

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tyruko 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg natalizumabu.

Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) roztwór do infuzji zawiera około 2,6 mg/ml natalizumabu.

Natalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem przeciwko integrynie $\alpha 4$ wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w linii komórkowej pochodzącej z jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 2,3 mmola (czyli 52 mg) sodu (więcej informacji, patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Roztwór bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tyruko jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. *disease modifying therapy*, DMT) (informacje dotyczące odstępstw od tej zasady oraz przerw w leczeniu, mających na celu eliminację leku z organizmu, patrz punkty 4.4 i 5.1)

lub

- Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS, zdefiniowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.

Pacjenci leczeni tym produktem leczniczym muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem tym produktem leczniczym (patrz również: ulotka dla pacjenta). Po 2 latach leczenia pacjentów należy ponownie poinformować o zagrożeniach, szczególnie o zwiększonym ryzyku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), oraz poinstruować pacjentów i ich opiekunów o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych PML.

Należy zapewnić środki do leczenia reakcji nadwrażliwości i dostęp do badania MRI.

Niektórzy pacjenci mogli otrzymywać w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze (np. mitoksantron, cyklofosamid, azatioprynę). Te produkty lecznicze mogą wywoływać przedłużony stan immunosupresji nawet po zaprzestaniu ich podawania. Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia, lekarz musi potwierdzić brak upośledzenia odporności u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Produkt leczniczy Tyruko 300 mg jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie.

Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności natalizumabu po 2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjentów należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem tego produktu leczniczego i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV) (patrz punkt 4.4).

Ponowne podanie

Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu (bezpieczeństwo stosowania, patrz punkt 4.4).

Populacje specjalne

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzący czynność nerek lub wątroby.

Mechanizm eliminacji i wyniki populacyjnych badań farmakokinetyki sugerują, że zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie byłaby konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności natalizumabu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podania dożylnego.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem (patrz punkt 6.6).

Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) roztwór należy podawać przez około 1 godzinę. Należy obserwować pacjentów w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po zakończeniu wlewu.

Po pierwszych 12 dawkach dożylnych produktu należy kontynuować obserwację pacjentów w trakcie wlewu. Jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje na wlew, obserwację po podaniu dawki można skrócić lub zrezygnować z obserwacji, zależnie od oceny klinicznej.

Pacjentów rozpoczynających ponownie leczenie natalizumabem po ≥ 6 miesięcznej przerwie należy obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji nadwrażliwości w trakcie wlewu i przez 1 godzinę po jego zakończeniu. Dotyczy to pierwszych 12 wlewów dożylnych po ponownym rozpoczęciu terapii.

Produktu leczniczego Tyruko 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).
- Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią) (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.
- Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Stosowanie natalizumabu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołwanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na zwiększone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni

ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN), którą zgłaszano u pacjentów leczonych natalizumabem. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy).

Następujące czynniki ryzyka są związane ze zwiększonym ryzykiem PML:

- Obecność przeciwciał anti-JCV.
- Czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem tym produktem leczniczym.
- Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym.

Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają zwiększone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV **oraz** leczenie natalizumabem ponad 2 lata **oraz** wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco większe.

U pacjentów leczonych natalizumabem z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.

U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV wydłużenie odstępu między dawkami natalizumabu (średni odstęp między dawkami około 6 tygodni) koreluje z mniejszym ryzykiem PML w porównaniu z dawkowaniem zatwierdzonym. W przypadku stosowania schematu dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami należy zachować ostrożność, ponieważ skuteczność stosowania takiego schematu dawkowania nie została określona oraz powiązany z nim stosunek korzyści do ryzyka jest obecnie nieznany (patrz punkt 5.1, *Podawanie dożylnie co 6 tygodni (Q6W)*). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, patrz materiały edukacyjne: Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tyruko. (Informacje dla lekarza).

Pacjenci, u których ryzyko tego leczenia ocenia się jako duże, mogą je kontynuować tylko wtedy, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem. Oszacowanie ryzyka PML w różnych grupach pacjentów przedstawiono w dokumencie: Informacje dla lekarza.

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże w oszacowaniu ryzyka leczenia tym produktem leczniczym. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylnie podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy powinno być wykonywane przy użyciu urządzenia IVD z oznakowaniem CE i odpowiednim przeznaczeniem. Jeśli urządzenie IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępne, badanie na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy należy przeprowadzić przy użyciu alternatywnego potwierdzonego testu.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat badań na obecność przeciwciał, patrz dokument: Informacje dla lekarza.

Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym wymagany jest wynik ostatnio wykonanego (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badania MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia PML, należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV **oraz** stosujący leczenie tym produktem leczniczym od ponad 2 lat **oraz** wcześniej stosujący leki immunosupresyjne),
- lub
- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni tym produktem leczniczym od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.

Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest małe przy niskich wartościach wskaźnika i znacząco zwiększa się dla wysokich wartości wskaźnika u pacjentów leczonych natalizumabem przez dłużej niż 2 lata. Wartości progowe wskaźnika dla niskiego/wysokiego ryzyka PML zależą od zastosowanego testu na obecność swoistych przeciwciał anti-JCV (więcej informacji patrz: Informacje dla lekarza).

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania natalizumabu, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującymi przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na to leczenie, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na natalizumab).

PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego produkt leczniczy Tyruko, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dalsze rekomendacje dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem znaleźć można w dokumencie: Informacje dla lekarza.

W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.

Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla lekarza (patrz: Wskazówki edukacyjne). Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie.

Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia natalizumabem u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących PML. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Tyruko powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.

Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie natalizumabu trzeba przerwać na stałe.

Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu.

Na podstawie retrospektywnej analizy danych od pacjentów leczonych natalizumabem uzyskanych od czasu jego dopuszczenia do obrotu, nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka 2-letniego przeżycia po rozpoznaniu PML między pacjentami, u których zastosowano i u których nie zastosowano PLEX. Więcej informacji na temat leczenia PML zawiera dokument: Informacje dla lekarza.

PML i IRIS (zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych natalizumabem po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML (więcej informacji, patrz dokument: Informacje dla lekarza).

Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania tego produktu leczniczego występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania natalizumabu u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano natalizumab w monoterapii (patrz punkt 4.8).

To leczenie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących to leczenie (patrz punkt 4.8) odnotowano takie ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki. Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Ostra martwica siatkówki (ang. *acute retinal necrosis*, ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywoływane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących natalizumab. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych natalizumabem. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie tego produktu leczniczego do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia.

Jeśli u pacjenta otrzymującego ten produkt leczniczy rozwinie się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać ten produkt leczniczy muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza.

Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem natalizumabem i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni tym produktem leczniczym.

Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerywanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia (patrz punkt: nadwrażliwość).

Nadwrażliwość

Podawanie natalizumabu wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych (patrz punkt 4.8). Reakcje te występowały zwykle w trakcie infuzji lub do 1 godziny po jej zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu leczeniu po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdej infuzji.

Należy obserwować pacjentów w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po jej zakończeniu (patrz punkt 4.8). Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości.

Należy przerwać podawanie tego produktu i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości.

Leczenie natalizumabem musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność natalizumabu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z tym produktem leczniczym może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniach klinicznych III fazy, dotyczących stosowania natalizumabu w infuzji dożylniej w stwardnieniu rozsianym, leczenie skojarzone nawrotów kortykosteroidami podawanymi w krótkich cyklach nie było związane z większą częstością zakażeń. W połączeniu z tym produktem leczniczym można stosować kortykosteroidy w krótkich cyklach.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML. Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego po zastąpieniu nim produktów leczniczych o

działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na ten produkt leczniczy, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na ten produkt leczniczy, patrz: Przesiewowe badania MRI w kierunku PML).

