

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tyruko 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține natalizumab 20 mg.

Atunci când este diluată (vezi pct. 6.6), soluția perfuzabilă conține aproximativ 2,6 mg per ml natalizumab.

Natalizumab este un anticorp anti- α 4-integrină umanizat recombinant produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (COH) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 2,3 mmol (sau 52 mg) sodiu (vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare).
Fiecare flacon conține 3,0 mg polisorbit 80 (E 433) (vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție incoloră, limpede până la ușor opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tyruko este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR), foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți:

- Pacienții cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare, vezi pct. 4.4 și 5.1);
sau
- Pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadoliniu la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat, în mod continuu, de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, în centre cu acces la IRM în timp util.

Pacienților cărora li se administrează acest medicament trebuie să li se dea cardul de avertizare al pacientului și să fie informați asupra riscurilor pe care le presupune administrarea medicamentului (vezi și prospectul). După 2 ani de tratament, pacienții trebuie să fie informați din nou asupra riscurilor, în special asupra creșterii riscului de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP); pacienții și persoanele care au grijă de aceștia trebuie să fie instruiți cu privire la semnele și simptomele precoce de LMP.

Trebuie să fie disponibile resurse pentru abordarea terapeutică a reacțiilor de hipersensibilizare și acces la IRM.

Este posibil ca unii pacienți să fi fost expuși unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: mitoxantronă, ciclofosamidă, azatioprină). Aceste medicamente pot determina imunosupresie prelungită, chiar și după întreruperea administrării. De aceea, medicul trebuie să confirme că astfel de pacienți nu sunt imunocompromiși înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Doze

Tyruko 300 mg trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă la intervale de 4 săptămâni.

Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă a beneficiului de pe urma tratamentului de peste 6 luni.

Datele privind siguranța și eficacitatea natalizumab după 2 ani de utilizare au fost obținute prin desfășurarea de studii dublu-orb, controlate. După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potențialului de beneficiu și risc. Pacienții trebuie să fie informați din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra medicamentul și prezența de anticorpi antivirul John Cunningham (JCV) (vezi pct. 4.4).

Readministrarea

Nu a fost determinată eficacitatea readministrării (în ceea ce privește siguranța, vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populații.

Insuficiență renală și hepatică

Nu s-au efectuat studii pentru a determina efectele insuficienței renale sau hepatice.

Mecanismul de eliminare și rezultatele obținute din farmacocinetica populațională sugerează faptul că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea natalizumabului la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1 dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Acest medicament este destinat pentru administrare intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

După diluare (vezi pct. 6.6), perfuzia trebuie administrată timp de aproximativ o oră și pacienții trebuie supravegheați în timpul perfuzării și timp de 1 oră după terminarea acesteia, pentru semne și simptome de reacții de hipersensibilizare.

După administrarea intravenoasă a primelor 12 doze, pacienții trebuie să fie ținuti în continuare sub observație în timpul perfuziei. Dacă pacienții nu au prezentat nicio reacție legată de perfuzie, timpul de observație după administrarea dozei poate fi redus sau eliminat în conformitate cu raționamentul clinic.

Pacienții care reîncep tratamentul cu natalizumab după o perioadă fără tratament ≥ 6 luni trebuie să fie ținuti sub observație în timpul perfuziei și timp de 1 oră după terminarea perfuziei, pentru semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate, pentru primele 12 perfuzii intravenoase după reînceperea tratamentului.

Tyruko 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat prin injectare în bolus.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

La pacienții cu risc crescut de infecții produse de germeni condiționat patogeni, inclusiv pacienții imunocompromiși (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromiși prin tratamente anterioare (vezi pct. 4.4 și 4.8)).

Asocierea cu alte TMB.

Malignități active cunoscute, cu excepția pacienților cu carcinom bazocelular cutanat.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Utilizarea natalizumabului a fost asociată cu o creștere a riscului de apariție a LMP, o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, cauzată de virusul JC, care poate fi letală sau poate conduce la invaliditate severă. Din cauza creșterii riscului de apariție a LMP, beneficiile și riscurile pe care le implică tratamentul trebuie reanalizate, în mod individual, de către medicul specialist și pacient; pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate, pe întreaga perioadă, și trebuie să primească, împreună cu aparținătorii acestora, un instructaj asupra semnelor și simptomelor precoce de LMP. Virusul JC cauzează și neuronopatia JCV a celulelor granulare (NCG), care a fost raportată la pacienții tratați cu natalizumab. Simptomele NCG dată de JCV sunt similare cu cele ale LMP (adică sindrom cerebelar).

Următorii factori de risc sunt asociați cu un risc crescut de LMP:

- Prezența anticorpilor anti-JCV.
- Durata tratamentului, mai ales după 2 ani. După 2 ani, toți pacienții trebuie informați din nou în legătură cu riscul de LMP pe care îl implică acest medicament.

- Utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra acest medicament.

Pacienții care sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV prezintă un risc crescut de dezvoltare a LMP, în comparație cu pacienții care nu prezintă anticorpi anti-JCV. Pacienții care prezintă toți trei factorii de risc pentru LMP (adică sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV și li s-a administrat tratament cu natalizumab mai mult de 2 ani și li s-a administrat tratament anterior cu un medicament imunosupresor) prezintă un risc semnificativ mai mare de LMP.

La pacienții tratați cu natalizumab care sunt pozitivi la anticorpii anti-JCV și care nu au utilizat anterior imunosupresoare, nivelul răspunsului de anticorpi anti-JCV (titru) este asociat cu nivelul riscului de LMP.

La pacienții care sunt pozitivi la anticorpii anti-JCV, administrarea la intervale prelungite a natalizumabului (interval de administrare mediu de aproximativ 6 săptămâni) pare a fi asociată cu un risc mai scăzut de LMP comparativ cu administrarea aprobată. În cazul administrării la intervale prelungite este necesară prudență, deoarece nu a fost stabilită eficacitatea administrării la intervale prelungite și nu se cunoaște în prezent raportul beneficiu/risc asociat (vezi pct. 5.1, *Administrarea intravenoasă o dată la 6 săptămâni*). Pentru informații suplimentare, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

La pacienții considerați ca având grad înalt de risc, tratamentul cu acest medicament trebuie continuat numai în cazul în care beneficiile depășesc riscurile. Pentru estimarea riscului de LMP la diferite subgrupe de pacienți, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Testarea anticorpilor anti-JCV

Testarea anticorpilor anti-JCV oferă informații ajutătoare pentru stratificarea riscului la tratamentul cu acest medicament. Se recomandă testarea pentru anticorpii anti-JCV serici înainte de începerea tratamentului sau la pacienții cărora li se administrează medicamentul cu o stare a anticorpilor necunoscută. Pacienții care nu prezintă anticorpi anti-JCV pot, în continuare, să prezinte risc de LMP din motive cum sunt o nouă infecție cu JCV, o stare fluctuantă a anticorpilor sau un rezultat fals negativ al testului. Se recomandă retestarea pacienților care nu prezintă anticorpi anti-JCV o dată la 6 luni. Se recomandă repetarea testării la pacienții cu titru scăzut, care nu au utilizat anterior imunosupresoare, la fiecare 6 luni după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului.

Analiza anticorpilor anti-JCV (ELISA) nu trebuie utilizată pentru diagnosticul LMP. Utilizarea plasmaferezei/schimbului plasmatic (PLEX) sau administrarea intravenoasă de imunoglobulină (IVIg) pot afecta interpretarea corectă a testării anticorpilor anti-JCV din ser. Testarea anticorpilor anti-JCV nu trebuie efectuată la pacienți timp de 2 săptămâni după efectuarea PLEX, datorită îndepărtării anticorpilor din ser, sau timp de 6 luni după administrarea IVIg (adică 6 luni = 5 × timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru imunoglobuline).

Testarea anticorpilor anti-JCV trebuie efectuată cu un dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (IVD) cu marcaj CE având scopul propus corespunzător. Dacă nu este disponibil un IVD cu marcaj CE, testarea anticorpilor anti-JCV trebuie efectuată cu un alt test validat.

Pentru informații suplimentare privind testarea anticorpilor anti-JCV, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Selecția IRM pentru LMP

Înainte de începerea tratamentului cu acest medicament, trebuie să fie disponibilă, cu rol de referință, o examinare recentă (de regulă, în decurs de 3 luni) de IRM și să fie repetată cel puțin anual. În cazul pacienților cu risc înalt de LMP trebuie să se ia în considerare efectuarea unor examinări IRM mai frecvente (de exemplu o dată la 3 luni sau la 6 luni), folosind un protocol simplificat. Aceasta include:

- Pacienții care prezintă toți cei trei factori de risc la LMP (adică sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV și li s-a administrat tratament cu acest medicament mai mult de 2 ani și li s-a administrat tratament anterior cu un medicament imunosupresor sau
- Pacienții cu un titru înalt al anticorpilor anti-JCV cărora li s-a administrat tratament cu acest medicament mai mult de 2 ani și nu au primit tratament anterior cu un medicament imunosupresor

Dovezile curente sugerează faptul că riscul de LMP este scăzut la valori scăzute ale titrului și crește substanțial în cazul valorilor ridicate ale titrului pentru pacienții care au urmat tratament cu natalizumab timp de mai mult de 2 ani. Valorile de prag ale titrului pentru risc scăzut/crescut de LMP depind de testul de anticorpi anti-JCV utilizat (pentru informații suplimentare, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică).

Nu s-au efectuat studii pentru a evalua eficacitatea și siguranța natalizumabului în cazul pacienților care efectuează conversia de la TMB cu efect imunosupresor. Nu se cunoaște dacă pacienții care efectuează conversia de la aceste terapii la acest tratament prezintă un risc crescut de LMP; prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați mai frecvent (adică în mod similar pacienților care efectuează conversia de la imunosupresoare la natalizumab).

LMP trebuie luată în considerare ca diagnostic diferențial la orice pacient cu SM aflat sub tratament cu Tyruko care prezintă simptome neurologice și/sau leziuni cerebrale nou apărute conform IRM. Au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică pe baza IRM și a rezultatelor pozitive pentru ADN al JCV în lichidul cefalorahidian.

Pentru informații suplimentare privind gestionarea riscului de LMP la pacienții tratați cu natalizumab, medicii trebuie să consulte Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Dacă se suspectează LMP sau NCG dată de JCV, administrarea ulterioară trebuie întreruptă până când este exclusă LMP.

