

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tyruko 300 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentrátu obsahuje 20 mg natalizumabu.

Po zriedení (pozri časť 6.6) infúzny roztok obsahuje približne 2,6 mg na ml natalizumabu.

Natalizumab je rekombinantná humanizovaná protilátka proti α 4-integrínu, produkovaná v bunkovej línii vaječníkov čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*; CHO) technológiou rekombinácie DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,3 mmol (alebo 52 mg) sodíka (pre ďalšie informácie pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát)

Bezfarebný, číry až mierne opaleskujúci roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tyruko je indikovaný ako monoterapia modifikujúca ochorenie u dospelých s vysokoaktívnou relapsujúcou remituujúcou roztrúsenou sklerózou (RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis) u nasledovných skupín pacientov:

- pacienti s vysoko aktívnym ochorením napriek úplnej a adekvátnej liečbe najmenej jednou terapiou modifikujúcou ochorenie (DMT – *disease modifying therapy*) (výnimky a informácie o vymývaní obdobia pozri v častiach 4.4 a 5.1)
- alebo
- pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou ťažkou RRMS definovanou 2 alebo viacerými relapsmi spôsobujúcimi funkčné zneschopnenie počas jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolíniom sa zväčšujúcimi léziami na zobrazení magnetickou rezonanciou (MR) mozgu alebo signifikantným nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcim posledným výsledkom MR.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť začatá a nepretržite vedená špecializovanými lekármi so skúsenosťami v oblasti diagnostiky a liečby neurologických stavov v centrách s okamžitým prístupom k MR.

Pacientom liečeným týmto liekom musí byť vydaná karta pre pacienta a musia byť informovaní o rizikách lieku (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa). Po 2 rokoch liečby musia byť pacienti znovu informovaní o rizikách tohto lieku, predovšetkým o zvýšenom riziku progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML), a spolu so svojimi opatrovateľmi musia byť poučení o prvých prejavoch a príznakoch PML.

K dispozícii musia byť prostriedky na zvládnutie reakcií precitlivosti a prístup k MR.

Niektorí pacienti mohli používať imunosupresívne lieky (napr. mitoxantron, cyklofosamid, azatioprin). Tieto lieky majú potenciál spôsobovať dlhodobú imunosupresiu, dokonca aj po ukončení podávania. Preto musí lekár pred začiatkom liečby potvrdiť, že títo pacienti nie sú imunokompromitovaní (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Tyruko 300 mg sa podáva raz za 4 týždne formou intravenózneho infúzie.

Pokračovanie v liečbe sa musí dôkladne zvážiť u pacientov, u ktorých sa po 6 mesiacoch nepreukáže prínos tejto liečby.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti natalizumabu po 2 rokoch boli získané z kontrolovaných dvojito zaslepených štúdií. Po 2 rokoch sa má zvážiť pokračovanie v liečbe až po opätovnom posúdení jej potenciálneho prínosu a rizika. Pacienti majú byť znovu informovaní o rizikových faktoroch vzniku PML, akými sú trvanie liečby, užívanie imunosupresív pred podávaním lieku a prítomnosť protilátok proti vírusu Johna Cunninghama (JCV) (pozri časť 4.4).

Opakované podávanie

Účinnosť opakovaného podávania nebola stanovená (údaje o bezpečnosti pozri časť 4.4).

Špeciálne populácie

Staršie osoby

Tento liek sa neodporúča používať u pacientov nad 65 rokov vzhľadom na nedostatok údajov v tejto populácii.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Štúdie skúmajúce vplyv poruchy funkcie obličiek alebo pečene neboli vykonané.

Mechanizmus eliminácie a výsledky z populačnej farmakokinetiky naznačujú, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nemusí byť potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť natalizumabu u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje popísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Tento liek je na intravenózne použitie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním (pozri časť 6.6).

Po rozriedení (pozri časť 6.6) sa má infúzia podávať približne 1 hodinu a pacienti majú byť počas infúzie a 1 hodinu po jej ukončení sledovaní pre prejavy a príznaky reakcií z precitlivenosti.

Po podaní prvých 12 intravenózných dávok majú byť pacienti aj naďalej počas infúzie sledovaní. Ak sa u pacientov nevyskytli žiadne reakcie na infúziu, čas sledovania po podaní dávky sa môže skrátiť alebo sledovanie sa môže podľa klinického posúdenia vypustiť.

U pacientov, ktorí znova začínajú liečbu natalizumabom po prestávke v liečbe ≥ 6 mesiacov, je potrebné počas prvých 12 intravenózných infúzií po opakovanom začatí liečby sledovať počas infúzie a 1 hodinu po skončení infúzie prejavy a príznaky reakcií z precitlivenosti.

Tyruko 300 mg infúzny koncentrát sa nesmie podať ako bolusová injekcia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

Pacienti so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií vrátane imunokompromitovaných pacientov (pacienti na imunosupresívnej liečbe alebo pacienti imunokompromitovaní predchádzajúcou liečbou, pozri časti 4.4 a 4.8).

Kombinácia s inými DMT.

Známe aktívne malignity, okrem pacientov s bazocelulárnym karcinómom kože.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Používanie natalizumabu bolo spojené so zvýšeným rizikom PML, oportúnnou infekciou spôsobenou JC vírusom, ktorá môže byť fatálna alebo môže spôsobiť ťažké postihnutie. Vzhľadom na zvýšené riziko vzniku PML majú špecializovaný lekár a pacient individuálne zvážiť prínosy a riziká liečby. Pacienti musia byť počas celej liečby monitorovaní v pravidelných intervaloch a spolu s ich opatrovateľmi majú byť poučení o prvých prejavoch a príznakoch PML. JC vírus spôsobuje tiež JCV neuropatiu granulárnych buniek (GCN), ktorá bola hlásená u pacientov liečených natalizumabom. Príznaky JCV GCN sú podobné príznakom PML (t. j. cerebelárny syndróm).

Nasledujúce rizikové faktory súvisia so zvýšeným rizikom PML:

- Prítomnosť protilátok proti JCV.
- Trvanie liečby, zvlášť dlhšie ako 2 roky. Po 2 rokoch majú byť všetci pacienti znova informovaní o riziku PML súvisiacom s liekom.
- Liečba imunosupresívami pred používaním lieku.

Pacienti pozitívni na protilátky proti JCV majú vyššie riziko vzniku PML v porovnaní s pacientmi s negatívnym testom na protilátky proti JCV. U pacientov, ktorí majú všetky tri rizikové faktory pre vznik PML (t. j. majú pozitívne protilátky proti JCV a liečia sa natalizumabom dlhšie ako 2 roky a predtým boli liečení imunosupresívami) je riziko vzniku PML významne vyššie.