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności (patrz punkt 4.3).

Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na ten produkt leczniczy należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia ustąpiło (np. cytopenia).

Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru na podawanie natalizumabu, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenia ani limfopenia.

W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego teriflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teriflunomidu na ten produkt leczniczy.

Alemtuzumab wykazuje rozległe i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ rzeczywisty czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba że korzyści wynikające z leczenia dla indywidualnego pacjenta jednoznacznie przewyższają ryzyko.

Immunogenność

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane z infuzją produktu mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu natalizumabu, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście

potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia natalizumabem (patrz punkt 5.1).

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontaniczne ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy leczenie zostało wznowione. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, podczas leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod względem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczkę lub wymioty. W przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.

Małopłytkowość

Podczas stosowania natalizumabu zgłaszano przypadki małopłytkowości, w tym immunologiczną plamicę małopłytkową (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP). Opóźnienie w rozpoznaniu i leczeniu małopłytkowości może mieć poważne i zagrażające życiu następstwa. Pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek objawy nietypowego lub długotrwałego krwawienia, wybroczyny lub samoistne siniaczenie. W razie stwierdzenia małopłytkowości należy rozważyć przerwanie leczenia produktem natalizumab.

Przerywanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie liczby limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.

Zawartość sodu

Przed rozcieńczeniem, ten produkt leczniczy zawiera 52 mg sodu na fiolkę produktu leczniczego, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Natalizumab jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (patrz punkt 4.3).

Szczepienia

W randomizowanym otwartym badaniu 60 pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymywali natalizumab przez 6 miesięcy, nie było znaczącej różnicy w porównaniu do nieleczzonej grupy kontrolnej w zakresie odpowiedzi humoralnej na antygen przypominający (szczepionka tężcowa) i obserwowano jedynie nieznacznie wolniejszą i zmniejszoną odpowiedź humoralną na neoantygen (*keyhole limpet haemocyanin*). Nie badano żywych szczepionek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli kobieta leczona tym produktem leczniczym zajdzie w ciążę, należy rozważyć przerwanie leczenia. Ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży powinna uwzględniać stan kliniczny pacjentki oraz możliwy nawrót aktywności choroby po odstawieniu tego produktu leczniczego.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane pochodzące z badań klinicznych, prospektywnego rejestru ciąż, przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dostępnego piśmiennictwa nie wskazują, aby ekspozycja na natalizumab miała wpływ na wynik ciąży.

Zamknięty prospektywny rejestr ciąż dotyczący natalizumabu obejmował 355 przypadków ciąż z dostępnym wynikiem ciąży. Liczba żywych urodzeń wynosiła 316, z czego w 29 przypadkach zgłoszono zaburzenia rozwojowe. Szesnaście z tych 29 przypadków uznano za ciężkie zaburzenia rozwojowe. Częstość występowania zaburzeń odpowiada częstości występowania zgłaszanej w innych rejestrach ciąż u kobiet z SM. Nie ma dowodów wskazujących na konkretny wzorzec zaburzeń rozwojowych związanych z natalizumabem.

Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania natalizumabu u kobiet w ciąży.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano małopłytkowość i niedokrwistość u niemowląt, których matki przyjmowały natalizumab w okresie ciąży. Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi i stężenia hemoglobiny u noworodków, których matki leczono natalizumabem w okresie ciąży.

Ten produkt leczniczy może być stosowany w okresie ciąży tylko w razie wyraźnej potrzeby. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania natalizumabu, należy rozważyć przerwanie stosowania natalizumabu.

Karmienie piersią

Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznany. Podczas leczenia natalizumabem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców. Przy stosowaniu zalecanej maksymalnej dawki leku mało prawdopodobne jest, aby natalizumab wpływał na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tyruko wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu natalizumabu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%).

W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym we wlewie dożylnym i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem natalizumabu, były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych. Działania wymieniono pod następującymi nagłówkami w ramach systemu klasyfikacji układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zakażenie dróg moczowych	Zakażenie herpeswirusem	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia	Opryszczkowe zapalenie gałki ocznej	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez herpeswirusy Neuronopatia komórek ziarnistych wywołana JCV Martwiczyna herpetyczna retinopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Niedokrwistość	Małopłytkowość Immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP) Eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna Jądrzaste krwinki czerwone	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Hiperbilirubinemia	Uszkodzenie wątroby

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Badania diagnostyczne</i>		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Obecność przeciwciał swoistych dla leku			
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	Reakcja związana z infuzją				
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności	Wymioty			
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania infuzji Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęk twarzy		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Świąd Wysypka Pokrzywka		Obrzęk naczynioruchowy	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Uderzenia gorąca			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy				
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból stawów				

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reaction, IRR)

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zdarzenie związane z infuzją zdefiniowano jako działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji lub w ciągu 1 godziny po jej zakończeniu. Zdarzenia te występowały u 23,1% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (placebo: 18,7%). Zdarzenia występujące częściej w grupie leczonej natalizumabem w porównaniu do grupy placebo obejmowały zawroty głowy, nudności, pokrzywkę i dreszcze.

Reakcje nadwrażliwości

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% pacjentów. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących natalizumab. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w okresie 1 godziny po jej zakończeniu (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem

dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.

Immunogenność

Podczas leczenia natalizumabem mogą pojawić się przeciwciała przeciw natalizumabowi. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną liczbą reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca (patrz punkt 4.4).

Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami leczenie należy przerwać.

Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjentorok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej *Cryptosporidium*. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. Większość pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem w trakcie zakażenia i po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie to ustąpiło.

W badaniach klinicznych, zakażenia herpeswirusem (wirus *Varicella zoster*, wirus *Herpes simplex*) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących natalizumab po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki poważnych, groźnych dla życia, a niekiedy śmiertelnych zdarzeń spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Okres leczenia natalizumabem przed wystąpieniem choroby wynosił od kilku miesięcy do kilku lat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących natalizumab zgłaszano rzadkie przypadki ARN. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS) herpeswirusami (np. zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanym przez herpeswirusy). Ciężkie przypadki ARN, dotyczące jednego lub obu oczu, u niektórych pacjentów spowodowały ślepotę. Leczenie, które zastosowano w tych przypadkach, obejmowało leczenie przeciwwirusowe oraz, niekiedy, leczenie operacyjne (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu (patrz punkt 4.4). Zgłaszano także przypadki JCV GCN po wprowadzeniu natalizumabu do obrotu. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia (patrz punkt 4.4).

Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

U pacjentów leczonych natalizumabem w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.

Nowotwory złośliwe

Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy pacjentami przyjmującymi natalizumab a grupą przyjmującą placebo. Jednakże wymagana jest obserwacja pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.3).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie natalizumabem wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofilów, bazofilów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofilów i bazofilów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie liczby komórek pozostały w zakresie prawidłowym, po podaniu dożylnym. Podczas leczenia dożylną postacią natalizumabu wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o $0,1 \times 10^6/l$). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki natalizumabu. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofilów $>1500/m^3$) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, zwiększona liczba eozynofilów powracała do normy.

Małopłytkowość

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano niezbyt często małopłytkowość i immunologiczną plamicę małopłytkową (ITP).

