņu piejaukums.
- Atšķaidītas zāles jāizlieto iespējami ātri un 24 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Ja atšķaidītas zāles tiek uzglabātas 2 °C–8 °C (nesasaldēt), ļaujiet šķīdumam pirms infūzijas sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Atšķaidītais šķīdums ievadāms intravenozi 1 stundas laikā, ar ātrumu apmēram 2 ml minūtē.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet intravenozo sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.
- Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/23/1745/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2023. gada 22. septembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

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

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

### Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austrija

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

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

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

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

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

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

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

### **• Papildu riska mazināšanas pasākumi**

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

Izglītojošās programmas mērķis ir izglītot veselības aprūpes speciālistus un pacientus/aprūpētājus par



iespējamajiem un esošajiem PML attīstības riska faktoriem, tās diagnosticēšanu un ārstēšanu, kā arī par iespējamo seku atklāšanu un aprūpi.

RAĪ jānodrošina, lai katrā ES dalībvalstī, kur Tyruko tiek izplatīts, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri ir sagaidāms, ka parakstīs/lietos Tyruko, būtu pieejami/nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

- Ārstam paredzētie izglītojošie materiāli
  - Zāļu apraksts
  - Ārstiem paredzētā informācija un lietošanas norādījumi
- Pacientam paredzētās informācijas komplekts
  - Lietošanas instrukcija
  - Pacienta brīdinājuma kartīte
  - Ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas gaitas veidlapas

Ārstēšanas pārtraukšanas veidlapa

Izglītojošiem materiāliem jāsaturs šādi galvenie elementi

### **Ārstiem paredzētā informācija un lietošanas norādījumi**

- Vispārēja informācija par paaugstinātu atipisko/oportūnistisko infekciju risku, īpaši PML, kas var rasties ārstēšanas gaitā ar Tyruko, ieskaitot sīkāku informāciju (**epidemioloģiju, etioloģiju un patoloģiju**) par PML attīstību ar Tyruko ārstētiem pacientiem.
- Informācija par **riska faktoru atklāšanu** saistībā ar PML attīstību ārstēšanas gaitā ar Tyruko, ieskaitot sīkāku informāciju par PML riska novērtēšanas algoritmu, apkopojot PML risku, izvērtējot riska faktorus (antivielu pret Džona-Kaningema vīrusu [JCV] statusu, iepriekšējo imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu un ārstēšanas ilgumus [pēc ārstēšanas gada] un, ja iespējams, riska līmeņa stratificēšana pēc rādītāja vērtības.
- **Informācija par pagarinātu intervālu starp devām PML riska mazināšanai**, ieskaitot atgādinājumu par apstiprināto dozēšanas režīmu.
- **Uzraudzības vadlīnijas** MRA un anti-JCV antivielu vērtējumam, pamatojoties uz PML risku, ieskaitot ieteicamo izmeklēšanas laiku, protokolus un rezultātu interpretāciju.
- Sīkāka informācija par **PML diagnosticēšanu**, ieskaitot galvenos principus, klīnisko novērtējumu (ieskaitot MR izmeklēšanu un laboratoriskos izmeklējumus) un PML un MS diferenciāldiagnostiku.
- Ieteikumi par **aprūpi** gadījumos, ja ir aizdomas par PML, ieskaitot apsvērumus par PLEX terapijas efektivitāti un rīcību ar PML saistītā IRIS (**imūnsistēmas darbības atjaunošanās iekaisuma sindroma**) gadījumā.
- Sīkāka informācija par PML **prognozi**, ieskaitot labāku iznākumu asimptomātiskas PML gadījumos.
- Atgādinājums, ka neatkarīgi no PML riska faktoru esamības vai trūkuma pastiprināta PML klīniskā uzraudzība jāveic visiem pacientiem Tyruko ārstēšanas laikā un 6 mēnešus **pēc**

### **ārstēšanas pārtraukšanas.**

- Atgādinājums par nepieciešamību pārrunāt ar pacientu ārstēšanas ar Tyruko ieguvumu/risku un nodrošināt pacientam paredzētās informācijas komplektu.