U pacientov pozitívnych na protilátky proti JCV, liečených natalizumabom, ktorí v minulosti neužívali imunosupresíva, súvisí úroveň protilátkovej odpovede (indexu) proti JCV s úrovňou rizika vzniku PML.

U pacientov pozitívnych na protilátky proti JCV predĺžený interval dávkovania (EID, extended interval dosing) natalizumabu (priemerný interval dávkovania je približne 6 týždňov) naznačuje súvislosť s nižším rizikom PML v porovnaní so schváleným dávkovaním. Ak sa používa predĺžený interval dávkovania, je potrebná opatrnosť, pretože účinnosť predĺženého intervalu dávkovania nebola stanovená, a v súčasnosti nie je známy súvisiaci pomer prínosu a rizika (pozri časť 5.1, *Intravenózne podávanie každých 6 týždňov (Q6W)*). Ďalšie informácie nájdete v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

Pacienti, ktorí sa považujú za vysokorizikových, majú v liečbe týmto liekom pokračovať len v prípade, že jej prínos prevažuje nad rizikami. Odhad rizika PML v jednotlivých podskupinách pacientov je uvedený v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

Vyšetrenie na protilátky proti JCV

Vyšetrenie na protilátky proti JCV poskytuje podporné informácie pre stratifikáciu rizika liečby týmto liekom. Odporúča sa vyšetrenie na protilátky proti JCV v sére pred začatím liečby, ako aj u pacientov liečených týmto liekom, u ktorých je stav protilátok neznámy. Riziko PML je prítomné aj u pacientov s negatívnym výsledkom testu na protilátky proti JCV, čo sa dá zdôvodniť novou infekciou JCV, výkyvmi v stave protilátok alebo falošne negatívnym výsledkom testu. U pacientov negatívnych na protilátky proti JCV sa odporúča opätovné testovanie každých 6 mesiacov. Každých 6 mesiacov sa odporúča opätovné testovanie pacientov s nízkym indexom, ktorí v minulosti neužívali imunosupresíva po tom, ako trvanie ich liečby dosiahne 2 roky.

Vyšetrenie na protilátky proti JCV (ELISA) sa nesmie použiť na diagnostiku PML. Použitie plazmaferézy/výmeny plazmy (plasma exchange, PLEX) alebo intravenózneho imunoglobulínu (IVIg) môže ovplyvniť výsledok interpretácie testu na protilátky proti JCV v sére. Pacienti nemajú byť testovaní na protilátky proti JCV do 2 týždňov od PLEX, pretože protilátky boli zo séra odstránené, ani do 6 mesiacov od IVIg (t. j. 6 mesiacov = 5 x počas imunoglobulínov).

Vyšetrenie na protilátky proti JCV v sére sa má vykonať pomocou IVD zdravotníckej pomôcky s označením CE s príslušným stanoveným účelom. Ak IVD zdravotnícka pomôcka s označením CE nie je k dispozícii, vyšetrenie na protilátky proti JCV v sére sa má vykonať pomocou alternatívneho validovaného vyšetrenia.

Ďalšie informácie o vyšetrení na protilátky proti JCV sú uvedené v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

MR skríning na PML

Pred začatím liečby týmto liekom má byť k dispozícii výsledok MR vyšetrenia (zvyčajne nie starší ako 3 mesiace) ako referencia, ktoré sa má zopakovať aspoň raz ročne. U pacientov s vyšším rizikom PML treba zvážiť častejšie MR vyšetrenia (napr. každé 3 až 6 mesiacov) s použitím skráteného protokolu. To zahŕňa:

- pacientov, ktorí majú všetky tri rizikové faktory pre PML (t. j. sú pozitívni na protilátky proti JCV a boli liečení týmto liekom dlhšie ako 2 roky a v minulosti dostávali imunosupresívnu liečbu),
- alebo
- pacientov s vysokým indexom protilátok proti JCV, ktorí používali tento liek dlhšie ako 2 roky a v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu.

Zo súčasných dôkazov vyplýva, že riziko vzniku PML je nízke pri nízkych hodnotách indexu a podstatne sa zvyšuje pri vysokých hodnotách indexu u pacientov, ktorí boli liečení natalizumabom dlhšie ako 2 roky. Prahové hodnoty indexu pre riziko vzniku PML závisia od konkrétneho použitého testu na protilátky proti JCV (ďalšie informácie sú uvedené v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe).

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti natalizumabu pri prevedení pacientov z DMT s imunosupresívnym účinkom. Nie je známe, či je u pacientov prevedených z týchto terapií na tento liek zvýšené riziko PML, preto majú byť títo pacienti monitorovaní častejšie (t. j. podobne ako pacienti prevedení z imunosupresív na natalizumab).

PML sa má zväziť ako diferenciálna diagnóza u každého pacienta s SM používajúceho liek Tyruko, ktorý má neurologické symptómy a/alebo nové lézie v mozgu na MR. Boli hlásené prípady asymptomatickej PML na základe MR a pozitívneho testu JCV – DNA v cerebrospinálnom moku.

Je potrebné, aby si lekári preštudovali ďalšie informácie o zvládaní rizika PML u pacientov liečených natalizumabom, ktoré sú uvedené v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

V prípade podozrenia na PML alebo JCV GCN musí byť ďalšie podávanie prerušené, kým sa nevytlúči PML.

Lekár má posúdiť, či príznaky u daného pacienta naznačujú neurologickú poruchu, a ak áno, tak má určiť, či sú tieto príznaky typické pre SM, alebo naznačujú PML alebo JCV GCN. Ak existujú akékoľvek pochybnosti, majú sa zväziť ďalšie vyšetrenia vrátane MR vyšetrenia, najlepšie s kontrastnou látkou (na porovnanie s výsledkom vstupného MR vyšetrenia pred začatím liečby), vyšetrenie cerebrospinálneho moku na prítomnosť JCV – DNA a opakované neurologické vyšetrenia, ako sa uvádza v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe (pozri Odborné poradenstvo). Keď lekár vylúči PML a/alebo JCV GCN (v prípade potreby aj opakovaním klinických, zobrazovacích a/alebo laboratórných vyšetrení, ak podozrenie lekára stále trvá), podávanie sa môže obnoviť.

Lekár má venovať zvláštnu pozornosť príznakom naznačujúcim PML alebo JCV GCN, ktoré si pacient nemusí všimnúť (napr. kognitívne, psychiatrické príznaky alebo cerebelárny syndróm). Pacienti majú byť poučení, aby informovali o svojej liečbe aj svojho partnera alebo opatrovateľov, keďže môžu spozorovať príznaky, ktorých si pacient nie je vedomý.