Medicul de specialitate trebuie să evalueze pacientul pentru a determina dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și, în caz afirmativ, dacă aceste simptome sunt tipice pentru SM sau sugerează posibilitatea LMP sau NCG dată de JCV. Dacă există îndoieli, trebuie avute în vedere evaluarea suplimentară, incluzând scanarea IRM, de preferat cu substanță de contrast (comparată cu IRM inițială dinaintea tratamentului), analiza LCR (lichid cefalorahidian) pentru ADN-ul viral al JC și repetarea evaluărilor neurologice, după cum se descrie în Informațiile pentru medic și în Ghidurile de abordare terapeutică (vezi Ghidul educațional). Odată ce medicul clinician a exclus LMP și NCG dată de JCV (dacă este necesar prin repetarea investigațiilor clinice, de imagistică și/sau de laborator, dacă suspiciunea clinică persistă), administrarea poate fi reluată.

Medicul trebuie să acorde atenție în special simptomelor care sugerează LMP sau NCG dată de JCV, pe care se poate ca pacientul să nu le observe (de exemplu: simptome cognitive, psihice sau sindrom cerebelar). De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să-și informeze partenerul sau îngrijitorii despre tratamentul lor, având în vedere că aceștia pot observa simptome de care pacientul nu este conștient.

LMP a fost raportată după întreruperea administrării natalizumabului la pacienții care nu prezentau semne care să sugereze LMP în momentul întreruperii. Pacienții și medicii trebuie să urmeze același protocol de monitorizare și să fie atenți în continuare la orice semne sau simptome noi care ar putea sugera existența LMP timp de aproximativ 6 luni de la întreruperea administrării Tyruko.

Dacă pacientul prezintă LMP, administrarea natalizumabului trebuie oprită definitiv.

După reconstituirea sistemului imunitar la pacienții imunocompromiși cu LMP, s-au observat rezultate de îmbunătățire.

Pe baza unei analize retrospective a pacienților tratați cu natalizumab de la aprobarea sa, nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea la 2 ani după diagnosticul de LMP între pacienții care au utilizat și cei care nu au utilizat PLEX. Pentru alte considerente privind abordarea terapeutică a LMP, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

LMP și SIRI (sindrom inflamator de reconstituire imună)

SIRI apare aproape la toți pacienții cu LMP tratați cu natalizumab după retragerea medicamentului din tratament sau eliminarea sa. Se consideră că SIRI apare în urma restaurării funcției imune la pacienții cu LMP, ceea ce poate conduce la complicații neurologice grave și poate fi letal. Trebuie efectuată monitorizarea evoluției SIRI și tratarea corespunzătoare a inflamației asociate, în decursul recuperării, în urma LMP (vezi Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică pentru informații suplimentare).

Infecții, inclusiv alte infecții produse de germeni condiționat patogeni

În cazul utilizării natalizumabului, s-au raportat alte infecții produse de germeni condiționat patogeni, în special la pacienții cu Boala Crohn, care erau imunocompromiși sau la care exista o co-morbiditate semnificativă; cu toate acestea, în prezent, nu poate fi exclus riscul crescut de alte infecții produse de germeni condiționat patogeni în cazul utilizării medicamentului la pacienții care nu prezintă aceste comorbidități. De asemenea, au fost depistate infecții produse de germeni condiționat patogeni la pacienții cu SM cărora li s-a administrat natalizumab în monoterapie (vezi pct. 4.8).

Acest tratament crește riscul dezvoltării encefalitei și meningitei cauzate de virusii Herpes simplex și varicelo-zosterian. S-au raportat cazuri grave, potențial letale și uneori letale în perioada după punerea pe piață la pacienții cu scleroză multiplă care primesc tratamentul (vezi pct. 4.8). Dacă apare encefalita sau meningita herpetică, medicamentul trebuie să fie întrerupt și să fie administrat tratamentul adecvat pentru encefalită sau meningită herpetică.

Necroza retiniană acută (NRA) este o infecție virală fulminantă, cu frecvență rară, a retinei, cauzată de familia virusurilor herpetice (de exemplu virusul varicelo-zosterian). NRA a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat natalizumab și poate duce la orbire. Pacienților care prezintă simptome oculare cum sunt reducerea acuității vizuale, înroșire și durere oculară trebuie să li se facă trimitere pentru efectuarea unui screening retinian de depistare a NRA. În urma diagnosticării clinice a NRA, trebuie să se ia în considerare întreruperea administrării acestui medicament la acești pacienți.

Medicii care îl prescriu trebuie să fie conștienți de posibilitatea apariției altor infecții produse de germeni condiționat patogeni în timpul tratamentului și trebuie să le includă în diagnosticul diferențial al infecțiilor care apar la pacienții tratați cu natalizumab. Dacă se suspectează o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, administrarea trebuie întreruptă temporar, până când astfel de infecții pot fi excluse prin evaluări suplimentare.

Dacă la pacienții cărora li se administrează acest medicament apare o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, administrarea medicamentului trebuie oprită definitiv.

Îndrumări educaționale

Toți medicii care intenționează să prescrie medicamentul trebuie să se asigure că sunt familiarizați cu Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Medicii trebuie să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu natalizumab împreună cu pacienții și să le furnizeze cardul de avertizare al pacientului. Pacienții trebuie instruiți ca în cazul în care apare vreo infecție, să își informeze medicul că sunt în tratament cu acest medicament.

Medicii trebuie să-și sfătuiască pacienții privind importanța utilizării neîntrerupte, în special în primele luni de tratament (vezi hipersensibilitatea).

Hipersensibilitate

Utilizarea natalizumabului a fost asociată cu reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții sistemice grave (vezi pct. 4.8). De regulă, aceste reacții apar în timpul perfuzării sau până la o oră după terminarea acesteia. Cel mai mare risc de hipersensibilitate a fost prezent la perfuzările inițiale și la pacienții reexpuși la tratament după o scurtă expunere inițială (una sau două perfuzii) și o perioadă extinsă (cel puțin trei luni) fără tratament. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate trebuie avut în vedere la fiecare perfuzie administrată.

Pacienții trebuie supravegheați în timpul perfuzării și timp de o oră după terminarea acesteia (vezi pct. 4.8). Trebuie să fie disponibile resurse pentru managementul reacțiilor de hipersensibilitate.

Administrarea acestui produs trebuie să fie întreruptă și tratamentul adecvat trebuie să fie început la primele simptome sau semne de hipersensibilitate.

La pacienții care au prezentat o reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu natalizumab trebuie oprit definitiv.

Tratament simultan cu imunosupresoare

Siguranța și eficacitatea natalizumabului în asociere cu alte imunosupresoare și tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate crește riscul de infecții, inclusiv infecții produse de microbi condiționat patogeni și este contraindicată (vezi pct. 4.3).

În studiile clinice de fază 3 pentru SM efectuate cu natalizumab administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, tratamentul concomitent al recidivelor cu o cură scurtă de corticosteroizi nu a fost asociat cu un risc crescut de infecție. Cure scurte de corticosteroizi pot fi utilizate în asociere cu acest medicament.

Tratament anterior cu imunosupresoare sau terapii imunomodulatoare

Pacienții cu un istoric de tratament cu medicamente imunosupresoare prezintă un risc crescut de LMP. Nu s-au efectuat studii pentru a evalua eficacitatea și siguranța medicamentului în cazul pacienților care efectuează conversia de la TMB cu efect imunosupresor. Nu se cunoaște dacă pacienții care efectuează conversia de la aceste terapii la acest medicament prezintă un risc crescut de LMP; prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați mai frecvent (adică în mod similar pacienților care efectuează conversia de la imunosupresoare la acest medicament; vezi Selecția IRM pentru LMP).

Este necesară prudență la pacienții cărora li s-au administrat imunosupresoare anterior, pentru a lăsa suficient timp în scopul apariției recuperării funcției imune. Medicii trebuie să evalueze individual fiecare caz, pentru a determina dacă există dovezi ale unui status imunocompromis înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Atunci când pacienții efectuează conversia de la o altă TMB la acest medicament, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și modul de acțiune al celeilalte terapii trebuie avute în vedere pentru a evita un efect imun aditiv, minimizând totodată riscul de reactivare a bolii. Se recomandă o hemoleucogramă completă (inclusiv numărul de limfocite) înainte de începerea tratamentului, pentru a avea siguranța că efectele imune ale terapiei anterioare (adică citopenia) s-au rezolvat.

Pacienții pot să efectueze direct conversia de la beta-interferon sau glatiramer acetat la natalizumab, cu condiția să nu existe semne de anomalii relevante legate de tratament, de exemplu, neutropenie și limfopenie.

Atunci când se efectuează conversia de la dimetil fumarat, perioada de eliminare trebuie să fie suficientă pentru ca numărul de limfocite să revină la normal înainte de începerea tratamentului.

După întreruperea administrării de fingolimod, numărul limfocitelor revine treptat în intervalul normal în termen de 1 până la 2 luni după încetarea terapiei. Perioada de eliminare trebuie să fie suficientă pentru ca numărul de limfocite să revină la normal înainte de începerea tratamentului.

Teriflunomida se elimină lent din plasmă. Fără o procedură de eliminare accelerată, clearance-ul plasmatic al teriflunomidei poate dura de la câteva luni până la 2 ani. Se recomandă o procedură de eliminare accelerată, așa cum este definită în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru teriflunomidă sau, ca alternativă, perioada de eliminare nu trebuie să fie mai scurtă de 3,5 luni. Se recomandă prudență în ceea ce privește potențialele efecte imune concomitente atunci când pacienții efectuează conversia de la teriflunomidă la acest medicament.

Alemtuzumab are efecte imunosupresoare prelungite profunde. Întrucât nu se cunoaște durata efectivă a acestor efecte, nu se recomandă începerea tratamentului cu acest medicament după alemtuzumab, cu excepția cazurilor în care beneficiile depășesc în mod clar riscurile pentru fiecare pacient în parte.

Imunogenitatea

Exacerbările bolii sau evenimentele legate de perfuzare pot indica sintetizarea anticorpilor împotriva natalizumab. În aceste cazuri, trebuie evaluată prezența anticorpilor și dacă aceștia rămân pozitivi la un test de confirmare după cel puțin 6 săptămâni, tratamentul trebuie întrerupt, având în vedere că persistența anticorpilor este asociată cu o reducere substanțială a eficacității natalizumabului și un risc crescut de reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8).

Deoarece pacienții care au avut o expunere inițială scurtă la natalizumab și apoi au trecut printr-o perioadă lungă fără tratament sunt expuși unui risc crescut de a sintetiza anticorpi împotriva natalizumab și/sau de hipersensibilitate după reluarea administrării, trebuie evaluată prezența anticorpilor și dacă aceștia rămân pozitivi la un test de confirmare după cel puțin 6 săptămâni, pacientul nu trebuie să mai primească tratament cu natalizumab (vezi pct. 5.1).