Dzieci i młodzież

Występowanie ciężkich działań niepożądanych oceniono u 621 dzieci i młodzieży z SM, włączonych do metaanalizy (patrz również punkt 5.1). Opierając się na tych danych, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. W metaanalizie odnotowano jeden przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowych. Nie stwierdzono przypadków PML w metaanalizie, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki PML u dzieci i młodzieży leczonych natalizumabem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w dawkach większych niż 300 mg. Nie określono maksymalnej ilości natalizumabu, którą można bezpiecznie podać.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania natalizumabu. Leczenie obejmuje przerwanie stosowania produktu leczniczego i w razie potrzeby terapię wspomagającą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA23.

Tyruko jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Działanie farmakodynamiczne

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.

Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonna ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 1$ i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiąższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonna i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiąższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablokowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym.

Skuteczność kliniczna

Badanie kliniczne AFFIRM

Skuteczność monoterapii była przedmiotem oceny w jednym dwuletnim, randomizowanym badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (badanie AFFIRM) obejmującym pacjentów z RRMS, u których wystąpił co najmniej 1 kliniczny nawrót w roku poprzedzającym włączenie do badania oraz którzy osiągnęli punktację 0 do 5 w Rozszerzonej Skali Niepełności (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) według Kurtzkego. Mediana wieku wynosiła 37 lat, mediana trwania choroby – 5 lat. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do

grupy leczenia natalizumabem 300 mg (n = 627) lub placebo (n = 315) podawanych co 4 tygodnie do maksymalnie 30 infuzji. Oceny neurologiczne były wykonywane co 12 tygodni oraz w przypadku podejrzenia nawrotu. Każdego roku wykonywano badania MRI w poszukiwaniu zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) oraz zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych.

Cechy i wyniki badania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Schemat	Monoterapia; randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, w grupach równoległych przez 120 tygodni	
Pacjenci	RRMS (kryteria McDonald)	
Leczenie	Placebo / Natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie	
Punkt końcowy po jednym roku	Częstość nawrotów	
Punkt końcowy po dwóch latach	Postęp choroby na skali EDSS	
Drugorzędowe punkty końcowe	Zmienne pochodne od częstości nawrotów / zmienne pochodne od MRI	
Pacjenci	Placebo	Natalizumab
Zrandomizowani	315	627
Którzy ukończyli 1 rok badania	296	609
Którzy ukończyli 2 lata badania	285	589
Wiek w latach, mediana (zakres)	37 (19-50)	36 (18-50)
Historia stwardnienia rozsianego w latach, mediana (zakres)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Czas od rozpoznania w latach, mediana (zakres)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Nawroty w poprzednich 12 miesiącach: mediana (zakres)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Wartość wyjściowa na skali EDSS, mediana (zakres)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
WYNIKI		
Częstość nawrotów w stosunku rocznym		
Po jednym roku (główny punkt końcowy)	0,805	0,261
Po dwóch latach	0,733	0,235
Jeden rok	Wskaźnik częstości 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
Dwa lata	Wskaźnik częstości 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Odsetek pacjentów bez nawrotów		
Po jednym roku	53%	76%
Po dwóch latach	41%	67%
Niesprawność		
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 12 tygodniach; wynik pierwotny)	29%	17%
	Współczynnik ryzyka 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 24 tygodniach)	23%	11%
	Współczynnik ryzyka 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 lata)		
Mediana % zmiany objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	+8,8%	-9,4% (p<0,001)

Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Średnia liczba nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	11,0	1,9 (p<0,001)
Średnia liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T1-zależnych	4,6	1,1 (p<0,001)
Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progresa niesprawności została zdefiniowana jako wzrost o co najmniej 1,0 punkt na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS \geq 1,0 utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie lub wzrost o co najmniej 1,5 punktu na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS =0 utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie.		

W podgrupie pacjentów, u których istniało wskazanie do leczenia szybko nasilającej się RRMS (pacjenci z 2 lub więcej nawrotami oraz 1 lub większą liczbą zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd), uśredniona w stosunku rocznym częstość nawrotów wynosiła 0,282 w grupie leczonej natalizumabem (n= 148) i 1,455 w grupie placebo (n= 61) (p <0,001). Współczynnik ryzyka dla progresji niesprawności wynosił 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Wyniki te uzyskano z analizy *post hoc* i należy je interpretować ostrożnie. Nie są dostępne żadne informacje o nasileniu nawrotów przed włączeniem pacjentów do badania.

Badanie obserwacyjne natalizumabu

Analiza cząstkowa danych (do maja 2015 roku), pochodzących z trwającego wielośrodkowego, jednoramiennego badania obserwacyjnego natalizumabu IV fazy, (n = 5770) wykazała trwałe, znaczące zmniejszenie uśrednionej w stosunku rocznym częstości nawrotów (p < 0,0001) u pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu-beta (n = 3255) lub octanu glatirameru (n = 1384) na natalizumab. Średnia punktacja w skali EDSS pozostawała stabilna przez 5 lat. Zgodnie z obserwacjami dotyczącymi skuteczności u pacjentów zmieniających interferon- beta lub octan glatirameru na natalizumab, u pacjentów, u których zmieniono leczenie z fingolimodu (n = 147) na ten produkt leczniczy, obserwowano znaczące zmniejszenie uśrednionej w stosunku rocznym częstości nawrotów (ang. *annualized relapse rate*, ARR), która pozostała stabilna przez 2 lata, oraz podobną średnią punktację w skali EDSS w okresie od rozpoczęcia do 2. roku leczenia. Interpretując te dane należy uwzględnić jednak ograniczoną wielkość grupy oraz krótszą ekspozycję na natalizumab w tej podgrupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Po wprowadzeniu produktu do obrotu przeprowadzono metaanalizę dotyczącą danych pochodzących od 621 pacjentów, dzieci i młodzieży z SM, otrzymujących natalizumab (średnia wieku 17 lat, przedział wiekowy od 7 do 18 lat, 91% w wieku \geq 14 lat). W obrębie przeprowadzonej analizy u niewielkiej podgrupy pacjentów z dostępnymi danymi sprzed leczenia (158 z 621 pacjentów) wykazano zmniejszenie wskaźnika ARR z 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) przed leczeniem na 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Schemat z wydłużonym odstępem między dawkami

We wstępnie zdefiniowanej, retrospektywnej analizie pochodzących ze Stanów Zjednoczonych pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV leczonych natalizumabem podawanym dożylnie porównywano ryzyko PML zidentyfikowane w ciągu ostatnich 18 miesięcy ekspozycji między pacjentami leczonymi wg zatwierdzonego schematu dawkowania a pacjentami leczonymi w schemacie z wydłużonym odstępem między dawkami (ang. *extended interval dosing*, EID, przy czym średnie odstępy między dawkami wynosiły około 6 tygodni). Większość (85%) pacjentów leczonych wg schematu EID otrzymywała zatwierdzone dawkowanie przez \geq 1 rok przed zmianą dawkowania na schemat EID. W analizie wykazano klinicznie i statystycznie istotne mniejsze ryzyko PML u pacjentów leczonych w schemacie EID (współczynnik ryzyka = 0,06, współczynnik ryzyka = 0,01 do 0,22, 95% CI).

Przeprowadzono modelowanie skuteczności u pacjentów, którzy zmienili dawkowanie na schemat z większym odstępem między dawkami po upływie ≥ 1 roku stosowania zatwierdzonego schematu dawkowania tego produktu leczniczego podawanego dożylnie i u których w ciągu roku poprzedzającego tę zmianę nie wystąpił nawrót. Dostępne obecnie wyniki farmakokinetyczno-farmakodynamicznego modelowania statystycznego oraz symulacje wskazują, że ryzyko nawrotu aktywności SM u pacjentów, którzy przeszli na schemat dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami, może być większe, jeśli odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek wynosi ≥ 7 tygodni. Nie zakończono żadnych prospektywnych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić te hipotezy.