PML bola hlásená po vysadení natalizumabu u pacientov, ktorí v čase ukončenia liečby nemali nálezy naznačujúce PML. Pacienti a lekári majú ešte približne ďalších 6 mesiacov po vysadení Tyruka pokračovať v rovnakom protokole monitorovania a naďalej pozorne sledovať prípadný výskyt akýchkoľvek nových prejavov a príznakov, ktoré môžu naznačovať PML.

Ak sa u pacienta vyvinie PML, podávanie natalizumabu musí byť natrvalo ukončené.

Po úprave imunitného systému bolo u imunokompromitovaných pacientov s PML pozorované zlepšenie stavu.

Podľa retrospektívnej analýzy u pacientov liečených natalizumabom od jeho schválenia nebol pozorovaný žiadny rozdiel v 2-ročnom prežívaní po diagnostikovaní PML medzi pacientmi, ktorí podstúpili PLEX, a tými, ktorí ju nepodstúpili. Ďalšie možnosti týkajúce sa zvládania PML nájdete v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

PML a IRIS (imunoreštitučný zápalový syndróm)

K IRIS-u dochádza takmer u všetkých pacientov s PML liečených natalizumabom po ukončení liečby alebo odstránení lieku. IRIS je považovaný za dôsledok obnovenia imunitnej funkcie u pacientov s PML, čo môže viesť k závažným neurologickým komplikáciám a môže byť fatálne. Vývoj IRIS-u má byť monitorovaný a má sa začať vhodná liečba súvisiaceho zápalu v priebehu zotavovania sa z PML (ďalšie informácie pozri v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe).

Infekcie vrátane iných oportúnnych infekcií

Pri používaní natalizumabu boli hlásené ďalšie oportúnne infekcie, hlavne u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli imunokompromitovaní alebo u ktorých bola prítomná závažná komorbidita, zvýšené riziko ďalších oportúnnych infekcií pri používaní lieku u pacientov bez týchto komorbidít však v súčasnosti nemožno vylúčiť. Oportúnne infekcie boli pozorované aj u pacientov s SM liečených natalizumabom v monoterapii (pozri časť 4.8).

Táto liečba zvyšuje riziko vzniku encefalitídy a meningitídy spôsobených vírusmi herpes simplex a varicella-zoster. Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ktorým bola podávaná liečba (pozri časť 4.8). V prípade výskytu herpetickej encefalitídy alebo meningitídy má byť liek vysadený a má byť podaná vhodná liečba herpetickej encefalitídy alebo meningitídy.

Akútna retinálna nekróza (ARN) je zriedkavá fulminantná vírusová infekcia sietnice zapríčinená čel'ad'ou herpetických vírusov (napr. varicella zoster). ARN bola pozorovaná u pacientov, ktorí dostávali natalizumab, a môže viesť k strate zraku. Pacienti s očnými symptómami, ako sú znížená ostrosť videnia, začervenanie a bolesť oka, majú byť odoslaní na skrining sietnice na ARN. Ak je klinicky diagnostikovaná ARN, má sa u týchto pacientov zvážiť ukončenie liečby týmto liekom.

Predpisujúci lekári si majú byť vedomí možnosti, že počas liečby sa môžu vyskytnúť ďalšie oportúnne infekcie, ktoré majú byť zahrnuté do diferenciálnej diagnostiky infekcií vyskytujúcich sa u pacientov liečených natalizumabom. V prípade podozrenia na oportúnnu infekciu má byť podávanie prerušené, kým sa ďalšími vyšetreniami tieto infekcie nevyhlúčia.

Ak sa u pacienta liečeného týmto liekom vyvinie oportúnna infekcia, podávanie lieku musí byť natrvalo ukončené.

Odborné poradenstvo

Každý lekár, ktorý má v úmysle predpísať tento liek, sa musí dôkladne oboznámiť s Informáciami pre lekárov a pokynmi na zvládanie choroby.

Lekári musia s pacientmi prediskutovať, aký je prínos a aké sú riziká liečby natalizumabom, a poskytnúť im kartu pre pacienta. Pacienti majú byť poučení o tom, že ak sa u nich vyskytne akákoľvek infekcia, majú svojmu lekárovi oznámiť, že sú liečení týmto liekom.

Lekári majú pacientov informovať o dôležitosti neprerušenia dávkovania, najmä v prvých mesiacoch liečby (pozri Precitlivosť).

Precitlivosť

S podávaním natalizumabu je spojený výskyt reakcií precitlivosti vrátane závažných systémových reakcií (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa zvyčajne vyskytli počas podávania infúzie alebo do 1 hodiny po jej ukončení. Riziko vzniku precitlivosti bolo najvyššie počas podávania prvých infúzií a u pacientov opakovane vystavených liečbe po úvodnej krátkej expozícii (po 1 alebo 2 infúziách) a dlhšom období (3 mesiace a viac) bez liečby. Riziko vzniku reakcií precitlivosti sa však musí zvážiť pri každej podávanej infúzii.

Pacienti majú byť sledovaní počas podávania infúzie a ešte 1 hodinu po jej ukončení (pozri časť 4.8). K dispozícii majú byť prostriedky na zvládanie reakcií precitlivosti.

Pri prvých príznakoch alebo prejavoch precitlivosti sa má podávanie tohto lieku prerušiť a má sa začať s vhodnou liečbou.

Pacientom, u ktorých sa objavila reakcia precitlivenosti, musí byť liečba natalizumabom natrvalo ukončená.

Súbežná liečba imunosupresívami

Bezpečnosť a účinnosť natalizumabu v kombinácii s inou imunosupresívnou a cytostatickou liečbou neboli stanovené. Súbežné používanie týchto látok s týmto liekom môže zvýšiť riziko infekcií vrátane oportúnnych infekcií a je kontraindikované (pozri časť 4.3).

V klinických štúdiách s SM 3. fázy s intravenóznou infúziou natalizumabu nebola súbežná liečba relapsov krátkodobým podávaním kortikosteroidov spojená so zvýšeným výskytom infekcií. Krátkodobé podávanie kortikosteroidov možno použiť v kombinácii s týmto liekom.

Predchádzajúca imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba

Pacienti s anamnézou užívania imunosupresívnych liekov sú vystavení zvýšenému riziku PML. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku pri prevedení pacientov z DMT s imunosupresívnym účinkom. Nie je známe, či je u pacientov prevedených z týchto terapií na tento liek zvýšené riziko PML, preto majú byť títo pacienti monitorovaní častejšie (podobne ako pacienti prevedení z imunosupresív na tento liek, pozri časť MR skríning na PML).