Evenimente hepatice

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate reacții adverse grave, spontane, de afectare hepatică (vezi pct. 4.8). Aceste afectări hepatice pot să apară oricând în timpul tratamentului, chiar după prima doză. În unele cazuri, reacția a reapărut când s-a reluat tratamentul. Unii pacienți cu valori anormale ale testelor hepatice în antecedente, au prezentat o accentuare a valorilor anormale ale testelor hepatice în cursul tratamentului. Acești pacienți trebuie monitorizați adecvat pentru a se evidenția afectarea funcției hepatice și trebuie instruiți să își contacteze medicul în cazul apariției de semne și simptome sugestive de afectare hepatică, cum sunt icterul și vărsăturile. Administrarea acestui medicament trebuie întreruptă în caz de afectare hepatică semnificativă.

Trombocitopenie

Trombocitopenia, inclusiv purpura trombocitopenică imună (PTI), a fost raportată în cazul utilizării de natalizumab. Întârzierea diagnosticului și tratamentului trombocitopeniei poate duce la sechele grave și cu risc vital. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat medicului lor dacă manifestă orice semne de sângerare neobișnuită sau prelungită, peteșii sau apariție spontană de echimoze. Dacă se identifică trombocitopenie, trebuie luată în considerare încetarea administrării de natalizumab.

Oprirea tratamentului

Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conștient că natalizumab rămâne în sânge și are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab. Expunerea concomitentă în această perioadă, pentru medicamente cum sunt interferonul sau glatiramer acetatul, nu a fost asociată în studiile clinice cu riscuri privind siguranța. Nu există date disponibile la pacienții cu SM în ceea ce privește expunerea concomitentă cu medicație imunosupresoare. Utilizarea acestor medicamente

curând după întreruperea administrării natalizumab poate determina un efect imunosupresor suplimentar. Acest lucru trebuie luat în considerare cu atenție, de la caz la caz, și poate fi adecvată o perioadă de eliminare a natalizumab. În cadrul studiilor clinice, curele scurte de steroizi utilizați pentru tratarea recidivelor nu au fost asociate cu infecții mai puternice.

Conținut de sodiu

Înainte de diluare, acest medicament conține 52 mg sodiu pe flacon de medicament, o cantitate echivalentă cu 2,6% din doza zilnică maximă recomandată de OMS, de 2 g de sodiu pentru un adult.

Conținut de polisorbate

Acest medicament conține 3,0 mg de polisorbate 80 (E 433) per fiecare flacon echivalent cu 3,0 mg/15 ml. Polisorbateii pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Natalizumab este contraindicat în combinație cu alte TMB (vezi pct. 4.3.).

Imunizări

Într-un studiu randomizat, deschis, efectuat la 60 de pacienți cu SM recidivantă nu au existat diferențe semnificative în răspunsul imun umoral la rapelul cu antigen (anatoxină tetanică) și s-a observat numai un răspuns imun umoral puțin mai lent și mai redus la un neoantigen (hemocianină de Limulus) la pacienții care au fost tratați cu natalizumab timp de 6 luni, comparativ cu un grup de control netratat. Nu au fost studiate vaccinuri cu virusuri vii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei și posibila revenire a activității bolii după oprirea medicamentului.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Datele provenite din studii clinice, un registru de sarcină prospectiv, cazurile apărute ulterior punerii pe piață și literatura de specialitate disponibilă nu sugerează existența unui efect al expunerii la natalizumab asupra rezultatului sarcinii.

În formă completă, registrul de sarcină prospectiv pentru natalizumab a inclus 355 de sarcini cu rezultat cunoscut. Au existat 316 nou-născuți vii, dintre care la 29 s-a raportat existența malformațiilor congenitale. Din acestea 29, 16 au fost clasificate ca malformații majore. Frecvența de apariție a malformațiilor corespunde valorilor similare raportate în alte registre de sarcină care au inclus paciente cu SM. Nu există dovezi privind existența unui model specific al malformațiilor congenitale cu natalizumab.

Nu există studii adecvate și bine controlate pentru tratamentul cu natalizumab la femeile gravide.

La sugarii ale căror mame au fost expuse la natalizumab în timpul sarcinii, după punerea pe piață, au fost raportate trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea numărului de trombocite, a hemoglobinei și a hematocritului la nou-născuții ai căror mame au fost expuse la natalizumab în timpul sarcinii.

Acest medicament trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar în mod clar. Dacă o femeie rămâne gravidă în timp ce i se administrează natalizumab, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu natalizumab.

Alăptarea

Natalizumab se excretă în laptele uman. Nu se cunoaște efectul natalizumab asupra nou-născuților/sugarilor. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu natalizumab.

Fertilitatea

S-a observat scăderea fertilității femelelor de cobai într-un studiu cu doze mai mari decât doza umană; natalizumab nu a afectat fertilitatea masculilor. Se consideră improbabil ca natalizumab să afecteze performanța fertilității la oameni ca urmare a dozei maxime recomandate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tyruko are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Poate apărea amețea în urma administrării natalizumabului (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

În studiile controlate cu placebo, la 1 617 pacienți cu SM tratați cu natalizumab timp de până la 2 ani (placebo: 1 135), au apărut evenimente adverse care au determinat întreruperea tratamentului la 5,8% dintre pacienții tratați cu natalizumab (placebo: 4,8%). După perioada de 2 ani a acestor studii, 43,5% dintre pacienții tratați cu natalizumab au raportat reacții adverse la medicament (placebo: 39,6%).

În studiile clinice la 6 786 pacienți cărora li s-a administrat natalizumab (administrat prin perfuzie intravenoasă și injecție subcutanată), cele mai frecvente reacții adverse au fost : dureri de cap (32%), rinofaringită (27%), oboseală (23%), infecție a tractului urinar (16%), greață (15%), artralgie (14%) și amețea (11%) asociate cu administrarea natalizumabului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse survenite în timpul studiilor clinice, studiilor de siguranță post-autorizare și raportările spontane sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos. În clasele de organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate sub următoarele titluri: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1\ 000$); Foarte rare ($< 1/10\ 000$), Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea MEDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse				
	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Infecții și infestări</i>	Rinofaringită Infecții ale tractului urinar	Infecție cu virusul herpetic	Leucoencefalopatie multifocală progresivă	Herpes oftalmic	Meningoencefalit ă herpetică Neuropatie a celulelor granulare cauzată de virusul JC Retinopatie herpetică necrozantă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Anemie	Trombocitopenie Purpură trombocitopenică imună (PTI) Eozinofilie	Anemie hemolitică Eritrocite nucleate	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		Hipersensibilitate	Reacție anafilactică Sindromul inflamator de reconstituire imună		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeală Cefalee				
<i>Tulburări vasculare</i>		Hiperemie la nivelul feței și gâtului			
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Dispnee			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Greață	Vărsături			
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Hiperbilirubinemie	Leziuni hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticare		Angioedem	
<i>Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Artralgie				
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Oboseală	Pirexie Frisoane Reacție la locul de perfuzare Reacție la locul de injectare	Edem facial		
<i>Investigații diagnostice</i>		Niveluri crescute ale enzimelor hepatice Anticorpi specifici anti- medicament prezenți			

Clasificarea MEDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse				
	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Reacție asociată perfuziei				

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Reacții asociate perfuzării (RAP)

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 2 ani, la pacienții cu SM, un eveniment legat de perfuzare a fost definit ca un eveniment advers care apare în timpul perfuzării sau timp de 1 oră după terminarea perfuzării. Acestea au apărut la 23,1% dintre pacienții cu SM tratați cu natalizumab (placebo: 18,7%). Evenimentele raportate mai frecvent în cazul natalizumab decât în cazul placebo au inclus amețeală, greață, urticarie și frisoane.

Reacții de hipersensibilitate

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 2 ani, la pacienții cu SM, au apărut reacții de hipersensibilitate în cazul a până la 4% dintre pacienți. Au apărut reacții anafilactice/anafilactoide în cazul a mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat natalizumab. De regulă, reacțiile de hipersensibilitate au apărut în timpul perfuzării sau timp de până la 1 oră după terminarea acesteia (vezi pct. 4.4). În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, au existat raportări de reacții de hipersensibilitate, care au apărut cu unul sau mai multe dintre următoarele simptome asociate: hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, durere la nivelul toracelui, disconfort la nivelul toracelui, dispnee, angioedem, în plus față de simptomele mai obișnuite, cum sunt erupția cutanată trecătoare și urticaria.

Imunogenitatea

În timpul tratamentului cu natalizumab este posibil să se dezvolte anticorpi anti-natalizumab. Anticorpilor persistenți au fost asociați cu o reducere substanțială a eficacității natalizumabului și cu o incidență crescută a reacțiilor de hipersensibilitate. Alte reacții legate de perfuzare, asociate cu anticorpi persistenți, au inclus frisoane, greață, vărsături și hiperemie (vezi pct. 4.4).

Dacă după aproximativ 6 luni de tratament este suspectată persistența anticorpilor, fie datorită eficacității reduse, fie datorită apariției evenimentelor legate de perfuzare, aceștia pot fi depistați și confirmați printr-un test ulterior la 6 săptămâni după primul test pozitiv. Având în vedere că eficacitatea poate fi redusă sau incidența reacțiilor de hipersensibilitate legate de perfuzare poate crește la pacienții cu anticorpi persistenți, tratamentul trebuie întrerupt în cazul acestora.

Infecții, inclusiv LMP și infecții produse de germeni condiționat patogeni

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 2 ani la pacienți cu SM, rata infecțiilor a fost de aproximativ 1,5 per pacient-an, atât în cazul pacienților tratați cu natalizumab, cât și al celor cărora li s-a administrat placebo. În general, natura infecțiilor a fost similară la pacienții tratați cu natalizumab și la cei cărora li s-a administrat placebo. S-a raportat un caz de diaree cauzată de *cryptosporidium* în cadrul studiilor clinice pentru SM. În cadrul altor studii clinice, s-au raportat cazuri de alte infecții produse de germeni condiționat patogeni, din care câteva au fost fatale. Majoritatea pacienților nu a întrerupt tratamentul cu natalizumab în timpul infecțiilor, iar vindecarea a avut loc după administrarea de tratament adecvat.