Nie ustalono skuteczności podawania natalizumabu w schemacie dawkowania EID, zatem stosunek korzyści do ryzyka takiej terapii jest nieznan (patrz *Podawanie dożylne co 6 tygodni (Q6W)*).

Podawanie dożylne co 6 tygodni (Q6W)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w prospektywnym, randomizowanym, interwencyjnym, kontrolowanym, otwartym, zaślepionym dla badaczy, międzynarodowym badaniu III fazy (NOVA, 101MS329) z udziałem pacjentów z RRMS zakwalifikowanych według kryteriów McDonalda z 2017 r. otrzymujących natalizumab dawkowany dożylnie co 6 tygodni. Celem badania było oszacowanie różnicy w skuteczności między schematem dawkowania co 6 tygodni (Q6W) i co 4 tygodnie (Q4W).

W badaniu zrandomizowano 499 pacjentów w wieku 18–60 lat, z oceną w skali EDSS $\leq 5,5$ podczas badania przesiewowego, którzy przez co najmniej 1 rok otrzymywali leczenie natalizumabem podawanym dożylnie w schemacie Q4W i byli klinicznie stabilni (brak nawrotu w ciągu ostatnich 12 miesięcy, brak zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu (Gd) w obrazach T1-zależnych podczas badania przesiewowego). W ramach badania oceniano pacjentów, którzy zmienili schemat dawkowania na Q6W po co najmniej 1 roku leczenia natalizumabem podawanym dożylnie w schemacie Q4W, w odniesieniu do pacjentów kontynuujących leczenie dożylne w schemacie Q4W.

Wyjściowe podgrupy demograficzne wyróżnione ze względu na wiek, płeć, czas trwania leczenia natalizumabem, kraj, masę ciała, obecność przeciwciał anti-JCV oraz liczbę nawrotów w ciągu roku poprzedzającego podanie pierwszej dawki, liczbę nawrotów podczas leczenia natalizumabem, liczbę wcześniejszych terapii DMT oraz rodzaj wcześniejszych terapii DMT w obu badanych grupach, leczonych według schematu dawkowania Q6W i Q4W, były podobne.

Tabela 3. Badanie kliniczne NOVA: Główne cechy i wyniki		
Schemat	Monoterapia; prospektywne, randomizowane, interwencyjne, kontrolowane, otwarte, zaślepienie dla badaczy, międzynarodowe badanie IIIb fazy	
Pacjenci	RRMS (kryteria McDonalda)	
Podawanie leku (część 1.)	Natalizumab Q4W 300 mg dożylnie	Natalizumab Q6W 300 mg dożylnie
Zrandomizowani	248	251
WYNIKI		
Populacja mITT ^a w części 1. w 72. tygodniu	242	247
Nowe/nowo powiększone (N/NP) zmiany w obrazach T2-zależnych od początku badania do 72. tygodnia		
Pacjenci z liczbą zmian = 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%)
brak danych	45 (18,6%)	36 (14,6%)

Tabela 3. Badanie kliniczne NOVA: Główne cechy i wyniki		
Skorygowana średnia liczba N/NP zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych (główny punkt końcowy)*	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
95% CI ^{b,c}	p = 0,0755	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły N/NP zmiany w obrazach T2-zależnych	4,1%	4,3%
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych	0,8%	1,2%
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zmiany ulegające wzmocnieniu przez Gd	0,4%	0,4%
Skorygowana częstość nawrotów w ciągu roku	0,00010	0,00013
Odsetek pacjentów bez nawrotów**	97,6%	96,9%
Odsetek pacjentów bez potwierdzonego pogorszenia wyniku EDSS po 24 tygodniach	92%	90%
<p>^a Populacja mITT obejmująca wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (natalizumab SID [schemat ze standardowym odstępem między dawkami] lub natalizumab EID [schemat z wydłużonym odstępem między dawkami]) i mieli co najmniej 1 wynik po rozpoczęciu badania w następujących ocenach skuteczności klinicznej: ocena skuteczności za pomocą badań MRI, nawroty, skala EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI.</p> <p>^b Oszacowana za pomocą regresji ujemnej dwumianowej, w której klasyfikacją jest leczenie, a zmienne towarzyszące to początkowa masa ciała (≤ 80 w por. z >80 kg), czas trwania leczenia natalizumabem w punkcie początkowym (≤ 3 w por. z >3 lata) oraz region (Ameryka Północna, Wielka Brytania, Europa i Izrael oraz Australia).</p> <p>^c Zaobserwowane zmiany są uwzględnione w analizie niezależnie od zdarzeń równoczesnych, a wartości brakujące w związku ze skutecznością lub bezpieczeństwem (6 pacjentów przeszło na schemat dawkowania Q4W, a po jednym pacjentem w schematach Q6W i Q4W przerwało leczenie) są wyliczone na podstawie najgorszego przypadku u pacjentów leczonych podczas tej samej wizyty w tej samej leczonej grupie albo w inny sposób przez szereg imputacji.</p> <p>* Różnicę w liczbie N/NP zmian między dwiema leczonymi grupami spowodowała wysoka liczba zmian występujących u dwóch pacjentów w grupie ze schematem dawkowania Q6W – u jednego z tych pacjentów zmiany wystąpiły trzy miesiące po przerwaniu leczenia, a u drugiego pacjenta w 72. tygodniu rozpoznano bezobjawowy przypadek PML.</p> <p>** Nawroty – nawroty kliniczne oceniono na podstawie nowych lub nawracających objawów neurologicznych niezwiązanych z gorączką ani zakażeniem, trwających co najmniej 24 godziny.</p>		

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wielokrotnym podaniu dożylnym dawki 300 mg natalizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym średnie maksymalne obserwowane stężenie w surowicy wynosiło 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Średnie minimalne stężenia natalizumabu w stanie stacjonarnym w okresie dawkowania mieściły się w zakresie od 23 $\mu\text{g/ml}$ do 29 $\mu\text{g/ml}$ w schemacie dawkowania Q4W. W dowolnym momencie średnie minimalne stężenia w schemacie Q6W były o około 60% do 70% niższe niż w przypadku stosowania schematu Q4W. Przewidywany czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wyniósł 24 tygodnie. Populacyjna analiza farmakokinetyczna uwzględniła 12 badań i obejmuje 1781 pacjentów otrzymujących dawki od 1 do 6 mg/kg oraz stałe dawki 150/300 mg.

Dystrybucja

Mediana objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 5,96 l (4,59–6,38 l, 95% przedział ufności).

Eliminacja

Szacunkowa mediana klirensu liniowego w populacji wynosiła 6,1 ml/h (5,75–6,33 ml/h, 95% przedział ufności), a szacowana mediana okresu półtrwania wynosiła 28,2 dnia. Przedział 95 percentyla końcowego okresu półtrwania wyniósł od 11,6 do 46,2 dnia.

W populacji 1781 pacjentów zbadano także wpływ na farmakokinetykę leku wybranych współzmiennych, w tym masy ciała, wieku, płci, obecności przeciwciał przeciwko natalizumabowi oraz postaci leku. Wykazano, że na dyspozycję leku wpływały jedynie masa ciała, obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi oraz postać leku zastosowana w badaniach II fazy. Klirens

natalizumabu zwiększał się mniej niż proporcjonalnie do masy ciała - zmiana masy ciała o +/- 43% powodowała zmianę klirensu zaledwie od 33% do 30%. Obecność przetrwałych przeciwciał przeciwko natalizumabowi zwiększała klirens natalizumabu około 2,45-krotnie, co jest zgodne ze zmniejszonymi stężeniami natalizumabu w surowicy obserwowanymi u pacjentów z przetrwałym dodatnim oznaczeniem przeciwciał.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Zgodnie z aktywnością farmakologiczną natalizumabu obserwowano zmianę migracji limfocytów, ponieważ zwiększa się liczba krwinek białych; podobnie w większości badań *in vivo* obserwowano zwiększenie masy śledziony. Opisane zmiany były odwracalne i nie miały żadnych niepożądanych następstw toksykologicznych.