U pacientov s predchádzajúcou imunosupresívnou liečbou sa má postupovať opatrne a je potrebné ponechať dostatočný čas na obnovenie funkcie imunitného systému. Lekári musia zhodnotiť každý prípad jednotlivo a zistiť, či sú prítomné známky imunokompromitovanosti ešte pred začatím liečby (pozri časť 4.3).

Pri prevádzaní pacientov z inej DMT na tento liek sa musí zvážiť polčas eliminácie a spôsob účinku inej terapie s cieľom predísť prídavnému imunitnému účinku a zároveň minimalizovať riziko reaktívacie choroby. Pred začatím liečby sa odporúča stanoviť kompletný krvný obraz (vrátane lymfocytov), aby bolo isté, že odznel imunitný účinok predchádzajúcej liečby (t. j. cytopénia).

Pacienti môžu prejsť priamo z interferónu beta alebo glatirameracetátu na natalizumab za predpokladu, že nie sú prítomné žiadne prejavy relevantných abnormalít súvisiacich s liečbou, napr. neutropénie a lymfopénie.

Pri prevádzaní z dimetylfumarátu má byť dostatočne dlhé vymývacie obdobie, aby sa pred začatím liečby upravil počet lymfocytov.

Po ukončení liečby fingolimodom sa počet lymfocytov postupne vracia k normálnym hodnotám do 1 až 2 mesiacov po zastavení liečby. Pred začatím liečby má byť vymývacie obdobie dostatočne dlhé, aby sa upravil počet lymfocytov.

Teriflunomid je z plazmy eliminovaný pomaly. Bez procedúry urýchľujúcej elimináciu môže klírens teriflunomidu z plazmy trvať od niekoľkých mesiacov až do 2 rokov. Odporúča sa procedúra urýchľujúca elimináciu tak, ako je definovaná v súhrne charakteristických vlastností lieku teriflunomidu, alebo, alternatívne, vymývacie obdobie nemá byť kratšie ako 3,5 mesiaca. Pri prevádzaní z teriflunomidu na tento liek sa odporúča opatrnosť pre možné súbežné imunitné účinky.

Alemtuzumab má významne predĺžené imunosupresívne účinky. Keďže skutočný čas trvania týchto účinkov nie je známy, začatie liečby týmto liekom po alemtuzumabe sa neodporúča, ak prínos jednoznačne neprevyšuje nad rizikami u konkrétneho pacienta.

Imunogenita

Exacerbácie choroby alebo prípady súvisiace s infúznym podaním môžu naznačovať vývoj protilátok proti natalizumabu. V týchto prípadoch sa má vyhodnotiť prítomnosť protilátok, a ak zostanú pozitívne v potvrdzujúcom teste vykonanom najmenej po 6 týždňoch, liečba má byť ukončená, pretože

pretrvávajúce protilátky súvisia so značným poklesom účinnosti natalizumabu a so zvýšeným výskytom reakcií precitlivenosti (pozri časť 4.8).

Keďže u pacientov, ktorí boli pôvodne krátkodobo vystavení natalizumabu a potom boli dlhšie obdobie bez liečby, je zvýšené riziko vzniku protilátok proti natalizumabu a/alebo precitlivenosti pri obnovení liečby, má byť u nich vyhodnotená prítomnosť protilátok. Ak sú protilátky pozitívne aj v potvrdzujúcom teste vykonanom najmenej po 6 týždňoch, v liečbe natalizumabom sa u takéhoto pacienta nemá ďalej pokračovať (pozri časť 5.1).

Prípady poruchy funkcie pečene

Po uvedení na trh boli hlásené závažné spontánne nežiaduce reakcie súvisiace s poškodením pečene (pozri časť 4.8). Poškodenie pečene sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, dokonca aj po prvej dávke. V niektorých prípadoch sa reakcia opakovala po opätovnom začatí liečby. U niektorých pacientov s anamnézou abnormálnych pečeňových testov sa vyskytlo zhoršenie pečeňových testov aj počas liečby. U pacientov sa má náležite monitorovať funkcia pečene a majú byť poučení, aby kontaktovali lekára v prípade výskytu prejavov a príznakov naznačujúcich poškodenie pečene, akými sú žltáčka alebo vracanie. V prípade závažného poškodenia pečene má byť tento liek vysadený.

Trombocytopenia

Pri používaní natalizumabu bola hlásená trombocytopenia vrátane imunitnej trombocytopenickej purpury (ITP). Oneskorená diagnostika a liečba trombocytopenie môžu spôsobiť závažné a život ohrozujúce komplikácie. Pacientov treba poučiť, aby svojmu lekárovi okamžite hlásili akékoľvek prejavy nezvyčajného alebo dlhotrvajúceho krvácania, petechií alebo spontánnu tvorbu modrín. Ak sa zistí trombocytopenia, je nutné zvážiť ukončenie liečby natalizumabom.

Zastavenie liečby

Ak sa rozhodne o zastavení liečby natalizumabom, lekár si musí byť vedomý, že natalizumab ostáva v krvi a má farmakodynamické účinky (napr. zvýšenie lymfocytov) ešte približne 12 týždňov po podaní poslednej dávky. Začatie inej liečby počas tohto obdobia bude znamenať súbežné vystavenie natalizumabu. V prípade liekov ako interferón a glatirameracetát nebola súbežná expozícia s takýmto trvaním v klinických štúdiách spojená s bezpečnostným rizikom. U pacientov s SM nie sú k dispozícii údaje o súbežnom vystavení imunosupresívnym liekom. Použitie týchto liekov krátko po prerušení podávania natalizumabu môže mať za následok prídavný imunosupresívny účinok. Táto skutočnosť sa má individuálne dôkladne zvážiť, pričom môže byť vhodné dodržať vymývacia fáza pre odstránenie natalizumabu. Krátkodobé používanie steroidov na liečbu relapsov nebolo v klinických štúdiách spojené so zvýšeným výskytom infekcií.

Obsah sodíka

Pred zriadením tento liek obsahuje 52 mg sodíka v 1 injekčnej liekovke lieku, čo zodpovedá 2,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Natalizumab je kontraindikovaný v kombinácii s inými DMT (pozri časť 4.3).