În studiile clinice, infecțiile cu virusul herpetic (virusul varicelo-zosterian, virusul Herpes simplex) au apărut puțin mai frecvent la pacienții tratați cu natalizumab decât la cei cărora li s-a administrat

placebo. În experiența dobândită imediat după punerea pe piață a medicamentului, cazuri grave, potențial letale și uneori letale de encefalită și meningită cauzate de virusul Herpes simplex sau varicelo-zosterian au fost raportate la pacienții cu scleroză multiplă care au primit natalizumab. Durata tratamentului cu natalizumab înainte de debut a variat de la câteva luni la câțiva ani (vezi pct. 4.4).

În experiența după punerea pe piață, au fost observate cazuri rare de NRA la pacienții cărora li s-a administrat natalizumab. Unele cazuri au apărut la pacienți cu infecții herpetice la nivelul sistemului nervos central (SNC) (de exemplu meningită și encefalită herpetică). Cazurile grave de NRA, care au afectat unul sau ambii ochi, au cauzat orbire la unii pacienți. Tratamentul raportat în aceste cazuri a inclus tratament antiviral și, în unele cazuri, intervenție chirurgicală (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri de LMP din studii clinice, studii observaționale efectuate după punerea pe piață și supraveghere pasivă realizată după punerea pe piață. De regulă, LMP determină invaliditate severă sau deces (vezi pct. 4.4). Au fost raportate cazuri de NCG dată de JCV și după punerea pe piață a natalizumabului. Simptomele NCG dată de JCV sunt similare cu cele ale LMP.

Evenimente hepatice

În perioada după punerea pe piață, au fost raportate cazuri spontane de afectare hepatică gravă, valori serice crescute ale enzimelor hepatice și hiperbilirubinemie (vezi pct. 4.4).

Anemie și anemie hemolitică

În studiile observaționale efectuate după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare, grave, de anemie și anemie hemolitică la pacienți tratați cu natalizumab.

Malignități

Nu s-a observat nicio diferență între ratele de incidență sau în natura malignităților la pacienții tratați cu natalizumab și cei tratați cu placebo de-a lungul a 2 ani de tratament. Cu toate acestea, este necesară observarea de-a lungul unor perioade mai lungi de tratament înainte de a putea fi exclus orice efect al natalizumab asupra malignităților (vezi pct. 4.3).

Efecte asupra analizelor de laborator

În cadrul unor studii clinice controlate, cu durata de 2 ani, efectuate la pacienți cu SM, tratamentul cu natalizumab a fost asociat cu creșteri ale limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor, bazofilelor și eritrocitelor nucleate din circulație. Nu s-au observat creșteri ale neutrofilelor. Creșterea față de valorile inițiale a numărului limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor și bazofilelor a variat între 35% și 140% pentru tipurile individuale de celule, dar numărul mediu al celulelor a rămas între limitele normale în cazul administrării intravenoase. În timpul tratamentului cu forma intravenoasă a natalizumabului, s-a observat o mică scădere a hemoglobinei (reducere medie de 0,6 g/dl), a hematocritului (reducere medie de 2%) și a numărului de eritrocite (reducere medie $0,1 \times 10^6/l$). Toate modificările variabilelor hematologice au revenit la valorile de dinainte de tratament, de regulă, în 16 săptămâni de la ultima doză de natalizumab și aceste modificări nu au fost asociate cu simptome clinice. În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, au existat de asemenea rapoarte de eozinofilie (numărul de eozinofile $> 1\,500/mm^3$) fără simptome clinice. În situațiile în care tratamentul a fost întrerupt, valorile ridicate ale eozinofilelor au revenit la normal.

Trombocitopenie

În experiența după punerea pe piață, au fost raportate trombocitopenie și purpură trombocitopenică imună (PTI) cu categoria de frecvență „mai puțin frecvente”.

Copii și adolescenți

Evenimentele adverse grave au fost evaluate la 621 pacienți copii și adolescenți cu SM incluși în cadrul unei meta-analize (vezi și pct. 5.1). Sub rezerva limitărilor acestor date, nu s-au identificat semnale noi referitoare la siguranță la această grupă de pacienți. A fost raportat 1 caz de meningită herpetică în cadrul meta-analizei. Nu au fost identificate cazuri de LMP în cadrul meta-analizei; cu toate acestea, LMP a fost raportată la pacienții copii și adolescenți tratați cu natalizumab după punerea pe piață.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Siguranța dozelor mai mari de 300 mg nu a fost evaluată adecvat. Doza maximă de natalizumab care poate fi administrată în siguranță nu a fost stabilită.

Nu există un antidot în caz de supradozaj cu natalizumab. Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentului și tratament de susținere a funcțiilor vitale după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente imunosupresive, anticorpi monoclonali, codul ATC: L04AG03.

Tyruko este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Efecte farmacodinamice

Natalizumab este un inhibitor selectiv al moleculelor de adeziune și se leagă de subunitatea $\alpha 4$ a integrinelor umane, care este puternic exprimată pe suprafața tuturor leucocitelor, cu excepția neutrofililor. În mod specific, natalizumab se leagă de $\alpha 4\beta 1$ integrină, blocând interacțiunea acesteia cu receptorul său înrudit, molecula 1 de adeziune exprimată pe celulele vasculare (VCAM-1) și ligandază osteopontinul, și un domeniu de conexiune alternativ al fibronectinei, segmentul de legare - 1 (SL-1). Natalizumab blochează interacțiunea $\alpha 4\beta 7$ integrinei cu molecula 1 de adeziune exprimată pe celulele de adresină de la nivelul mucoasei (MadCAM-1). Inhibarea acestor interacțiuni moleculare previne migrarea transendotelială a leucocitelor mononucleare în țesutul parenchimal inflammat. Un mecanism suplimentar de acțiune al natalizumab poate fi cel de a suprima reacțiile inflamatoare în curs din țesuturile afectate prin inhibarea interacțiunii dintre leucocitele pe care se află exprimată subunitatea $\alpha 4$ cu liganzii lor, în matricea extracelulară și pe celulele parenchimale. În acest fel, natalizumab poate acționa astfel încât să suprimă activitatea inflamatorie prezentă la locul afecțiunii și să inhibe recrutarea suplimentară a celulelor imunitare în țesutul inflammat.

În SM, se crede că leziunile apar atunci când limfocitele T activate traversează bariera hematoencefalică (BHE). Migrarea leucocitelor dincolo de BHE implică interacțiunea dintre moleculele de adeziune exprimate pe celulele inflamatorii și celulele endoteliale ale peretelui vascular. Interacțiunea dintre $\alpha 4\beta 1$ și țintele sale este o componentă importantă a inflamației patologice în creier și inhibarea acestor interacțiuni determină reducerea inflamației. În condiții normale, VCAM-1 nu este exprimată în parenchimul cerebral. Totuși, în prezența citokinelor pro-inflamatorii, exprimarea VCAM-1 este stimulată pe celulele endoteliale și, posibil, pe celulele gliale de lângă locurile

inflamației. În configurația inflamației sistemului nervos central (SNC) în SM, interacțiunea $\alpha 4\beta 1$ cu VCAM-1, SL-1 și osteopontin, mediază adeziunea fermă și transmigrarea leucocitelor în parenchimul cerebral și poate perpetua cascada inflamatorie în țesutul SNC. Blocarea interacțiunilor moleculare ale $\alpha 4\beta 1$ cu țintele sale reduce activitatea inflamatorie prezentă în creier în SM și inhibă recrutarea suplimentară a celulelor imunitare în țesutul inflammat, reducând astfel formarea sau lărgirea leziunilor SM.

Eficacitate clinică

Studiul clinic AFFIRM

Eficacitatea ca unic tratament a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 2 ani (studiu AFFIRM) la pacienți cu SMRR care au prezentat cel puțin 1 recidivă clinică în anul anterior înrolării și au avut un scor al Scalei stării de invaliditate extinsă Kurtzke (SSIE) situat între 0 și 5. Valoarea mediană a vârstei a fost de 37 de ani, cu o durată mediană a bolii de 5 ani. Pacienții au fost randomizați pe baza unui raport de 2:1 pentru a li se administra natalizumab 300 mg (n = 627) sau placebo (n = 315) la intervale de 4 săptămâni, până la 30 de perfuzări. S-au efectuat evaluări neurologice la intervale de 12 săptămâni și la momentele suspectării de recidive. S-au efectuat anual evaluări IRM pentru leziuni evidențiate cu gadoliniu (Gd) în ponderație T1 și leziuni T2 hiperintense.

Caracteristicile și rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Studiul AFFIRM: Rezultate și caracteristici principale		
Design	Monoterapie; studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, cu durata de 120 de săptămâni	
Subiecți	SMRR (Criteriile McDonald)	
Tratament	Placebo/natalizumab 300 mg i.v. la intervale de 4 săptămâni	
Obiectiv final la un an	Rata de recidivă	
Obiectiv final la doi ani	Progresie pe SSIE	
Obiective finale secundare	de recidivă/Variabile derivate IRM	
Subiecți	Placebo	Natalizumab
Randomizați	315	627
Finalizare 1 an	296	609
Finalizare 2 ani	285	589
Vârsta în ani, mediană (interval)	37 (19-50)	36 (18-50)
Istoric SM în ani, mediană (interval)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Timp scurs de la diagnosticare, în ani, mediană (interval)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidive în ultimele 12 luni, mediană (interval)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
SSIE-valori inițiale, mediană (interval)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
REZULTATE		
Rata anuală de recidivă		
După un an (obiectiv final principal)	0,805	0,261
După doi ani	0,733	0,235
Un an	Raportul frecvențelor 0,33 Î ^{95%} 0,26 ; 0,41	
Doi ani	Raportul frecvențelor 0,32 Î ^{95%} 0,26 ; 0,40	
Fără recidive		
După un an	53%	53%
După doi ani	41%	41%
Invaliditate		
Proporția progresiei ¹ (confirmare la 12 săptămâni; rezultat principal)	29%	29%

Tabelul 2. Studiul AFFIRM: Rezultate și caracteristici principale		
	Rata riscului 0,58 Î 95% 0,43; 0,73, p < 0,001	
Proporția progresiei ¹ (confirmare la 24 săptămâni)	23%	11%
	Rata riscului 0,46 Î 95% 0,33; 0,64, p < 0,001	
IRM (0-2 ani)		
% median de modificare a volumului leziunilor T2 hiperintense	+8,8%	-9,4% (p < 0,001)
Număr mediu al leziunilor T2 hiperintense noi sau nou-lărgite	11,0	1,9 (p < 0,001)
Număr mediu al leziunilor T1 hipointense	4,6	1,1 (p < 0,001)
Număr mediu al leziunilor evidențiate cu Gd	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ Progresia invalidității a fost definită ca o creștere de cel puțin 1,0 puncte pe SSIE de la o valoare inițială SSIE > = 1,0 persistentă timp de 12 sau 24 de săptămâni sau o creștere de cel puțin 1,5 puncte pe SSIE de la o valoare inițială SSIE = 0 persistentă timp de 12 sau 24 de săptămâni.		