W badaniach wykonanych na myszach podawanie natalizumabu nie zwiększało wzrostu i przerzutów komórek czerniaka złośliwego i guzów w białaczce limfoblastycznej.

Nie obserwowano działania klastogenego i mutagenego natalizumabu w teście Amesa ani w teście aberracji chromosomów ludzkich. Natalizumab nie wpływał *in vitro* na testy proliferacji komórek guza z dodatnią integryną $\alpha 4$ lub testy toksyczności komórkowej.

W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców.

Wpływ natalizumabu na płodność oceniano w 5 badaniach: 3 badaniach świnek morskich i 2 badaniach małą *Cynomolgus*. Badania te wykazały brak dowodów na działanie teratogenne oraz wpływ na wzrost potomstwa. W jednym badaniu świnek morskich stwierdzono zmniejszone przeżycie młodego. W badaniu prowadzonym u małą liczba poronień była dwukrotnie większa w grupie leczonej natalizumabem w dawce 30 mg/kg w porównaniu do odpowiednio dobranej grupy kontrolnej. Taka wysoka częstość poronień w leczonych grupach uzyskana w pierwszej kohorcie nie była obserwowana w drugiej kohorcie. W żadnym innym badaniu nie wykazano wpływu na częstość poronień. Badanie prowadzone u ciężarnych małą *Cynomolgus* wykazało zmiany płodu związane ze stosowaniem natalizumabu, obejmujące łagodną niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie masy śledziony oraz zmniejszenie masy wątroby i grasicy. Zmiany te były związane ze zwiększoną pozaszpikową hematopoezą śledzionową, atrofią grasicy i zmniejszoną hematopoezą wątrobową. Ponadto liczba płytek krwi była zmniejszona u potomstwa matek leczonych natalizumabem do okresu

porodu, jednak u tych młodych nie wykazano niedokrwistości. Wszystkie zmiany obserwowano po dawkach przekraczających dawki stosowane u ludzi. Zmiany ustępowały po wydaleniu natalizumabu z organizmu.

U małą *Cynomolgus* leczonych natalizumabem do czasu porodu wykryto niewielkie stężenia leku w mleku niektórych samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Histrydina
Histrydyny monohydrochlorek
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Nie zaobserwowano niezgodności ze strzykawką polipropylenową, workami z polichlorku winylu, polietylenu lub polipropylenu oraz liniami infuzyjnymi z polichlorku winylu lub poliuretanu.

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

3 lata

Roztwór rozcieńczony

Ze względów mikrobiologicznych zaleca się użycie produktu leczniczego niezwłocznie po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu. Jeśli lek nie został użyty bezpośrednio po przygotowaniu, rozcieńczony roztwór należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C i podać w infuzji w ciągu 24 godzin po rozcieńczeniu. Zapewnienie odpowiednich okresów i warunków przechowywania po sporządzeniu roztworu należy do obowiązków osoby podającej infuzję.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 ml koncentratu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma bromobutylova) i kapsłem (aluminiowy) oraz zrywaną nakrywką.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Sposób użycia

- Przed rozcieńczeniem i podaniem obejrzeć fiolkę, czy płyn nie zawiera cząstek stałych. Nie wolno używać fiołki, jeśli widoczne są cząstki stałe i (lub) płyn w fiołce nie jest bezbarwny, przezroczysty lub lekko opalizujący.
- Podczas przygotowywania roztworu do infuzji dożylniej (iv.) należy używać aseptycznej techniki. Zdjąć zrywaną nakrywkę z fiołki. Wsunąć igłę strzykawki do fiołki przez środkową część gumowego korka i pobrać 15 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
- Dodać 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml). Delikatnie odwrócić pojemnik z roztworem w celu całkowitego wymieszania zawartości. Nie wstrząsać.
- Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozcieńczalnikami.
- Przed podaniem skontrolować wzrokowo rozcieńczony produkt leczniczy w kierunku obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Nie używać, jeśli wystąpiła zmiana zabarwienia lub obecne są cząstki stałe.
- Rozcieńczony produkt leczniczy należy użyć tak szybko, jak to możliwe, i w ciągu 24 godzin od rozcieńczenia. Jeśli rozcieńczony produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C (nie zamrażać), odczekać do ogrzania roztworu do temperatury pokojowej przed infuzją.
- Rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożylniej przez 1 godzinę z szybkością około 2 ml/min.
- Po zakończeniu infuzji przepłukać linię dożylną 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.
- Każda fiołka jest przeznaczona do jednorazowego użycia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1745/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 września 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

W oparciu o aktualny sposób monitorowania pacjentów leczonych produktem Tyruko na szczeblu krajowym, podmiot odpowiedzialny omówi i uzgodni z właściwymi władzami krajowymi odpowiednie środki do zintensyfikowania obserwacji (np. rejestry, badania obserwacyjne po

wprowadzeniu leku do obrotu). Podmiot odpowiedzialny wdroży uzgodnione środki w zakresie obserwacji w terminach ustalonych z właściwymi władzami krajowymi.

Program edukacyjny ma na celu edukację personelu medycznego, pacjentów/opiekunów na temat ryzyka i czynników ryzyka wystąpienia PML, jej rozpoznania i leczenia oraz identyfikacji możliwych następstw i postępowania w razie ich wystąpienia.

Podmiot odpowiedzialny zadba, aby w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Tyruko znajduje się w obrocie, fachowy personel medyczny mający przepisywać produkt leczniczy Tyruko oraz pacjenci/opiekunowie mający go stosować otrzymali następujące materiały edukacyjne:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy:
 - Charakterystyka Produktu Leczniczego
 - Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tyruko (Informacje dla lekarza)
- Pakiet z informacjami dla pacjenta:
 - Ulotka dla pacjenta
 - Karta ostrzegawcza pacjenta
 - Formularze rozpoczęcia i kontynuacji leczenia
 - Formularz zakończenia leczenia

Te materiały edukacyjne powinny zawierać następujące podstawowe elementy:

Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tyruko:

- Ogólne informacje o zwiększonym ryzyku zakażeń atypowych/opportunistycznych, w szczególności PML, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Tyruko, zawierające szczegółowe omówienie danych (w tym dotyczących **epidemiologii, etiologii i patologii**) odnoszących się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tyruko.
- Informacje na temat **rozpoznawania czynników ryzyka** PML związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tyruko, w tym szczegóły dotyczące algorytmu szacującego ryzyko PML na podstawie łącznych danych według czynników ryzyka (obecności przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama [JCV], wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych oraz czasu trwania leczenia [w latach leczenia] i, jeśli ma to zastosowanie, stratyfikacji ryzyka za pomocą wartości wskaźnika.
- **Informacje na temat wydłużenia okresu między dawkami w celu zmniejszenia ryzyka PML**, w tym przypomnienie o zatwierdzonym schemacie dawkowania.
- Uwzględnienie **wytycznych w zakresie monitorowania** MRI oraz stężenia przeciwciał anti-JCV w zależności od ryzyka wystąpienia PML, w tym zalecanego harmonogramu, standardów postępowania i interpretacji wyników.
- Szczegółowe informacje dotyczące **rozpoznania PML**, w tym zasady, ocena kliniczna (obejmująca MRI i badania laboratoryjne) i różnicowanie między PML i SM.
- Zalecenia dotyczące **postępowania** w przypadkach podejrzenia PML, w tym uwagi dotyczące skuteczności leczenia za pomocą plazmaferezy (PLEX) oraz postępowania w przypadku

wystąpienia związanego z nią zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS).