Imunizácia

V randomizovanej otvorenej štúdií na 60 pacientoch s relapsujúcou SM sa neprejavil významný rozdiel v humorálnej imunologickej reakcii na pamäťový antigén (tetanický toxoid), iba o niečo pomalšia a zredukovaná humorálna imunologická reakcia na neoantigén (KLH – keyhole limpet hemocyanin) bola pozorovaná u pacientov, ktorí boli liečení natalizumabom počas 6 mesiacov, v porovnaní s neliečenou kontrolnou skupinou. Živé vakcíny sa neštudovali.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ak žena otehotnie počas používania tohto lieku, má sa zvážiť prerušenie liečby. Pri posudzovaní pomeru prínosu a rizika používania tohto lieku počas gravidity sa má vziať do úvahy klinický stav pacienta a možné obnovenie aktivity ochorenia po zastavení liečby týmto liekom.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Údaje z klinických štúdií, prospektívneho registra gravidít, prípadov hlásených po uvedení lieku na trh a dostupnej literatúry nenaznačujú, že by expozícia natalizumabu mala vplyv na výsledok gravidity.

Naplnený prospektívny register gravidít na natalizumab obsahoval 355 gravidít s dostupnými výsledkami. Bolo medzi nimi 316 pôrodov živých detí, pričom u 29 z nich boli hlásené pôrodné defekty. Šestnásť z 29 bolo klasifikovaných ako závažné defekty. Podiel defektov korešponduje s podielom defektov hlásených v rámci iných registrov gravidít u pacientov s SM. Nie je evidentný žiadny špecifický charakter pôrodných defektov v súvislosti s expozíciou natalizumabu.

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované štúdie liečby natalizumabom u gravidných žien.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady trombocytopénie a anémie u dojčiat narodených ženám vystaveným natalizumabu počas gravidity. U novorodencov narodených ženám vystaveným natalizumabu počas gravidity sa odporúča monitorovanie počtu krvných doštičiek a hladiny hemoglobínu.

Tento liek sa má používať počas gravidity, len ak je to jednoznačne nevyhnutné. Ak žena počas užívania natalizumabu otehotnie, má sa zvážiť ukončenie liečby natalizumabom.

Dojčenie

Natalizumab sa vylučuje do ľudského mlieka. Účinky natalizumabu na novorodencov/dojčatá nie sú známe. Dojčenie má byť počas liečby natalizumabom ukončené.

Fertilita

V jednej štúdií bolo pozorované zníženie plodnosti samíc morčiat pri dávkach prevyšujúcich dávkovanie u ľudí; natalizumab neovplyvňoval fertilitu samcov. Nepovažuje sa za pravdepodobné, že by natalizumab po maximálnej odporúčanej dávke ovplyvnil fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tyruko má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní natalizumabu sa môžu vyskytovať závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V placebom kontrolovaných štúdiách na 1617 pacientoch s SM liečených natalizumabom maximálne 2 roky (placebo: 1135) sa nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby vyskytli u 5,8 % pacientov liečených natalizumabom (placebo: 4,8 %). Počas 2 rokov trvania týchto štúdií hlásilo 43,5 % pacientov liečených natalizumabom nežiaduce reakcie (placebo: 39,6 %)

V klinických štúdiách na 6786 pacientoch liečených natalizumabom (intravenóznou infúziou a subkutánnou injekciou) boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie bolesť hlavy (32 %), nazofaryngitída (27 %), únava (23 %), infekcia močových ciest (16 %), nauzea (15 %), artralgia (14 %) a závraty (11 %), spojené s podávaním natalizumabu.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách, v štúdiách bezpečnosti po schválení lieku a na základe spontánnych hlásení sú uvedené v tabuľke 1 nižšie. V rámci tried orgánových systémov sú uvedené v nasledujúcich frekvenciách: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia nežiaducich reakcií				
	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
<i>Infekcie a nákazy</i>	Nazofaryngitída Infekcia močových ciest	Herpetická infekcia	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia	Očný herpes	Herpetická meningoencefalitída Neuropatia granulárnych buniek spôsobená JC vírusom Nekrotizujúca herpetická retinopatia
<i>Poruchy imunitného systému</i>		Precitlivenosť	Anafylaktická reakcia Imunoreštitučný zápalový syndróm		
<i>Poruchy krvi a lymfatického tkaniva</i>		Anémia	Trombocytopénia Imunitná trombocytopenická purpura (ITP) Eozinofília	Hemolytická anémia Nukleované červené krvinky	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				Hyperbilirubinémia	Poškodenie pečene
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšená hladina pečeňových enzýmov Prítomnosť protilátok špecifických pre liek			
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	Reakcia súvisiaca s infúziou				
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Dyspnoe			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Nauzea	Vracanie			
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava	Pyrexia Zimnica Reakcia v mieste podania infúzie	Tvárový edém		

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia nežiaducich reakcií				
	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
		Reakcia v mieste podania injekcie			
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Pruritus Vyrážka Urtikária		Angioedém	
<i>Poruchy ciev</i>		Sčervenanie			
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závraty Bolesť hlavy				
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Artralgia				

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúznym podávaním (Infusion Related Reactions, IRR)

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM bola príhoda súvisiaca s infúznym podávaním definovaná ako nežiaduca udalosť vyskytujúca sa počas podávania infúzie alebo do 1 hodiny po jej skončení. Objavili sa u 23,1 % pacientov s SM liečených natalizumabom (placebo: 18,7 %). Príhody hlásené s natalizumabom častejšie ako s placebom zahŕňajú závraty, nauzeu, urtikáriu a stuhnutosť.

Reakcie precitlivosti

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM sa reakcie precitlivosti objavili až u 4 % pacientov. Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie sa objavili u menej ako 1 % pacientov, ktorí dostávali natalizumab. Reakcie precitlivosti sa obyčajne objavili počas podávania infúzie alebo do 1 hodiny po jej skončení (pozri časť 4.4). Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie precitlivosti sprevádzané jedným alebo viacerými z nasledujúcich príznakov: hypotenzia, hypertenzia, bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, dyspnoe a angioedém spolu s ďalšími bežnými príznakmi, ako je vyrážka a urtikária.

Imunogenita

Počas liečby natalizumabom sa môžu vyvinúť protilátky proti natalizumabu. Pretrvávajúce protilátky boli spojené so značným poklesom účinnosti natalizumabu a zvýšením výskytu reakcií precitlivosti. Ďalšie reakcie súvisiace s infúznym podaním v spojení s pretrvávajúcimi protilátkami zahŕňali stuhnutosť, nauzeu, vracanie a začervenanie kože (pozri časť 4.4).

Ak približne po 6 mesiacoch liečby vznikne podozrenie na pretrvávajúce protilátky, buď z dôvodu zníženej účinnosti, alebo pre výskyt reakcií súvisiacich s infúznym podávaním, možno ich prítomnosť dokázať a potvrdiť následným testom 6 týždňov po prvom pozitívnom teste. Vzhľadom na to, že u pacientov s pretrvávajúcimi protilátkami môže byť znížená účinnosť alebo zvýšený výskyt reakcií precitlivosti, alebo reakcií súvisiacich s infúznym podávaním, má byť liečba u týchto pacientov ukončená.