### **Pacienta brīdinājuma kartīte:**

- Atgādinājums uzrādīt kartīti visiem ārstēšanā iesaistītajiem ārstiem/aprūpētājiem un nēsāt kartīti līdz 6 mēnešus pēc pēdējās Tyruko devas saņemšanas.
- Atgādinājums pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tyruko uzmanīgi izlasīt lietošanas instrukciju un nesākt Tyruko lietošanu, ja ir nopietni imūnsistēmas darbības traucējumi.
- Atgādinājums nelietot citas ilgstoši lietojamas zāles MS ārstēšanai, kamēr notiek ārstēšana ar Tyruko.
- PML, potenciālo simptomu un PML kontroles pasākumu apraksts.
- Atgādinājums par kārtību, kādā jāziņo par blakusparādībām.
- Informācija par pacientu, ārstējošo ārstu un Tyruko sākšanas datumu.

### **Ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas gaitas veidlapas**

- Informācija par PML un IRIS, tostarp PML attīstības risku ārstēšanas laikā ar Tyruko, ja pirms ārstēšanas uzsākšanas lietotas imunosupresīvas zāles un atklāta JCV infekcija.
- Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis PML un IRIS riskus, ja ārstēšana tiek pārtraukta pēc aizdomām par PML, un apstiprinājums, ka pacienti izprot PML risku un ka viņi ir saņēmuši ārstēšanas uzsākšanas veidlapas kopiju un Pacienta brīdinājuma kartīti
- Pacienta informācija un ārsta, kas parakstījis zāles, vārds un uzvārds.

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

### **Ārstēšanas pārtraukšanas veidlapa**

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

**III PIELIKUMS**  
**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS**  
**INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

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

### **ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tyruko 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
natalizumabum

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, histidīns, histidīna monohidrohlorīds, polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām.  
Papildinformāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.  
300 mg/15 ml

1 flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.  
Nesakratiet pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.  
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/23/1745/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC  
SN  
NN

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Tyruko 300 mg sterils koncentrāts  
natalizumabum

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas. Nesakratiet.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

300 mg/15 ml

**6. CITA**

Papildu informācija, kas jānorāda uz fiksētas uzlīmes daļas.  
PC

Informācija, kas jānorāda uz noplēšamās uzlīmes:

Tyruko 300 mg  
natalizumabum  
15 ml  
PC  
EXP  
Lot

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

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

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

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

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

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

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir Tyruko un kādam nolūkam to lieto**

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

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

#### **Multiplās sklerozes simptomi**

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

**Tie var būt:** iešanas traucējumi, sejas, kāju un roku nejūtīgums; redzes traucējumi; nogurums; līdzsvara zuduma sajūta vai apreibums; urīnpūšļa un zarnu trakta funkcijas traucējumi; apgrūtināta domāšana un koncentrēšanās spēja; depresija; akūtas vai hroniskas sāpes; dzimumfunkcijas traucējumi; stīvums un muskuļu spazmas.

Simptomu uzliesmošanu sauc par recidīvu (pazīstami arī tādi apzīmējumi kā saasinājumi vai lēkmes). Parādoties recidīvam, Jūs varat pēkšņi konstatēt simptomus, t.i. dažu stundu laikā, vai arī tie var būt lēni progresējoši dažu dienu laikā. Tad Jūsu simptomi pakāpeniski mazināsies (to sauc arī par remisiju).

## Kā Tyruko var palīdzēt

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

## 2. Kas Jums jāzina pirms Tyruko saņemšanas

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

### Jūs nedrīkstat saņemt Tyruko šādos gadījumos

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

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

### Iespējama smadzeņu infekcija (PML)

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

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas **visiem pacientiem ārsts veiks asins analīzes** JC vīrusa infekcijas noteikšanai. JC vīruss ir izplatīts vīruss, kas parasti neizraisa saslimšanu. Tomēr PML ir saistīts ar JC vīrusu daudzuma palielināšanos smadzenēs. Šīs palielināšanās iemesls dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar Tyruko, ir neskaidrs. Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir antivielas pret JC vīrusu, kas ir pazīme, ka esat bijis inficēts ar JC vīrusu.
- Ārsts veiks novērtējumu ar **magnētiskās rezonanses attēlu (MRA) skenējuma** palīdzību, kas tiks atkārtota ārstēšanas laikā, lai izslēgtu PML.
- **PML simptomi** var būt līdzīgi MS recidīvam (skatīt 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*). PML var parādīties arī līdz 6 mēnešiem pēc Tyruko terapijas pārtraukšanas.
- **Pastāstiet ārstam pēc iespējas drīzāk**, ja Jūs pamanāt, ka Jūsu stāvoklis pasliktinās, ja Tyruko lietošanas laikā vai līdz 6 mēnešiem pēc Tyruko lietošanas pārtraukšanas ievērojat jebkādas jaunus simptomus.
- **Pastāstiet savam partnerim vai aprūpētājiem** par to, kam jāpievērš uzmanība (skatīt arī 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*). Dažus simptomus var būt grūti pamanīt pašam, piemēram, garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas, apjukumu, runas un komunikācijas grūtības. Ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem, **Jums var būt nepieciešami papildu izmeklējumi**.