- Szczegółowe informacje dotyczące **rokowania** w przypadku PML, w tym informacje dotyczące lepszych wyników leczenia obserwowanych w bezobjawowych przypadkach PML.
- Przypomnienie, że niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka PML u wszystkich pacjentów leczonych produktem Tyruko, należy zachować wzmożoną czujność kliniczną pod kątem wystąpienia PML podczas terapii i przez 6 miesięcy po **jej przerwaniu**.
- Przypomnienie o konieczności omówienia z pacjentem profilu stosunku korzyści do ryzyka dla leczenia produktem Tyruko oraz wymogu przekazania pacjentowi pakietu z informacjami dla pacjenta.

Karta ostrzegawcza pacjenta:

- Przypomnienie pacjentowi, aby pokazał kartę każdemu lekarzowi i (lub) opiekunowi zaangażowanemu w leczenie oraz nosił ją przy sobie jeszcze przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Tyruko.
- Przypomnienie pacjentowi, aby uważnie zapoznał się z treścią ulotki dla pacjenta przed zastosowaniem produktu leczniczego Tyruko i nie stosował go, jeśli występuje u niego poważne zaburzenie układu odpornościowego.
- Przypomnienie pacjentowi, aby nie przyjmował długoterminowo żadnych leków na SM podczas stosowania produktu leczniczego Tyruko.
- Opis PML, jej potencjalnych objawów i postępowania w przypadku wystąpienia PML.
- Przypomnienie, gdzie należy zgłaszać działania niepożądane.
- Dane pacjenta, lekarza prowadzącego oraz data rozpoczęcia przyjmowania produktu leczniczego Tyruko.

Formularze rozpoczęcia i kontynuacji leczenia:

- Informacje dotyczące PML i IRIS, w tym o ryzyku PML w trakcie leczenia produktem Tyruko, oszacowanym na podstawie wcześniejszego leczenia lekami immunosupresyjnymi i zakażenia JCV.
- Potwierdzenie, że lekarz omówił ryzyko PML i ryzyko IRIS, jeśli leczenie zostanie przerwane na skutek podejrzenia PML, oraz potwierdzenie, że pacjent zrozumiał ryzyko PML oraz otrzymał kopie formularza i karty ostrzegawczej pacjenta.
- Dane pacjenta oraz imię i nazwisko lekarza przepisującego lek.

Formularz kontynuacji leczenia powinien zawierać elementy formularza rozpoczęcia leczenia oraz dodatkowo stwierdzenie, że ryzyko PML zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia oraz że leczenie dłuższe niż 24 miesiące niesie ze sobą dodatkowe ryzyko.

Formularz zakończenia leczenia

- Informacje dla pacjenta, że występowanie PML zgłaszano w czasie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Tyruko, i związane z tym zalecenie zachowania karty ostrzegawczej pacjenta po zakończeniu leczenia.

- Przypomnienie o objawach PML oraz kiedy uzasadnione może być badanie MRI.
- Zgłaszanie działań niepożądanych.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tyruko 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
natalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka z 15 ml koncentratu zawiera 300 mg natalizumabu (20 mg/ml). Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji zawiera około 2,6 mg/ml natalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, histydyna, histydyny monohydrochlorek, polisorbit 80 (E 433) i woda do wstrzykiwań.
Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
300 mg/15 ml

1 x fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Po rozcieńczeniu nie wstrząsać.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1745/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tyruko 300 mg, jałowy koncentrat
natalizumab

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu. Nie wstrząsać.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 mg/15 ml

6. INNE

Dodatkowe informacje, które mają się znaleźć na przyklejanej na stałe części etykiety:
PC

Informacje, które mają się znaleźć na odklejanej etykiecie:

Tyruko 300 mg
natalizumab
15 ml
PC
EXP
Lot

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tyruko 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji natalizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Oprócz niniejszej ulotki pacjent otrzyma także kartę ostrzegawczą pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem i podczas leczenia lekiem Tyruko.

- Należy zachować tę ulotkę oraz kartę ostrzegawczą pacjenta, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać. Należy nosić ze sobą ulotkę i kartę ostrzegawczą pacjenta przez cały okres leczenia i przez sześć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki tego leku, gdyż działania niepożądane mogą wystąpić nawet po zaprzestaniu leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tyruko i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tyruko
3. Jak przyjmować lek Tyruko
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tyruko
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tyruko i w jakim celu się go stosuje

Lek Tyruko stosuje się do leczenia stwardnienia rozsianego (SM). Zawiera on substancję czynną natalizumab. Jest ona nazywana *przeciwciałem monoklonalnym*.

SM powoduje stan zapalny w mózgu, który niszczy komórki nerwowe. Zapalenie powstaje, kiedy krwinki białe przenikają do mózgu i rdzenia kręgowego. Ten lek powstrzymuje przenikanie krwinek białych do mózgu. Zmniejsza to uszkodzenie nerwów wywoływane przez stwardnienie rozsiane.

Objawy stwardnienia rozsianego

Objawy stwardnienia rozsianego różnią się u poszczególnych pacjentów, u jednych mogą wystąpić niektóre objawy, u innych może nie wystąpić żaden z nich.

Mogą one obejmować: problemy z chodzeniem, drętwienie twarzy, rąk lub nóg, zaburzenia widzenia, zmęczenie, uczucie utraty równowagi lub zawroty głowy, problemy z pęcherzem moczowym i jelitami, trudności w zebraniu myśli i koncentracji, depresję, ostry lub przewlekły ból, problemy seksualne, sztywność i skurcze mięśni. Pojawienie się objawów nazywa się nawrotem (zwanym także zaostrzeniem lub atakiem). Wystąpienie nawrotu może wiązać się z nagłym pojawieniem się objawów, w ciągu kilku godzin, lub powolnym nasilaniem się objawów przez kilka dni. Następnie objawy będą zwykle stopniowo zanikać (stan ten nazywa się remisją).

W jaki sposób lek Tyruko może pomóc?

W badaniach lek ten zmniejszał o około połowę narastanie upośledzenia sprawności spowodowane SM i zmniejszał liczbę ataków stwardnienia rozsianego o około dwie trzecie. W trakcie leczenia tym lekiem można nie zauważyć żadnej poprawy, jednak lek może nadal działać, zapobiegając pogorszeniu przebiegu stwardnienia rozsianego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tyruko

Przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem ważne jest omówienie z lekarzem możliwych korzystnych efektów leczenia oraz zagrożeń z nim związanych.

Kiedy nie przyjmować leku Tyruko:

- Jeśli pacjent ma **uczulenie** na natalizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta **rozpoznano PML** (*postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia*). PML jest niezbyt często występującym zakażeniem mózgu.
- Jeśli u pacjenta występuje poważne zaburzenie **układu odpornościowego**. Może to być wywołane chorobą (np. zakażeniem HIV) lub spowodowane lekami stosowanymi obecnie lub w przeszłości (patrz poniżej).
- Jeśli pacjent stosuje **leki wpływające na czynność układu odpornościowego**, w tym określone, inne leki przeznaczone do leczenia stwardnienia rozsianego. Nie wolno stosować tych leków w połączeniu z lekiem Tyruko.
- Jeśli u pacjenta **stwierdzono chorobę nowotworową** (chyba że jest to rodzaj raka skóry, zwany *rakiem podstawnokomórkowym*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tyruko oraz po dwóch latach leczenia tym lekiem **należy omówić z lekarzem**, czy lek Tyruko jest dla pacjenta najbardziej odpowiednim lekiem.