Infekcie vrátane PML a oportúnnych infekcií

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM bol pomer výskytu infekcie približne 1,5 na jeden pacientorok u pacientov liečených natalizumabom aj u pacientov, ktorí dostávali placebo. Celkove bol charakter infekcií u pacientov liečených natalizumabom a u pacientov, ktorí dostávali placebo, podobný. V klinických štúdiách s SM bol hlásený jeden prípad hnačky spôsobenej kryptosporídiom. V iných klinických štúdiách boli hlásené ďalšie oportúnne infekcie, pričom niektoré

prípady boli fatálne. Väčšina pacientov liečbu natalizumabom počas infekcií neprerušila a po primeranej liečbe došlo k zotaveniu.

V klinických štúdiách sa herpetické infekcie (vírus varicella-zoster, vírus herpes simplex) vyskytovali o niečo častejšie u pacientov liečených natalizumabom než u pacientov, ktorí dostávali placebo. Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady encefalitídy a meningitídy spôsobených vírusmi herpes simplex alebo varicella-zoster u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ktorým bol podávaný natalizumab. Liečba natalizumabom pred nástupom infekcie trvala niekoľko mesiacov až niekoľko rokov (pozri časť 4.4).

Po uvedení na trh boli pozorované zriedkavé prípady ARN u pacientov, ktorí dostávali natalizumab. Niektoré prípady sa vyskytli u pacientov s herpetickou infekciou centrálného nervového systému (CNS) (napr. herpetická meningitída a encefalitída). Závažné prípady ARN, s postihnutím jedného alebo oboch očí, viedli u niektorých pacientov k strate zraku. Liečba hlásená v týchto prípadoch zahŕňala antivírusovú terapiu a v niektorých prípadoch chirurgický zákrok (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady PML z klinických štúdií, pozorovacích štúdií po uvedení lieku na trh a z pasívneho dohľadu nad liekom uvedeným na trhu. PML zvyčajne spôsobuje závažné postihnutie alebo smrť (pozri časť 4.4). V rámci používania natalizumabu po uvedení na trh boli tiež hlásené prípady JCV GCN. Príznaky JCV GCN sú podobné príznakom PML.

Prípady poruchy funkcie pečene

Po uvedení lieku na trh boli hlásené spontánne prípady závažných poškodení pečene, zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov a hyperbilirubinémie (pozri časť 4.4).

Anémia a hemolytická anémia

Z pozorovacích štúdií po uvedení lieku na trh boli hlásené zriedkavé závažné prípady anémie a hemolytickej anémie u pacientov liečených natalizumabom.

Malignity

Počas viac ako 2 rokov liečby neboli pozorované rozdiely vo frekvencii výskytu alebo charaktere malignít medzi pacientmi liečenými natalizumabom a pacientmi, ktorí dostávali placebo. Vplyv natalizumabu na malignity však možno vylúčiť až po dlhodobom sledovaní liečby (pozri časť 4.3).

Vplyv na laboratórne testy

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM bola liečba natalizumabom spojená so zvýšeným počtom cirkulujúcich lymfocytov, monocytov, eozinofilov, bazofilov a nukleovaných erytrocytov. Zvýšené hladiny neutrofilov neboli pozorované. Nárast počtu lymfocytov, monocytov, eozinofilov a bazofilov sa v porovnaní s východiskovými hodnotami pohyboval v rozpätí od 35 % do 140 % v jednotlivých druhoch buniek, ale ich priemerný počet zostal pri podávaní intravenózneho infúzie v rozmedzí normálnych hodnôt. Počas liečby natalizumabom bol pozorovaný mierny pokles hladín hemoglobínu (priemerný pokles 0,6 g/dl), hematokritu (priemerný pokles 2 %) a počtu erytrocytov (priemerný pokles $0,1 \times 10^6/l$). Všetky zmenené hematologické hodnoty sa vrátili na úroveň hodnôt pred liečbou zvyčajne do 16 týždňov po podaní poslednej dávky natalizumabu a neboli spojené s klinickými príznakmi. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady eozinofílie (počet eozinofilov $> 1\,500/mm^3$) bez klinických príznakov. V prípadoch, keď bola liečba ukončená, zvýšené hladiny eozinofilov sa upravili.

Trombocytopenia

Po uvedení lieku na trh bola hlásená trombocytopenia a imunitná trombocytopenická purpura (ITP) s menej častou frekvenciou výskytu.

Pediatrická populácia

Závažné nežiaduce udalosti boli hodnotené u 621 pediatrických pacientov s SM zahrnutých do meta-analýzy (pozri tiež časť 5.1). V rámci obmedzení týchto údajov v tejto populácii neboli identifikované nové bezpečnostné signály. V meta-analýze bol hlásený 1 prípad herpetickej meningitídy. V meta-analýze neboli zistené žiadne prípady PML, avšak PML bola hlásená u pediatrických pacientov liečených natalizumabom po uvedení lieku na trh.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Bezpečnosť dávok vyšších ako 300 mg nebola dostatočne vyhodnotená. Nebolo určené maximálne množstvo natalizumabu, ktoré možno bezpečne podať.

Pri predávkovaní natalizumabom nie je k dispozícii žiadne známe antidotum. Liečba spočíva vo vysadení lieku a podpornej liečbe podľa potreby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA23.

Tyruko je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamické účinky

Natalizumab je selektívny inhibítor adhezívnych molekúl a viaže sa na α 4-podjednotku ľudských integrínov, ktoré sa vo vysokej miere tvoria na povrchu všetkých leukocytov okrem neutrofilov. Konkrétne sa natalizumab viaže na α 4 β 1 integrín, blokujúc tak interakciu s jeho receptorom, adhezívnou molekulou-1 (VCAM-1) cievnych buniek, ligandmi osteopontínu a alternatívne prepojenej domény fibronektínu, spájajúceho segment-1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcie α 4 β 7 integrínu s adhezívnou molekulou-1 (MadCAM-1) mukózneho adresínovej bunky. Narušenie týchto molekulárnych interakcií zabraňuje transmigrácii mononukleárných leukocytov cez endotel do zapáleného parenchýmového tkaniva. Ďalším mechanizmom účinku natalizumabu môže byť supresia prebiehajúcich zápalových reakcií v poškodených tkanivách inhibíciou interakcie leukocytov tvoriacich α 4 s ich ligandmi v extracelulárnom matrici a na parenchýmových bunkách. Natalizumab môže potláčať zápalovú aktivitu prítomnú v poškodenom mieste a spomaľovať ďalší prísun imunitných buniek do zapáleného tkaniva.