La subgrupul pacienților indicați pentru tratamentul SMRR cu evoluție rapidă (pacienți cu 2 sau mai multe recidive și 1 sau mai multe leziuni Gd+), rata de recidivă anualizată a fost de 0,282 la grupul tratat cu natalizumab (n = 148) și de 1,455 la grupul la care s-a administrat placebo (n = 61) (p < 0,001). Rata riscului pentru progresia invalidității a fost de 0,36 (Î 95%: 0,17, 0,76) p = 0,008. Aceste rezultate au fost obținute la analiza *post hoc* și trebuie interpretate cu precauție. Nu există informații disponibile privind severitatea recidivelor înainte de includerea pacienților în studiu.

Programul de observație cu natalizumab

Analiza intermediară a rezultatelor (disponibile în luna mai 2015) provenite dintr-un program de observație cu natalizumab aflat în desfășurare, un studiu de fază 4, multicentric, cu un singur grup (n = 5 770), a demonstrat că pacienții care efectuează conversia de la beta-interferon (n = 3 255) sau glatiramer acetat (n = 1 384) la natalizumab au manifestat o scădere semnificativă, susținută a ratei de recidivă anualizate (RRA) (p < 0,0001). Scorurile EDSS medii au rămas stabile pe o perioadă de 5 ani. În acord cu rezultatele de eficacitate observate la pacienții care efectuează conversia de la beta-interferon sau glatiramer acetat la natalizumab, la pacienții care efectuează conversia de la fingolimod (n = 147) la acest medicament, s-a observat o scădere semnificativă a ratei de recidivă anualizate (RRA), care a rămas stabilă pe o perioadă de 2 ani, iar scorurile EDSS medii au rămas similare de la momentul inițial până în Anul 2. Dimensiunea limitată a eșantionului și durata scurtă a expunerii la natalizumab pentru acest subgrup de pacienți trebuie avute în vedere în interpretarea acestor date.

Copii și adolescenți

A fost desfășurată o meta-analiză după punerea pe piață, utilizând date de la 621 de pacienți copii și adolescenți cu SM (vârsta mediană 17 ani, intervalul de vârstă a fost între 7 și 18 ani, 91% cu vârstă ≥ 14 ani), tratați cu natalizumab. În cadrul acestei analize, un subgrup limitat de pacienți (158 dintre cei 621 de pacienți), pentru care au fost disponibile date înainte de tratament, s-a evidențiat o reducere a RRA de la 1,466 (Î 95%: 1,337; 1,604) înainte de tratament la 0,110 (Î 95%: 0,094; 0,128).

Interval extins de dozare

Într-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienților anti-JCV pozitivi, aflați în tratament cu natalizumab administrat intravenos, a fost comparat riscul de LMP între pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele aprobate și pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele prelungite așa cum s-a identificat în ultimele 18 luni de expunere (EID = intervale extinse de dozare, intervale de administrare medii de aproximativ 6 săptămâni). Majoritatea (85%) pacienților cu administrare EID fuseseră tratați cu dozele administrate la intervalele aprobate timp de ≥ 1 an înainte de trecerea la administrare EID. Analiza a demonstrat o reducere a riscului de LMP la pacienții tratați cu EID (rata riscului = 0,06, Î 95% al ratei riscului = între 0,01 și 0,22).

A fost realizat un model al eficacității pentru pacienții care au trecut la intervale de administrare mai lungi după ≥ 1 an de administrare intravenoasă aprobată a acestui medicament și care nu au prezentat nicio recădere în anul anterior trecerii. Modelele statistice actuale de farmacocinetică/farmacodinamică și de simulare indică faptul că riscul de activitate a bolii SM pentru pacienții care trec la intervale de administrare mai lungi poate fi mai mare pentru pacienții care folosesc intervale de administrare ≥ 7 săptămâni. Nu au fost finalizate studii clinice prospective care să valideze aceste constatări.

Eficacitatea natalizumabului în cazul administrării cu EID nu a fost stabilită; prin urmare, raportul beneficiu/risc al EID nu este cunoscut (vezi *Administrarea intravenoasă o dată la 6 săptămâni*).

Administrarea intravenoasă o dată la 6 săptămâni

Eficacitatea și siguranța au fost evaluate în cadrul unui studiu prospectiv, randomizat, intervențional, controlat, în regim deschis, în regim orb pentru evaluator, internațional, de fază 3 (NOVA, 101MS329), care a inclus subiecți cu SM recidivantă remitentă conform criteriilor McDonald 2017, cărora li s-a administrat natalizumab intravenos la fiecare șase săptămâni. Studiul a fost conceput pentru a estima diferența de eficacitate dintre schemele de administrare o dată la 6 săptămâni și o dată la 4 săptămâni.

Studiul a randomizat 499 subiecți cu vârsta cuprinsă între 18-60 ani, cu un scor EDSS $\leq 5,5$ la selecție, cărora li s-a administrat tratament cu natalizumab pe o perioadă de cel puțin 1 an, pe cale intravenoasă, o dată la 4 săptămâni și care erau stabili din punct de vedere clinic (nicio recidivă în ultimele 12 luni, nicio leziune T1 evidențiată cu gadolinu (Gd) la selecție). În cadrul studiului, subiecții care au efectuat conversia la administrarea o dată la 6 săptămâni după cel puțin un an de tratament cu natalizumab i.v. o dată la 4 săptămâni au fost evaluați comparativ cu subiecții care au continuat tratamentul i.v. o dată la 4 săptămâni.

Subgrupurile de date demografice la momentul inițial, reprezentate de vârstă, sex, durata expunerii la natalizumab, țară, greutatea corporală, statusul anti-JCV și numărul de recidive din intervalul de un an anterior primei doze, numărul de recidive pe durata tratamentului cu natalizumab, numărul de TMB anterioare și orice tip de TMB anterior au fost similare între grupurile de tratament cu administrare o dată la 6 săptămâni și o dată la 4 săptămâni.

Tabelul 3. Studiul NOVA: Caracteristici și rezultate principale		
Design	Monoterapie; studiu de fază 3b, prospectiv, randomizat, intervențional, controlat, în regim deschis, în regim orb pentru evaluator, internațional	
Subiecți	SMRR (Criteriile McDonald)	
Administrarea tratamentului (partea 1)	Natalizumab o dată la 4 săptămâni 300 mg i.v.	Natalizumab o dată la 4 săptămâni 300 mg i.v.
Randomizați	248	248
REZULTATE		
Populația IDTm ^a pentru partea 1 în săptămâna 72	242	247
Leziuni T2 noi/recent extinse (N/RE) de la momentul inițial până în săptămâna 72		
Subiecți cu număr de leziuni = 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%)
lipsă	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Media ajustată a leziunilor T2 hiperintense N/RE (criteriu de evaluare principal)* ÎI 95% ^{b,c}	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)

Tabelul 3. Studiul NOVA: Caracteristici și rezultate principale		
	p = 0,0755	
Proporția de subiecți care au dezvoltat leziuni T2 N/RE	4,1%	4,3%
Proporția de subiecți care au dezvoltat leziuni T1 hiperintense	0,8%	1,2%
Proporția de subiecți care au dezvoltat leziuni evidențiate cu Gd	0,4%	0,4%
Rata anuală de recidivă ajustată	0,00010	0,00013
Proporția de subiecți fără recidivă**	97,6%	96,9%
Proporția fără înrăutățirea confirmată a scorului EDSS la 24 săptămâni	92%	90%
^a Populația cu intenție de tratament modificată (IDTm), care a inclus toți participanții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de tratament de studiu (natalizumab SID sau natalizumab EID) și care au avut cel puțin 1 rezultat ulterior momentului inițial la următoarele evaluări ale eficacității clinice: Evaluările IRM ale eficacității, recidivele, scalele EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI. ^b Estimat utilizând regresia binomială clasificată în funcție de tratament și având drept covariabile greutatea corporală la momentul inițial (≤ 80 față de > 80 kg), durata expunerii la natalizumab la momentul inițial (≤ 3 față de > 3 ani) și regiunea (America de Nord, Marea Britanie, Europa și Israel, și Australia). ^c Leziunile observate sunt incluse pentru analiză indiferent de evenimentele intercurrente, iar valorile care lipsesc din motive de eficacitate sau siguranță (6 subiecți au efectuat conversia la administrarea o dată la 4 săptămâni și câte 1 subiect repartizat la administrarea o dată la 6 săptămâni și la administrarea o dată la 4 săptămâni a încetat tratamentul) sunt imputate conform celui mai nefavorabil caz înregistrat la subiecții aflați sub tratament la aceeași vizită din același grup de tratament sau, altminteri, prin imputare multiplă. [*] Diferența numerică observată cu privire la leziunile N/RE între cele două grupuri de tratament a fost pe seama numărului mare de leziuni apărute la doi subiecți din grupul cu administrare o dată la 6 săptămâni – un subiect care a dezvoltat leziuni la trei luni după oprirea tratamentului și un al doilea subiect care a fost diagnosticat cu LMP asimptomatică în săptămâna 72. ^{**} Recidive – recidivele clinice au fost evaluate conform definiției ca simptome neurologice nou apărute sau recurente neasociate cu febră sau infecție, având o durată minimă de 24 de ore.		

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă repetată a unei doze de 300 mg natalizumab la pacienții cu SM, valoarea medie a concentrației serice maxime observată a fost de 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. La starea de echilibru, media valorilor minime ale concentrațiilor de natalizumab de-a lungul perioadei de administrare a variat de la 23 $\mu\text{g/ml}$ la 29 $\mu\text{g/ml}$ în cazul administrării o dată la 4 săptămâni. În orice moment, concentrațiile medii imediat înainte de administrarea dozei din schema de administrare o dată la 6 săptămâni au fost cu aproximativ 60 până la 70% mai mici decât cele pentru schema de administrare o dată la 4 săptămâni. Timpul preconizat până la atingerea stării de echilibru a fost de aproximativ 24 de săptămâni. Analiza de farmacocinetică populațională a inclus 12 studii și 1 781 subiecți cărora li s-au administrat doze cuprinse între 1 și 6 mg/kg și doze fixe de 150/300 mg.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru a fost de 5,96 l (5,59–6,38 l, interval de încredere de 95%).