Możliwość wystąpienia zakażenia mózgu (PML)

U niektórych osób przyjmujących ten lek (mniej niż 1 na 100 osób) wystąpiło niezbyt częste zakażenie mózgu, tzw. PML (*postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia*). PML może prowadzić do ciężkiej niesprawności, a nawet zgonu.

- Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zleci **każdemu pacjentowi wykonanie badań krwi** w kierunku zakażenia wirusem JC. Wirus JC jest powszechnie występującym wirusem, który zwykle nie wywołuje objawów chorobowych. Jednakże PML wiąże się z namnażaniem wirusa JC w mózgu. Przyczyna tego stanu u niektórych pacjentów leczonych lekiem Tyruko jest niewyjaśniona. Lekarz przeprowadzi badanie krwi, żeby sprawdzić przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, czy są obecne w niej przeciwciała przeciw wirusowi JC, co świadczy o zakażeniu wirusem JC.
- Lekarz zleci **badanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI)**, które będzie powtarzane w trakcie leczenia w celu wykluczenia PML.
- **Objawy PML** mogą być podobne do objawów nawrotu SM (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). PML może także wystąpić do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Tyruko.

- W razie zauważenia pogorszenia SM lub jakichkolwiek nowych objawów w trakcie leczenia lekiem Tyruko lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia **należy niezwłocznie poinformować lekarza**.
- **Należy powiedzieć swojemu partnerowi lub opiekunom**, na jakie objawy powinni zwracać uwagę (patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Niektóre objawy, takie jak zmiany nastroju lub zachowania, dezorientacja, trudności z mówieniem i komunikacją, mogą być trudne do rozpoznania przez pacjenta. W razie wystąpienia któregoś z wymienionych objawów **może być konieczne wykonanie dalszych badań**. Pacjent powinien nadal zwracać uwagę na te objawy przez 6 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku Tyruko.
- Należy zachować kartę ostrzegawczą pacjenta otrzymaną od lekarza. Zawiera ona te informacje. Należy ją pokazać swojemu partnerowi lub opiekunom.

Istnieją trzy czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia PML podczas stosowania leku Tyruko. Jeśli występują dwa lub więcej, ryzyko to jest nawet większe:

- Jeśli we krwi **występują przeciwciała przeciw wirusowi JC**. Świadczą one o obecności wirusa we krwi. Przed i w trakcie leczenia lekiem Tyruko będą wykonywane badania na obecność tego wirusa.
- Jeśli leczenie lekiem Tyruko **jest stosowane długo**, szczególnie, jeśli jest stosowane przez ponad dwa lata.
- **Jeśli pacjent w przeszłości przyjmował tzw. lek immunosupresyjny**, który osłabia aktywność układu odpornościowego organizmu.

Wirus JC powoduje także **inny stan** nazywany neuronopatią komórek ziarnistych (ang. *JC virus granule cell neuronopathy, JCV GCN*), który występował u niektórych pacjentów przyjmujących lek Tyruko. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

W przypadku pacjentów z mniejszym ryzykiem rozwoju PML lekarz może regularnie powtarzać badania celem sprawdzenia, czy:

- u pacjenta nadal nie występują przeciwciała przeciwko wirusowi JC;
- u pacjenta leczonego przez ponad 2 lata nadal utrzymuje się niższy poziom przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi.

Jeśli u pacjenta wystąpi PML

Pacjent może otrzymać leczenie PML, a leczenie lekiem Tyruko zostanie przerwane. Po usunięciu leku Tyruko z ustroju u niektórych osób występuje reakcja zwana IRIS lub zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej. Może ona doprowadzić do nasilenia się choroby, w tym do pogorszenia czynności mózgu.

Należy zwracać uwagę na inne zakażenia

Niektóre zakażenia inne niż PML, które mogą być wywołane przez wirusy, bakterie lub inne przyczyny, mogą być także poważne.

Jeśli pacjent uważa, że wystąpiło u niego zakażenie, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę** (patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”)

Zmiana liczby płytek krwi

Natalizumab może zmniejszać we krwi liczbę płytek, które odpowiadają za krzepnięcie. Może to spowodować stan zwany małopłytkowością (patrz punkt 4), gdy krew może nie krzepnąć wystarczająco szybko, aby zatrzymać krwawienie. To z kolei może prowadzić do powstawania siniaków, a także innych poważniejszych problemów, takich jak nadmierne krwawienie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią siniaki niewyjaśnionego

pochodzenia, czerwone lub fioletowe plamy na skórze (zwane wybroczynami), krwawienie ze skaleczeń skóry, które nie ustaje lub sączy się, długotrwałe krwawienie z dziąseł lub nosa, krew w moczu lub stolcu, lub wylew krwi w białkach oczu.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Tyruko a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- **Nie wolno** podawać tego leku, jeśli pacjent jest obecnie leczony lekami wpływającymi na działanie **układu odpornościowego**, w tym innymi lekami stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego.
- Nie można stosować tego leku, jeśli pacjent stosował **wcześniej** leki wpływające na działanie układu odpornościowego.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- **Nie stosować tego leku u kobiet w ciąży** bez wcześniejszego omówienia tego zagadnienia z lekarzem. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza o zajściu w ciążę, podejrzeniu zajścia w ciążę lub planowaniu ciąży.
- **Podczas stosowania leku Tyruko nie wolno karmić piersią.** Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy powinna zaprzestać karmienia piersią, czy też stosowania tego leku.

Lekarz rozważy ryzyko dla dziecka i korzyść dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zawroty głowy są bardzo częstym działaniem niepożądanym. W razie ich wystąpienia nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Tyruko zawiera sód

Każda fiolka leku zawiera 2,3 mmola (52 mg) sodu. Po rozcieńczeniu do użycia ten lek zawiera 17,7 mmola (czyli 406 mg) sodu na jednostkę dawkowania. Informację tę powinni uwzględnić pacjenci stosujący dietę z kontrolą spożycia sodu.

3. Jak przyjmować lek Tyruko

Lek Tyruko w infuzji dożylniej zostanie podany pacjentowi przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Lekarz może zastąpić inny lek stosowany w stwardnieniu rozsianym bezpośrednio lekiem Tyruko, jeśli nie występują żadne zaburzenia spowodowane poprzednim leczeniem.

- Lekarz zleci wykonanie **badania krwi** na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC oraz w celu wykluczenia innych możliwych zaburzeń.
- Lekarz zleci wykonanie **badania MRI**, które będzie powtarzane w trakcie leczenia.
- **W celu zmiany leczenia z niektórych leków stosowanych w leczeniu SM**, lekarz może zalecić przerwanie leczenia na pewien czas, aby mieć pewność, że większa część uprzednio stosowanego leku została usunięta z organizmu.
- Zalecana dawka dla osoby dorosłej to 300 mg podawane raz na 4 tygodnie.

- Przed podaniem leku Tyruko musi zostać rozcieńczony. Podaje się go w kroplówce do żyły (w infuzji dożyłnej), zwykle w ramię (zgięcie łokciowe). Podanie trwa około 1 godziny.
- Informacje dla personelu medycznego na temat przygotowania i podawania tego leku są podane na końcu tej ulotki.