V prípade SM sa predpokladá, že lézie sa objavujú, keď aktivované T-lymfocyty prestúpia cez hematoencefalickú bariéru (HEB). Migrácia leukocytov cez HEB je sprostredkovaná interakciou medzi adhezívnymi molekulami zápalových buniek a endotelovými bunkami cievnej steny. Interakcia medzi α 4 β 1 a jeho cieľovým miestom je dôležitou zložkou patologického zápalu v mozgu a narušenie týchto procesov vedie k zmierneniu zápalu. Za normálnych podmienok sa VCAM-1 v mozgovom parenchýme netvorí. V prítomnosti prozápalových cytokínov je však syntéza VCAM-1 v endotelových bunkách a možno aj v bunkách glie v blízkosti miesta zápalu zvýšená. V prítomnosti zápalu v centrálnom nervovom systéme (CNS) pri SM je to práve interakcia α 4 β 1 s VCAM-1, CS-1 a osteopontínom, ktorá sprostredkuje silnú adhéziu a transmigráciu leukocytov do mozgového parenchýmu a môže udržiavať zápalovú kaskádu v tkanive CNS. Blokáda molekulových interakcií

$\alpha\beta 1$ s jeho cieľovými molekulami znižuje zápalovú aktivitu prítomnú v mozgu pri SM a spomaľuje ďalší prísun imunitných buniek do zapáleného tkaniva, a tak znižuje tvorbu alebo zväčšenie SM lézií.

Klinická účinnosť

Klinická štúdia AFFIRM

Účinnosť monoterapie sa hodnotila v jednej randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdiu trvajúcej 2 roky (AFFIRM štúdia) u pacientov s RRMS, u ktorých sa vyskytol aspoň jeden klinický relaps počas roka pred zaradením do štúdie a ktorí mali na Kurtzkeho rozšírenej stupnici stavu zneschopenia (Expanded Disability Status Scale, EDSS) skóre medzi 0 a 5. Stredný vek bol 37 rokov a stredná dĺžka trvania choroby 5 rokov. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na liečbu natalizumabom 300 mg (n = 627) alebo na placebo (n = 315) podávané každé 4 týždne v celkovom počte do 30 infúzií. Neurologické hodnotenia boli vykonávané každých 12 týždňov a v období podozrenia na relaps. Vyšetrenia MR na odhalenie T1-vážených gadolínium (Gd) zvýraznených lézií a T2-hyperintenzívnych lézií sa konali jedenkrát za rok.

Údaje o štúdiu a výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Štúdia AFFIRM: Hlavné parametre a výsledky		
Dizajn	Monoterapia; randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami v trvaní 120 týždňov	
Subjekty	RRMS (McDonaldove kritériá)	
Liečba	Placebo/Natalizumab 300 mg i. v. každé 4 týždne	
Vyhodnocovací parameter po jednom roku	Výskyt relapsov	
Vyhodnocovací parameter po dvoch rokoch	Progresia v EDSS	
Sekundárne vyhodnocovacie parametre	Premenné odvodené od výskytu relapsov/premenné odvodené od MR	
Subjekty	Placebo	Natalizumab
Randomizovaní	315	627
Ukončili 1 rok	296	609
Ukončili 2 roky	285	589
Vek v rokoch, medián (rozpätie)	37 (19-50)	36 (18-50)
Anamnéza SM v rokoch, medián (rozpätie)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Čas od stanovenia diagnózy v rokoch, medián (rozpätie)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapsy v posledných 12 mesiacoch, medián (rozpätie)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS – hodnota na začiatku, medián (rozpätie)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
VÝSLEDKY		
Ročný výskyt relapsov		
Po jednom roku (primárny vyhodnocovací parameter)	0,805	0,261
Po dvoch rokoch	0,733	0,235
Jeden rok	Pomer výskytu 0,33 IS _{95%} 0,26; 0,41	
Dva roky	Pomer výskytu 0,32 IS _{95%} 0,26; 0,40	
Bez relapsov		
Po jednom roku	53 %	76 %
Po dvoch rokoch	41 %	67 %
Zneschopenie		
Podiel progresí ¹ (12-týždňové potvrdenie; primárny výsledok)	29 %	17 %
	Pomer rizika 0,58, IS _{95%} 0,43; 0,73, p < 0,001	

Tabuľka 2. Štúdia AFFIRM: Hlavné parametre a výsledky		
Podiel progresí ¹ (24-týždňové potvrdenie)	23 %	11 %
	Pomer rizika 0,46, IS _{95%} 0,33; 0,64, p < 0,001	
MR (0-2 roky)		
Medián zmeny objemu T2-hyperintenzívnych lézií v %	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
Priemerný počet nových alebo novozväčšených T2-hyperintenzívnych lézií	11,0	1,9 (p < 0,001)
Priemerný počet T1-hypointenzívnych lézií	4,6	1,1 (p < 0,001)
Priemerný počet Gd sa zväčšujúcich lézií	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ Progresia zneschopnenia bola definovaná ako aspoň 1,0-bodový nárast na EDSS v porovnaní s východiskovou hodnotou EDSS \geq 1,0 pretrvávajúci 12 alebo 24 týždňov alebo aspoň 1,5-bodový nárast na EDSS v porovnaní s východiskovou hodnotou EDSS = 0 pretrvávajúci 12 alebo 24 týždňov.		

V podskupine pacientov s liečbou rýchlo sa vyvíjajúcej RRMS (pacienti s 2 alebo viacerými relapsmi a 1 alebo viacerými Gd+ léziami) bol ročný výskyt relapsov 0,282 v skupine liečenej natalizumabom (n = 148) a 1,455 v skupine, ktorá dostávala placebo (n = 61) (p < 0,001). Pomer rizika pre progresiu zneschopnenia bol 0,36 (95 % IS: 0,17; 0,76) p = 0,008. Tieto výsledky boli získané z *post hoc* analýzy a majú byť interpretované s opatrnosťou. Nie sú k dispozícii informácie o závažnosti relapsov pred zaradením pacientov do štúdie.

Observačný program s natalizumabom

Predbežná analýza výsledkov (máj 2015) z prebiehajúceho observačného programu s natalizumabom, multicentrickej štúdie 4. fázy s jednou skupinou (n = 5 770), ukázala, že u pacientov prevedených z interferónu beta (n = 3 255) alebo glatirameracetátu (n = 1 384) na natalizumab sa udržiaval významný pokles ročného výskytu relapsov (p < 0,0001). Priemerné EDSS skóre zostali stabilné viac ako 5 rokov. Konzistentne s výsledkami účinnosti pozorovanými u pacientov prevedených z interferónu beta alebo glatirameracetátu na natalizumab, u pacientov prevedených z fingolimodu (n = 147) na natalizumab bol pozorovaný významný pokles ročného výskytu relapsov (annualised relapse rate, ARR), ktorý bol stabilný viac ako 2 roky, a priemerné EDSS skóre zostali podobné od začiatku do 2. roku. Pri interpretácii týchto údajov majú byť vzaté do úvahy obmedzená veľkosť vzorky a kratšie trvanie expozície natalizumabu u tejto podskupiny pacientov.