Eliminare

Estimarea mediană a populației pentru clearance-ul liniar a fost de 6,08 ml/oră (5,75–6,33 ml/oră, interval de încredere de 95%) și timpul de înjumătățire plasmatică median a fost de 28,2 zile. Intervalul celei de-a 95-a percentile al timpului de înjumătățire terminal este de la 11,6 până la 46,2 zile.

Analiza populațională a 1 781 pacienți a explorat efectele covariabilelor selectate, inclusiv greutatea corpului, vârsta, sexul, prezența anticorpilor anti-natalizumab și formula asupra farmacocineticii. S-a constatat că numai greutatea corporală, prezența anticorpilor anti-natalizumab și formula utilizată în studiile de fază 2 influențează eliminarea natalizumab. Clearance-ul natalizumabului a crescut cu greutatea corporală într-un mod mai puțin decât proporțional, astfel încât o modificare de $\pm 43\%$ a

greutății a determinat o modificare a clearance-ului de numai -33% până la 30%. Prezența anticorpilor anti-nalizumab persistenți a determinat creșterea clearance-ului natalizumabului de aproximativ 2,45 ori, în concordanță cu valorile reduse ale concentrațiilor serice de natalizumab observate la pacienții pozitivi la anticorpi persistenți.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica natalizumab la pacienții copii și adolescenți cu SM nu a fost stabilită.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii privind farmacocinetica natalizumab la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii privind farmacocinetica natalizumab la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

În concordanță cu activitatea farmacologică a natalizumab, s-a observat circulația alterată a limfocitelor pe măsura creșterii leucocitelor, precum și creșterea greutății splinei, în majoritatea studiilor *in vivo*. Aceste modificări au fost reversibile și nu s-a demonstrat că ar avea consecințe toxicologice adverse.

În studiile efectuate la șoareci, creșterea și metastazarea melanomului și a celulelor tumorale ale leucemiei limfoblastice nu au fost crescute datorită administrării de natalizumab.

Nu s-au observat efecte clastogene sau mutagene ale natalizumab în testul Ames) sau în testele aberațiilor cromozomiale umane. Nu s-au observat efecte ale natalizumab în analizele *in vitro* ale proliferării sau citotoxicității liniei tumorale pozitivă la α 4-integrină.

S-au observat reduceri ale fertilității femelelor de cobai într-un studiu cu doze mai mari decât doza umană; natalizumab nu a afectat fertilitatea masculilor.

Efectul natalizumab asupra reproducerii a fost evaluat în cadrul a 5 studii, 3 la cobai și 2 la maimuțe *cynomolgus*. Aceste studii nu au evidențiat nicio dovadă a efectelor teratogene sau a efectelor asupra dezvoltării puilor. În cadrul unui studiu la cobai s-a observat o mică reducere a supraviețuirii puilor. În cadrul unui studiu efectuat la maimuțe, numărul avorturilor s-a dublat în cazul grupurilor de tratament cu natalizumab 30 mg/kg comparativ cu grupurile de control similare. Acesta a fost rezultatul unei incidențe crescute a avorturilor în cazul grupurilor tratate din prima cohortă, care nu a fost observat la a doua cohortă. Nu s-au observat efecte asupra ratelor de avort în niciun alt studiu. Un studiu la maimuțele *cynomolgus* gestante a demonstrat modificări legate de natalizumab asupra fătului, care au inclus anemie ușoară, reducerea numărului trombocitelor, creșterea greutății splinei și reducerea greutății ficatului și a timusului. Aceste modificări au fost asociate cu hematopoieză extramedulară splenică, atrofia timusului și hematopoieză hepatică redusă. Numărul trombocitelor a fost, de asemenea, redus, la puii născuți din mame tratate cu natalizumab până la naștere; cu toate acestea, nu a fost evidențiată anemie la acești pui. Toate modificările au fost observate la doze mai mari decât doza umană și au fost reversibile după clearance-ul natalizumab.

La maimuțele *cynomolgus* tratate cu natalizumab până la naștere, la unele dintre ele au fost detectate concentrații reduse de natalizumab în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Histidină
Monoclorhidrat de histidină
Polisorbat 80 (E 433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Nu au fost observate incompatibilități cu seringă din polipropilenă, pungile din clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă și cu liniile de perfuzie din clorură de polivinil sau poliuretan.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Soluție diluată

Din punct de vedere microbiologic, după diluare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată trebuie păstrată între 2 °C și 8 °C și perfuzată în decurs de 24 ore de la diluare. Perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare dinaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (între 2 °C și 8 °C).
A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

15 ml concentrat într-un flacon (sticlă tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic) și o capsă (aluminiu) cu capac demontabil, fără filet.

Mărimea ambalajului: un flacon per cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de utilizare

- Verificați ca flaconul să nu conțină particule înainte de diluare și administrare. Dacă se observă particule sau lichidul din flacon nu este incolor, limpede sau ușor opalescent, flaconul nu trebuie utilizat.

- Utilizați o tehnică aseptică la prepararea soluției pentru perfuzare intravenoasă (i.v.). Îndepărtați capacul demontabil, fără filet, de pe flacon. Introduceți un ac de seringă în flacon prin centrul dopului de cauciuc și scoateți 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Adăugați cei 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă la 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Răsturnați ușor recipientul care conține soluția pentru ca medicamentul să fie amestecat complet. A nu se agita.
- Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluanți.
- Inspectați vizual medicamentul diluat pentru a vă asigura că nu conține particule sau nu este decolorat înainte de administrare. Nu utilizați medicamentul dacă se observă modificări de culoare sau particule străine.
- Medicamentul diluat trebuie folosit cât mai curând posibil și în maximum 24 ore de la diluare. Dacă medicamentul diluat este păstrat între 2 °C și 8 °C (a nu se congela), permiteți soluției să ajungă la temperatura camerei înainte de perfuzare.
- Soluția diluată trebuie administrată prin perfuzare intravenoasă în decursul unei ore, la o viteză de aproximativ 2 ml pe minut.
- După ce perfuzarea este completă, spălați linia intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.
- Fiecare flacon este de unică folosință.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1745/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE
PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

În funcție de procedeele de monitorizare la nivel național pentru pacienții care sunt tratați cu Tyruko, DAPP trebuie să discute și să cadă de acord cu autoritățile competente naționale asupra măsurilor de intensificare a acestei monitorizări (de exemplu, registre, studii de supraveghere ulterioară punerii pe piață), după caz. DAPP va implementa măsurile convenite pentru monitorizare într-un interval de timp convenit cu autoritățile competente la nivel național.

Scopul programului educațional este informarea profesioniștilor din domeniul sănătății și a pacienților/îngrijitorilor cu privire la potențiala apariție a LMP și factorii de risc de apariție a LMP, diagnosticul și tratamentul LMP și identificarea și abordarea terapeutică a unor posibile sechele.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care Tyruko este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/îngrijitorii care trebuie să prescrie/să utilizeze Tyruko vor avea acces la/vor primi materialele educaționale enumerate mai jos. Înainte de implementare, DAPP trebuie să convină cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului materialelor educaționale, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

- Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății:
 - rezumatul caracteristicilor produsului
 - Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică
- Pachetul cu informații pentru pacienți:
 - prospectul
 - cardul de avertizare al pacientului
 - formularele de inițiere și de continuare a tratamentului
 - formularul de întrerupere a tratamentului

Aceste materiale educaționale conțin următoarele elemente cheie:

Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică:

- Informații generale privind riscul crescut de infecții atipice produse de germeni condiționat patogeni, în special LMP, care pot să apară în timpul tratamentului cu Tyruko, inclusiv o discuție detaliată despre date (inclusiv despre **epidemiologie, etiologie și patologie**) privind dezvoltarea LMP la pacienți tratați cu Tyruko.
- Informații despre **identificarea factorilor de risc** de LMP asociată administrării medicamentului Tyruko, inclusiv detalii despre algoritmul de estimare a riscului de LMP care rezumă riscul de apariție a LMP în funcție de factorul de risc [statusul anticorpilor anti-JVC (virusul John Cunningham), utilizarea anterioară de imunosupresoare și durata tratamentului (pentru fiecare an de tratament)] și stratificarea riscului în funcție de valoarea indexului, dacă este cazul.
- **Informații privind prelungirea intervalului de administrare pentru reducerea riscului de LMP**, inclusiv o avertizare privind regimul de dozare aprobat.
- Includerea unui **ghid de monitorizare** pentru IRM și anticorpii anti-JCV în funcție de riscul de LMP, inclusiv perioada de timp recomandată, protocoalele și interpretarea rezultatelor.

- Detalii privind **diagnosticul de LMP**, inclusiv responsabilită, evaluarea clinică (inclusiv IRM și analizele de laborator) și diferențierea între LMP și SM.
- Recomandări de **tratament** al cazurilor suspecte de LMP, inclusiv considerații privind eficacitatea tratamentului PLEX și tratamentul SIRI (sindromul inflamator de reconstituire imună) asociat.
- Detalii privind prognosticul LMP, inclusiv informații despre rezultatele îmbunătățite observate în ceea ce privește cazurile de LMP asimptomatică.
- Se reaminteste faptul că indiferent de prezența sau absența factorilor de risc de apariție a LMP, trebuie menținută o atenție clinică ridicată cu referire la LMP în cazul tuturor pacienților care au beneficiat de tratament cu Tyruko și timp de 6 luni după întreruperea tratamentului.
- Notă referitoare la importanța discuțiilor privind profilul beneficiu/risc al tratamentului cu Tyruko cu pacientul și cerința de a pune la dispoziție pachetul cu informații pentru pacienți.

Cardul de avertizare al pacientului:

- Notă pentru pacienți referitoare la necesitatea de a prezenta cardul oricărui medic și/sau însoțitor care este implicat în tratamentul acestora și de a păstra cardul asupra lor timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de tratament cu Tyruko.
- Notă pentru pacienți referitoare la necesitatea de a citi cu atenție prospectul înainte de începerea tratamentului cu Tyruko și de a nu începe tratamentul cu Tyruko dacă au probleme grave cu sistemul lor imunitar.
- Notă pentru pacienți referitoare la necesitatea de a nu se administra alte medicamente pe termen lung pentru SM pe perioada administrării Tyruko.
- O descriere a LMP, a simptomelor posibile și a gestionării LMP.
- Notă referitoare la modalitatea de raportare a reacțiilor adverse.
- Detalii referitoare la pacient, medicul curant și data la care a fost început tratamentul cu Tyruko.