Przerwanie stosowania leku Tyruko

Ważne, aby regularnie przyjmować lek Tyruko, szczególnie podczas kilku pierwszych miesięcy leczenia. Należy stosować lek tak długo, jak długo zdaniem pacjenta i lekarza lek jest pomocny. U pacjentów, którzy otrzymali jedną lub dwie dawki leku Tyruko, a następnie przerwali leczenie na trzy miesiące lub dłużej, prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznej było większe po wznowieniu leczenia.

Monitorowanie pod kątem reakcji alergicznych

U kilku pacjentów wystąpiła reakcja alergiczna na ten lek. Lekarz może monitorować pacjenta pod kątem reakcji alergicznych w trakcie infuzji oraz przez 1 godzinę po ich wykonaniu. Patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Pominięcie zastosowania leku Tyruko

W razie pominięcia planowej dawki leku Tyruko, należy ustalić z lekarzem najszybszy termin jej podania. Następnie można w dalszym ciągu kontynuować dawkowanie leku Tyruko co 4 tygodnie.

Czy lek Tyruko będzie zawsze działać?

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących Tyruko naturalne reakcje obronne organizmu mogą spowodować, że lek przestanie z czasem skutecznie działać, gdyż organizm wytworzył przeciwciała przeciwko temu lekowi. Lekarz może na podstawie badań krwi określić, czy lek działa właściwie, i może zdecydować w razie konieczności o zaprzestaniu leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Tyruko należy zwrócić się do lekarza. Lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia którejkolwiek z poniższych dolegliwości.

Objawy zakażenia mózgu

- zmiany osobowości i zachowania, takie jak splątanie, majaczenie lub utrata przytomności
- napady padaczkowe (drgawki)
- ból głowy
- mdłości/wymioty
- sztywność karku
- skrajna nadwrażliwość na jasne światło
- gorączka
- wysypka (gdziekolwiek na ciele)

Objawy te mogą być spowodowane zakażeniem mózgu (zapalenie mózgu lub PML) lub pokrywających go błon (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych).

Objawy innych poważnych zakażeń

- niewyjaśniona gorączka
- ciężka biegunka
- zadyszka
- przedłużające się zawroty głowy
- ból głowy
- utrata masy ciała
- apatia
- zaburzenia widzenia
- ból i zaczerwienienie oka (oczu)

Objawy reakcji alergicznej

- swędząca wysypka (pokrzywka)
- obrzęk twarzy, warg lub języka
- trudności w oddychaniu
- ból lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
- podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (lekarz lub pielęgniarka zauważą to, mierząc ciśnienie krwi pacjenta)

Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne podczas lub wkrótce po infuzji.

Objawy zaburzenia czynności wątroby

- zażółcenie skóry lub białkówki oczu
- ciemniejsza niż zazwyczaj barwa moczu.
- nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

W razie wystąpienia u pacjenta któregośkolwiek z wyżej wymienionych objawów lub jeśli pacjent uważa, że wystąpiło u niego zakażenie, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę**. Każdemu lekarzowi lub pielęgniarce, którzy są zaangażowani w leczenie pacjenta (nie tylko neurologowi) **należy pokazać Kartę ostrzegawczą pacjenta** oraz tę ulotkę dla pacjenta.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zakażenie dróg moczowych
- ból gardła i katar
- ból głowy
- zawroty głowy
- nudności
- ból stawów
- zmęczenie
- zawroty głowy, nudności, świąd i dreszcze podczas wstrzyknięcia lub wkrótce po jego wykonaniu

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów)

- niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może objawiać się blednością skóry i może powodować uczucie duszności lub braku energii)
- alergia (nadwrażliwość)
- dreszcze
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- wymioty
- gorączka
- trudności w oddychaniu (duszność)
- zaczerwienienie twarzy lub ciała (uderzenia gorąca)
- zakażenie wirusem opryszczki

- dyskomfort w miejscu podania infuzji; może wystąpić siniak, zaczerwienienie, ból, swędzenie lub obrzęk

Niezbyt często (mogą występować u 1 na 100 pacjentów)

- ciężka alergia (reakcja anafilaktyczna)
- postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)
- stan zapalny po odstawieniu leku
- obrzęk twarzy
- zwiększona liczba krwinek białych (eozynofilia)
- zmniejszenie liczby płytek krwi
- łatwe siniaczenie (plamica)

Rzadko (mogą występować u 1 na 1000 pacjentów)

- opryszczkowe zapalenie oka
- ciężka niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może objawiać się bladością skóry i może powodować uczucie duszności lub braku energii)
- silny obrzęk tkanki podskórnej
- wysokie stężenie bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia), które może wywołać takie objawy, jak żółknięcie gałek ocznych lub skóry, gorączkę i zmęczenie

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- nietypowe zakażenia (tzw. zakażenia oportunistyczne)
- uszkodzenie wątroby

W przypadku podejrzenia zakażenia, **należy jak najszybciej porozmawiać z lekarzem**. Informacje te znajdują się również w otrzymanej od lekarza karcie ostrzegawczej pacjenta.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tyruko

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolka nieotwarta:

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór rozcieńczony:

Niezwłocznie po rozcieńczeniu zaleca się zastosowanie leku. Jeśli lek nie został użyty bezpośrednio po przygotowaniu, rozcieńczony roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C do 8°C i podać w infuzji w ciągu 24 godzin po rozcieńczeniu.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się w płynie cząstki stałe i (lub) w przypadku zmiany zabarwienia płynu w fiolce.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tyruko

Substancją czynną leku jest natalizumab. Każda fiolka z 15 ml koncentratu zawiera 300 mg natalizumabu (20 mg/ml). Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji zawiera około 2,6 mg/ml natalizumabu.

Pozostałe składniki to:

Sodu chlorek (patrz punkt 2 „Lek Tyruko zawiera sól”)

Histydyna

Histydyny monohydrochlorek

Polisorbat 80 (E 433)

Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Tyruko i co zawiera opakowanie

Tyruko jest bezbarwnym, przezroczystym lub lekko opalizującym roztworem (jałowy koncentrat).

Każde tekturowe pudełko zawiera jedną szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

1. Przed rozcieńczeniem i podaniem obejrzyć fiolkę z lekiem Tyruko, czy płyn nie zawiera cząstek stałych. Nie wolno używać fiołki, jeśli widoczne są cząstki stałe i(lub) płyn w fiołce nie jest bezbarwny, przezroczysty lub lekko opalizujący.
2. Podczas przygotowywania leku należy używać aseptycznej techniki. Zdjąć zrywaną nakrywkę z fiołki. Wsunąć igłę strzykawki do fiołki przez środkową część gumowego korka i pobrać 15 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
3. Dodać 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do 100 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Delikatnie odwrócić pojemnik z roztworem Tyruko w celu całkowitego wymieszania zawartości. Nie wstrząsać.
4. Leku Tyruko nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozcieńczalnikami.
5. Przed podaniem obejrzyć rozcieńczony produkt leczniczy pod kątem obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Nie używać, jeśli wystąpiła zmiana zabarwienia lub obecne są cząstki stałe.
6. Rozcieńczony produkt leczniczy należy użyć tak szybko, jak jest to możliwe, i w ciągu 8 godzin od rozcieńczenia. Jeśli rozcieńczony produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze od

2°C do 8°C (nie zamrażać), przed infuzją odczekać do ogrzania roztworu do temperatury pokojowej.

7. Rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożylniej przez 1 godzinę z szybkością około 2 ml/min.
8. Po zakończeniu infuzji przepłukać linię dożylną 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.
9. Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użycia.
10. W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
11. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.