Turpiniet novērot simptomus 6 mēnešu laikā pēc Tyruko lietošanas pārtraukšanas.

- Saglabājiet ārsta izsniegto pacienta brīdinājuma kartīti. Tā satur šo informāciju. Parādiet to Jūsu partnerim vai aprūpētājiem.

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

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

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

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

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

### **Ja kādam parādās PML**

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

### **Pievērsiet uzmanību citām infekcijām**

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

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

### **Izmaiņas asins trombocītos**

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

### **Bērni un pusaudži**

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

## Citas zāles un Tyruko

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

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

## Grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

Ārsts izvērtēs risku bērnam un ieguvumu mātei.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

## Tyruko satur nātriju

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

## 3. Kā lietot Tyruko

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

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

### **Ja pārtraucat lietot Tyruko**

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

### **Alerģisku reakciju pārbaude**

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

### **Ja esat aizmirsis lietot Tyruko**

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

### **Vai Tyruko iedarbosies vienmēr?**

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

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

## **4. Iespējamās blakusparādības**

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

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

### **Galvas smadzeņu infekcijas pazīmes**

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

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

### **Citu nopietnu infekciju pazīmes**

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

### **Alerģiskas reakcijas pazīmes**

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

Šīs pazīmes parasti parādās infūzijas laikā vai neilgi pēc tās.

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

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

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

### **Citas blakusparādības**

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

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

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

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

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

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

**Reti** (var skart 1 no 1000 cilvēkiem)

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

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

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

Ja Jūs domājat, ka Jums ir infekcija, tad, **cik vien ātri iespējams, apspriediet to ar savu ārstu.** Šādu informāciju Jūs varēsiet arī atrast Jūsu ārsta izsniegtajā pacienta brīdinājuma kartītē.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

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

## **5. Kā uzglabāt Tyruko**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

### **Neatvērtie flakoni:**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **Atšķaidīts šķīdums:**

Ieteicams izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja tas netiek nekavējoši izlietots, atšķaidīto šķīdumu nepieciešams uzglabāt temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, un ievadīt 24 stundu laikā pēc atšķaidīšanas.

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

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

### **Kas ir Tyruko sastāvā**

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

Citas sastāvdaļas ir:

Nātrija hlorīds (skatīt 2. punktu “Tyruko satur nātriju”)

Histidīns

Histidīna monohidrohlorīds

Polisorbāts 80 (E433)

Ūdens injekcijām

## **Tyruko ārējais izskats un iepakojums**

Tyruko ir bezkrāsains, dzidrs līdz viegli opalescējošs šķidrums (sterils koncentrāts). Viens kartona iepakojums satur vienu stikla flakonu.

## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austrija

## **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

### **Citi informācijas avoti**

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

---

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

1. Pirms atšķaidīšanas un ievadīšanas apskatiet Tyruko flakonu, lai konstatētu daļiņu klātbūtni. Ja šķīdumā tiek konstatētas daļiņas un/vai šķīdums flakonā nav bezkrāsains, dzidrs līdz viegli opalescējošs, šādu flakonu nedrīkst lietot.
2. Pagatavojot zāles, ievērojiet aseptikas principus. Noņemiet flakona noņemamo vāciņu. Ievadiet flakonā šļirces adatu caur gumijas aizbāžņa centru un izvelciet 15 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
3. Pievienojiet 15 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumam injekcijām. Uzmanīgi pagroziet šķīdumu, lai panāktu tā pilnīgu sajaukšanos. Nesakratiet.
4. Tyruko nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.
5. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet atšķaidītās zāles, lai konstatētu daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Nelietojiet, ja notikusi krāsas maiņa, vai arī saskatāms svešu daļiņu piejaukums.
6. Atšķaidītās zāles jāizlieto iespējami ātri un 24 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Ja atšķaidītās zāles tiek uzglabātas no 2 °C līdz 8 °C (nesasaldējiet), ļaujiet šķīdumam pirms infūzijas sasilt līdz istabas temperatūrai.
7. Atšķaidītais šķīdums ievadāms intravenozi 1 stundas laikā, ar ātrumu apmēram 2 ml minūtē.
8. Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet intravenozo sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu.
9. Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
10. Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.
11. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.