Formularele de inițiere și continuare a tratamentului:

- Informații despre LMP și SIRI, inclusiv cu privire la riscul de dezvoltare a LMP în timpul tratamentului cu Tyruko, stratificat după criteriul de tratament anterior cu medicamente imunosupresoare și criteriul de infecție cu JCV.
- Confirmarea faptului că medicul a discutat riscurile de apariție a LMP și riscul de apariție a SIRI dacă tratamentul este întrerupt ca urmare a suspiciunii de apariție a LMP și confirmarea faptului că pacientul înțelege riscurile de apariție a LMP și că a primit o copie a formularului și un card de avertizare al pacientului.
- Detaliile pacientului și numele medicului care a prescris medicamentul.

Formularul de continuare a tratamentului trebuie să conțină elemente ale formularului de inițiere a tratamentului și, în plus, informația conform căreia riscurile de apariție a LMP cresc odată cu durata tratamentului și faptul că tratamentul cu durata mai mare de 24 de luni comportă riscuri suplimentare.

Formular de întrerupere a tratamentului

- Informarea pacientului cu privire la raportarea de cazuri de LMP pe parcursul unui interval de până la 6 luni după întreruperea tratamentului cu Tyruko și, prin urmare, cu privire la păstrarea cardului de avertizare al pacientului după întreruperea tratamentului.
- Notificare referitoare la simptomele LMP și când este justificată examinarea IRM.
- Raportarea reacțiilor adverse.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tyruko 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
natalizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 15 ml de concentrat conține natalizumab 300 mg (20 mg/ml). Atunci când este diluată, soluția perfuzabilă conține aproximativ 2,6 mg/ml de natalizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80 (E 433) și apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

concentrat pentru soluție perfuzabilă
300 mg/15 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare.
A nu se agita după diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1745/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Tyruko 300 mg concentrat steril
natalizumab

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare. A nu se agita.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

300 mg/15 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Informații suplimentare care trebuie să apară pe partea fixă a etichetei:
PC

Informații care trebuie să apară pe eticheta autocolantă:

Tyruko 300 mg
natalizumab
15 ml
PC
EXP
Lot

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tyruko 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă natalizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

În plus față de acest prospect veți primi un card de avertizare al pacientului. Acesta conține informații de siguranță importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de și în timpul tratamentului cu Tyruko.

- Păstrați acest prospect și cardul de avertizare al pacientului. S-ar putea să fie necesar să le recitiți. Păstrați prospectul și cardul de avertizare al pacientului la dumneavoastră pe durata tratamentului și timp de șase luni după ultima doză din acest medicament, deoarece reacțiile adverse pot să apară chiar și după ce ați oprit tratamentul.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tyruko și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tyruko
3. Cum se administrează Tyruko
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tyruko
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tyruko și pentru ce se utilizează

Tyruko este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple (SM). Acesta conține substanța activă natalizumab. Această substanță se numește anticorp monoclonal.

SM determină inflamație la nivelul creierului, care deteriorează celulele nervoase. Această inflamație are loc atunci când leucocitele pătrund în creier și măduva spinării. Acest medicament oprește leucocitele să ajungă în creier. Acest lucru reduce deteriorarea nervilor cauzată de SM.

Simptomele de scleroză multiplă

Simptomele SM variază de la pacient la pacient și vă puteți confrunta cu câteva dintre ele sau cu niciunul.

Acestea pot include: probleme de deplasare, amorțeală a feței, brațelor sau picioarelor; probleme de vedere; oboseală; senzații de dezechilibru sau leșin; probleme cu vezica urinară și colonul; dificultate în gândire și concentrare; depresie; durere acută sau cronică; probleme sexuale; rigiditate și spasme musculare. Atunci când simptomele izbucnesc brusc, aceasta se numește *recidivă* (cunoscută, de asemenea, ca exacerbare sau atac). Când apare o recidivă, puteți observa simptomele brusc, în câteva ore, sau progresând încet de-a lungul a câteva zile. Simptomele se vor îmbunătăți, de regulă, gradat (aceasta se numește remisie).

Cum poate ajuta Tyruko

În cadrul studiilor, acest medicament aproximativ a înjumătățit dezvoltarea invalidității cauzate de SM și a redus numărul atacurilor de SM cu aproape două treimi. În timp ce vă urmați tratamentul cu acest medicament, se poate să nu simțiți nicio îmbunătățire, dar acesta poate să lucreze totuși pentru a preveni ca SM să se agraveze.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tyruko

Înainte de a începe tratamentul cu acest medicament, este important ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să fi discutat despre beneficiile pe care ați putea să le așteptați din partea acestui tratament și despre riscurile asociate cu acesta.

Nu trebuie să vi se administreze Tyruko

- Dacă sunteți **alergic** la natalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă ați fost **diagnosticat(ă) cu LMP** (*leucoencefalopatie multifocală progresivă*). LMP este o infecție mai puțin frecventă a creierului.
- Dacă aveți o problemă gravă cu **sistemul dumneavoastră imunitar**. Această problemă poate fi cauzată de boală (precum infecția cu HIV) sau de un medicament pe care îl luați sau l-ați luat în trecut (vezi mai jos).
- Dacă luați **medicamente care vă afectează sistemul imunitar**, inclusiv alte medicamente utilizate pentru tratamentul SM. Aceste medicamente nu pot fi utilizate cu Tyruko.
- Dacă **aveți cancer** (cu excepția cazului în care este vorba despre un cancer de piele numit *carcinom bazocelular*).

Atenționări și precauții

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă Tyruko este tratamentul cel mai adecvat pentru dumneavoastră. Faceți acest lucru înainte de a începe să luați Tyruko și când vi se administrează Tyruko de peste doi ani.

Infecție posibilă a creierului (LMP)

Unele persoane cărora li se administrează acest medicament (mai puțin de 1 din 100 persoane) au suferit de o infecție mai puțin frecventă a creierului denumită LMP (*leucoencefalopatie multifocală progresivă*). LMP poate duce la invaliditate severă sau deces.

- Înainte de a începe tratamentul, **toți pacienții vor efectua analize de sânge** recomandate de medic în vederea depistării infecției cu virusul JC: virusul JC este un virus frecvent întâlnit care, în mod normal, nu vă îmbolnăvește. Totuși, LMP este asociată cu o înmulțire a virusului JC în creier. Motivul acestei înmulțiri în cazul anumitor pacienți tratați cu Tyruko nu este clar. Înainte de și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a verifica dacă aveți anticorpi împotriva virusului JC, care reprezintă un semn că ați fost infectat(ă) cu virusul JC.
- Medicul dumneavoastră vă va efectua **imagistică prin rezonanță magnetică (IRM)**, care va fi repetată în timpul tratamentului pentru a exclude LMP.
- **Simptomele LMP** pot fi asemănătoare cu cele ale recidivei SM (vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*). De asemenea, vă puteți îmbolnăvi de LMP timp de până la 6 luni după încetarea tratamentului cu Tyruko.

- **Anunțați medicul dumneavoastră cât mai curând posibil** dacă observați că SM se agravează, dacă observați orice simptome noi în timp ce urmați tratament cu Tyruko sau până la 6 luni ulterior.
- **Anunțați partenerul dumneavoastră sau persoanele care vă îngrijesc** despre aspectele care necesită o atenție specială (vezi și pct. 4, *Reacții adverse* posibile). Poate fi dificil să depistați unele simptome de unul(una) singur(ă), cum sunt modificări de dispoziție sau de comportament, confuzie, dificultăți de vorbire și de comunicare. Dacă resimțiți oricare dintre aceste simptome, **poate fi necesar să efectuați analize suplimentare**. Rămâneți atent(ă) la simptomele care pot apărea în intervalul de 6 luni după încetarea administrării Tyruko.
- Păstrați cardul de avertizare al pacientului care v-a fost furnizat de către medicul dumneavoastră. Pe card sunt menționate aceste informații. Arătați-l partenerului dumneavoastră sau persoanelor care vă îngrijesc.

Trei factori pot crește riscul dumneavoastră de LMP dacă vi se administrează Tyruko. Dacă prezentați trei sau mai mulți dintre acești factori de risc, riscul crește în continuare:

- **dacă aveți anticorpi ai virusului JC** în sânge. Aceștia indică prezența virusului în corpul dumneavoastră. Veți fi testat(ă) înainte de și în timpul tratamentului cu Tyruko.
- **dacă sunteți tratat(ă) cu Tyruko de mult timp**, mai ales dacă acest lucru se întâmplă de peste doi ani.
- **dacă ați luat un medicament numit *imunosupresor***, care reduce activitatea sistemului dumneavoastră imunitar.

O altă afecțiune, denumită NCG JCV (neuronopatia JCV a celulelor granulare), este produsă de asemenea de virusul JC și a apărut la unii pacienți cărora li s-a administrat Tyruko. Simptomele NCG JCV sunt similare cu cele ale LMP.

În cazul persoanelor cu risc mai mic de LMP, medicul dumneavoastră ar putea repeta analizele în mod regulat pentru a verifica dacă:

- încă nu aveți în sânge anticorpi împotriva virusului JC.
- ați luat tratament timp de mai mult de 2 ani, aveți în continuare un nivel scăzut al anticorpilor împotriva virusului JC în sânge.

Dacă o persoană se îmbolnăvește de LMP

LMP poate fi tratată și tratamentul cu Tyruko va fi oprit. Totuși, unele persoane prezintă o reacție în urma eliminării Tyruko din organism. Această reacție (cunoscută sub numele de SIRI sau sindrom inflamator de reconstituire imună) poate agrava starea dumneavoastră generală, incluzând înrăutățirea funcției cerebrale.

Acordați o atenție specială altor infecții

Și alte infecții, în afară de LMP, pot să fie grave și se pot datora virusurilor, bacteriilor sau altor cauze.

Anunțați un medic sau o asistentă imediat, dacă credeți că aveți o infecție (vezi și pct. 4, *Reacții adverse posibile*).

Modificări ale numărului de trombocite

Natalizumabul poate reduce numărul de trombocite, celulele din sânge care sunt responsabile de coagulare. Aceasta poate duce la o afecțiune numită trombocitopenie (vezi pct. 4), în care este posibil ca sângele dumneavoastră să nu se coaguleze suficient de rapid pentru a opri sângerările. Aceasta poate duce la apariția de vânătăi, precum și la alte probleme mai grave, cum este sângerarea excesivă.

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vânătăi care vă apar în mod inexplicabil, pete roșii sau vineții pe piele (numite peteșii), sângerări rezultate în urma tăieturilor pielii care nu se opresc sau care curg în mod lent și constant, sângerări prelungite din gingii sau din nas, sânge prezent în urină sau scaune sau sângerare la nivelul albului ochilor.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Tyruko împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- **Nu trebuie** să vi se administreze acest medicament dacă sunteți tratat în prezent cu medicamente care vă afectează **sistemul imunitar**, inclusiv cu alte medicamente pentru tratamentul SM.
- Este posibil să nu puteți utiliza acest medicament dacă ați fost tratat **anterior** cu orice medicamente care vă afectează sistemul imunitar.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă**, cu excepția cazului în care ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră. Asigurați-vă că l-ați informat imediat pe medicul dumneavoastră dacă rămâneți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- **Nu alăptați în timp ce utilizați Tyruko.** Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă veți opri alăptarea sau utilizarea medicamentului.

Riscul pentru copil și beneficiul pentru mamă vor fi avute în vedere de medicul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Amețelile reprezintă o reacție adversă foarte frecventă. Dacă sunteți afectat(ă), nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

Tyruko conține sodiu

Fiecare flacon cu acest medicament conține 2,3 mmol (sau 52 mg) sodiu. După diluare pentru utilizare, acest medicament conține 17,7 mmol (sau 406 mg) sodiu per doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Tyruko conține polisorbați

Acest medicament conține 3,0 mg de polisorbat 80 (E 433) per fiecare flacon echivalent cu 3,0 mg/15 ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum se administrează Tyruko

Perfuzia i.v. cu Tyruko vă va fi administrată de către un medic cu experiență în tratarea SM. Medicul dumneavoastră vă poate trece direct de la un alt medicament pentru SM la Tyruko dacă nu există probleme cauzate de tratamentul anterior.

- Medicul dumneavoastră va solicita **analize de sânge** pentru a depista prezența anticorpilor antivirusul JC și a altor probleme posibile.

- Medicul dumneavoastră vă va efectua o **scanare IRM**, care va fi repetată în timpul tratamentului.
- **Pentru a efectua trecerea de la unele medicamente pentru SM**, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să așteptați o anumită perioadă de timp pentru a vă asigura că mare parte din medicamentul anterior a fost eliminat din corpul dumneavoastră.
- Pentru adulți, doza recomandată este de 300 mg administrată o dată la 4 săptămâni.
- Tyruko trebuie diluat înainte de a vă fi administrat. Este administrat prin injecție lentă într-o venă (prin perfuzare intravenoasă), de obicei în braț. Acest lucru durează aproximativ o oră.
- Informațiile pentru specialiștii din domeniul medical sau sanitar, legate de modul de preparare și administrare a medicamentului, sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect.

Dacă încetați să utilizați Tyruko

Administrarea regulată a medicamentului Tyruko este importantă, în special în primele luni de tratament. Este important să continuați medicația atât timp cât dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că aceasta vă ajută. Pacienții cărora li s-au administrat una sau două doze de Tyruko și au avut apoi o întrerupere de tratament de cel puțin trei luni au fost mai predispuși la reacții alergice atunci când au reînceput tratamentul.

Verificarea prezenței reacțiilor alergice

Câțiva pacienți au dezvoltat o reacție alergică la acest medicament. Medicul dumneavoastră vă poate verifica prezența reacțiilor alergice în timpul administrării perfuziei și timp de 1 oră ulterior. Vezi și pct. 4, *Reacții adverse posibile*.

Dacă uitați să mergeți la medic pentru a vi se administra doza de Tyruko

Dacă uitați să mergeți la medic pentru a vi se administra doza obișnuită de Tyruko, conveniți cu medicul dumneavoastră să v-o administreze cât mai curând posibil. Apoi, puteți continua administrarea dozei de Tyruko la interval de 4 săptămâni.

Va avea Tyruko întotdeauna efecte benefice?

La unii pacienți care utilizează Tyruko, sistemul natural de apărare al organismului poate împiedica medicamentul să aibă efecte benefice în timp, deoarece organismul sintetizează anticorpi împotriva medicamentului. Medicul dumneavoastră poate decide dacă acest medicament nu are efecte benefice pentru dumneavoastră efectuând analize de sânge și va opri tratamentul, dacă este necesar.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la Tyruko, adresați-vă medicului dumneavoastră. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare din următoarele situații.

Semne ale unei infecții grave a creierului

- Schimbări de personalitate și comportament, precum confuzie, delir sau pierderea cunoștinței
- Crize (accese)
- Dureri de cap
- Greață/vărsături

- Rigiditatea gâtului
- Sensibilitate extremă la lumină strălucitoare
- Febră
- Erupții trecătoare (oriunde pe corp)

Aceste simptome pot să fie cauzate de o infecție a creierului (*encefalită sau LMP*) sau a membranei sale (*meningită*).

Semne ale altor infecții grave

- Febră inexplicabilă
- Diaree gravă
- Respirație sacadată
- Amețeală prelungită
- Dureri de cap
- Scădere în greutate
- Lipsă de vigoare
- Afectare a vederii
- Durere sau înroșire la nivelul ochiului (ochilor)

Semne ale unei reacții alergice

- Erupție pe piele cu senzație de mâncărime (*urticarie*)
- Umflare a feței, buzelor sau a limbii
- Dificultăți de respirație
- Durere sau disconfort la nivelul pieptului
- Creștere sau scădere a tensiunii arteriale (medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va observa acest lucru, dacă vă monitorizează tensiunea arterială)

Aceste semne apar, cel mai probabil, în timpul sau la scurt timp după perfuzie.

Semne ale unei posibile probleme hepatice

- Îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- Culoare neobișnuit de închisă a urinei.
- Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice

Discutați cu un medic sau o asistentă imediat, dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus sau dacă credeți că aveți o infecție. **Arătați cardul dumneavoastră de avertizare al pacientului** și acest prospect oricărui medic sau oricărei asistente care vă tratează, nu numai neurologului dumneavoastră.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot să afecteze mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții ale tractului urinar
- Inflamare a gâtului sau nas care curge sau este înfundat
- Dureri de cap
- Amețeală
- Senzație de rău de la stomac (*greață*)
- Durere a încheieturilor
- Oboseală
- Amețeală, senzație de rău de la stomac (*greață*), mâncărimi și frisoane în timpul perfuziei sau la scurt timp după aceasta.

Frecvente (pot să afecteze până la 1 din 10 persoane)

- Anemie (scăderea numărului de celule roșii din sânge, ceea ce poate face ca tenul dumneavoastră să fie palid și vă poate face să resimțiți o respirație îngreunată și o lipsă de energie)
- Alergie (*hipersensibilitate*)
- Frisoane
- Erupecie pe piele cu senzație de mâncărime (*urticarie*)
- Stare de rău (*vărsături*)
- Febră
- Dificultăți respiratorii (*dispnee*)
- Înroșirea feței sau a corpului (*hiperemie*)
- Infecții herpetice
- Disconfort la locul unde v-a fost administrată perfuzia. Este posibil să prezentați echimoze, înroșire, durere, mâncărime sau umflare.

Mai puțin frecvente (pot să afecteze până la 1 din 100 persoane)

- Alergie severă (*reacție anafilactică*)
- Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
- Tulburare inflamatorie apărută după întreruperea administrării medicamentului
- Umflarea feței
- Creșterea numărului de leucocite (*eozinofilie*)
- Reducere a numărului de trombocite
- Apariția cu ușurință a vânătăilor (purpură)

Rare (pot să afecteze până la 1 din 1 000 persoane)

- Infecție herpetică la nivelul ochilor
- Anemie severă (scăderea numărului de celule roșii din sânge, ceea ce poate face ca tenul dumneavoastră să fie palid și vă poate face să resimțiți o respirație îngreunată și o lipsă de energie)
- Umflături grave sub piele
- Concentrații ridicate ale bilirubinei în sânge (*hiperbilirubinemie*), care pot cauza simptome precum îngălbenirea albului ochilor sau a pielii, febră și oboseală

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infecții neobișnuite (așa numite „*Infecții produse de microbi condiționat patogeni*”)
- Leziuni hepatice

Vorbiți cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil dacă credeți că aveți o infecție.

Veți găsi, de asemenea, aceste informații în Cardul de avertizare al pacientului care v-a fost furnizat de către medicul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tyruko

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacon nedeschis:

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Soluție diluată:

După diluare se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată trebuie păstrată la 2 °C-8 °C și perfuzată în 24 ore de la diluare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule în lichid și/sau lichidul din flacon este decolorat.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține Tyruko**

Substanța activă este natalizumab. Fiecare flacon de 15 ml de concentrat conține natalizumab 300 mg (20 mg/ml). Când este diluată, soluția perfuzabilă conține natalizumab aproximativ 2,6 mg per ml.

Celelalte componente sunt:

Clorură de sodiu (vezi pct. 2 „Tyruko conține sodiu”)

Histidină

Monoclorhidrat de histidină

Polisorbat 80 (E 433) (vezi pct. 2 „Tyruko conține polisorbați”)

Apă pentru preparate injectabile

Cum arată Tyruko și conținutul ambalajului

Tyruko este un lichid incolor, limpede până la ușor opalescentă (concentrat steril).

Fiecare cutie conține un flacon din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Latvija

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

България

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

Lietuva

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

Česká republika

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Magyarország

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

1. Verificați ca flaconul de Tyruko să nu conțină particule înainte de diluare și administrare. Dacă se observă particule sau lichidul din flacon nu este incolor, limpede sau ușor opalescent, flaconul nu trebuie utilizat.
2. Utilizați o tehnică aseptică la prepararea medicamentului. Îndepărtați capacul demontabil, fără filet, de pe flacon. Introduceți un ac de seringă în flacon prin centrul dopului de cauciuc și scoateți 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

3. Adăugați cei 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă la 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Răsturnați ușor recipientul care conține soluția pentru ca medicamentul să fie amestecat complet. A nu se agita.
4. Tyruko nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluanți.
5. Inspectați vizual medicamentul diluat pentru a vă asigura că nu conține particule sau nu este decolorat înainte de administrare. Nu utilizați medicamentul dacă se observă modificări de culoare sau particule străine.
6. Medicamentul diluat trebuie folosit cât mai curând posibil și în maximum 24 ore de la diluare. Dacă medicamentul diluat este păstrat la 2 °C–8 °C (a nu se congela), permiteți soluției să ajungă la temperatura camerei înainte de perfuzare.
7. Soluția diluată trebuie administrată prin perfuzare intravenoasă în decursul unei ore, la o viteză de aproximativ 2 ml pe minut.
8. După ce perfuzarea este completă, spălați linia intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.
9. Fiecare flacon este de unică folosință.
10. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.
11. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.