Pediatrická populácia

Meta-analýza po uvedení lieku na trh bola vykonaná použitím údajov 621 pediatrických pacientov s SM liečených natalizumabom (medián veku 17 rokov, rozsah bol 7 až 18 rokov, 91 % pacientov vo veku \geq 14 rokov). V rámci tejto analýzy s limitovaným počtom pacientov s dostupnými údajmi pred liečbou (158 zo 621 pacientov) sa preukázal pokles ARR z 1,466 (95 % IS 1,337; 1,604) pred liečbou na 0,110 (95 % IS 0,094; 0,128).

Predĺžený interval dávkovania

Vo vopred špecifikovanej retrospektívnej analýze u pacientov s pozitívnymi protilátkami proti JCV, ktorým bol natalizumab podávaný intravenózne v USA, sa porovnávalo riziko PML medzi pacientmi liečenými so schváleným intervalom dávkovania a pacientmi liečenými s predĺženým intervalom dávkovania podľa zistení v posledných 18 mesiacoch expozície (EID, priemerné intervaly dávkovania boli približne 6 týždňov). Väčšina (85 %) pacientov s dávkami EID dostávala schválenú dávku \geq 1 rok pred prechodom na EID. Analýza preukázala nižšie riziko PML u pacientov liečených EID (pomer rizík = 0,06; 95 % IS pomeru rizík = 0,01 - 0,22).

Účinnosť bola modelovaná u pacientov, ktorí prešli na predĺžené dávkovanie po \geq 1 roku schváleného dávkovania tohto lieku pri intravenóznom podávaní, a u ktorých v predchádzajúcom roku pred prechodom na EID nedošlo k relapsu. Farmakokinetické/farmakodynamické štatistické modelovanie a

simulácia v súčasnosti naznačujú, že riziko aktivity ochorenia SM u pacientov, ktorí prejdú na dlhšie intervaly dávkovania, môže byť vyššie u pacientov s intervalmi dávkovania ≥ 7 týždňov. Zatiaľ neboli dokončené žiadne prospektívne klinické štúdie, ktoré by tieto zistenia potvrdili.

Účinnosť natalizumabu pri podávaní s EID nebola stanovená, pomer prínosu a rizika EID preto nie je známy (pozri „*Intravenózne podávanie každých 6 týždňov (Q6W)*“).

Intravenózne podávanie každých 6 týždňov (Q6W)

Účinnosť a bezpečnosť boli hodnotené v prospektívnej, randomizovanej, intervenčnej, kontrolovanej, otvorenej, medzinárodnej štúdii 3. fázy zaslepenej pre hodnotiteľa (NOVA, 101MS329), ktorá zahŕňala účastníkov s relapsujúcou-remitujúcou SM podľa kritérií podľa McDonalda z roku 2017, ktorým bola dávka natalizumabu podávaná intravenózne každých šesť týždňov. Štúdia bola navrhnutá tak, aby odhadla rozdiel v účinnosti medzi režimom dávkovania každých 6 týždňov (Q6W) a každé 4 týždne (Q4W).

V štúdii bolo randomizovaných 499 účastníkov vo veku 18-60 rokov so skóre EDSS $\leq 5,5$ počas skríningu, ktorí boli minimálne 1 rok liečení intravenózne (i.v.) podávaným natalizumabom v režime dávkovania Q4W a boli v klinicky stabilizovanom stave (bez relapsu za posledných 12 mesiacov, bez gadolínium (Gd) sa zvýrazňujúcich T1 lézií počas skríningu). Účastníci, ktorí po minimálne jednom roku i.v. liečby natalizumabom v režime dávkovania Q4W, prešli na režim dávkovania Q6W, boli hodnotení v porovnaní s účastníkmi, ktorí pokračovali v i.v. liečbe v režime dávkovania Q4W.

Východiskové demografické podskupiny veku, pohlavia, trvania expozície natalizumabu, krajiny, telesnej hmotnosti, stavu anti-JCV a počtu relapsov v roku predchádzajúcom prvej dávke, počtu relapsov počas liečby natalizumabom, počtu predchádzajúcich DMT a typu predchádzajúcich DMT boli medzi liečebnými skupinami s dávkovaním Q6W a Q4W podobné.

Tabuľka 3. Štúdia NOVA: Hlavné parametre a výsledky		
Dizajn	Monoterapia; prospektívna, randomizovaná, intervenčná, kontrolovaná, otvorená, medzinárodná štúdia 3b. fázy zaslepená pre hodnotiteľa	
Účastníci	RRMS (kritériá podľa McDonalda)	
Podávanie liečby (1. časť)	natalizumab Q4W 300 mg i.v.	natalizumab Q6W 300 mg i.v.
Randomizovaní	248	251
VÝSLEDKY		
Populácia mITT ^a pre 1. časť v 72. týždni	242	247
Nové/novozväčšené (N/NE) T2 lézie od začiatku štúdie do 72. týždňa		
účastníci s počtom lézií = 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 %)
chýbajúce	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Upravený priemer N/NE T2-hyperintenzívnych lézií (primárny cieľový ukazovateľ)*	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
95 % IS ^{b,c}	p = 0,0755	
Podiel účastníkov, u ktorých sa objavili N/NE T2 lézie	4,1 %	4,3 %
Podiel účastníkov, u ktorých sa objavili T1-hypointenzívne lézie	0,8 %	1,2 %
Podiel účastníkov, u ktorých sa objavili Gd sa zvýrazňujúce lézie	0,4 %	0,4 %
Upravená ročná miera relapsu	0,00010	0,00013
Podiel účastníkov bez relapsu**	97,6 %	96,9 %

Tabuľka 3. Štúdia NOVA: Hlavné parametre a výsledky		
Podiel bez 24-týždňového potvrdeného zhoršenia EDSS	92 %	90 %
<p>^a populácia mITT, ktorá zahŕňala všetkých randomizovaných účastníkov, ktorí boli liečení minimálne 1 dávkou skúšanej liečby (natalizumab SID alebo natalizumab EID) a po začatí štúdie mali minimálne 1 výsledok z nasledujúcich hodnotení klinickej účinnosti: hodnotenia účinnosti pomocou MRI, relapsy, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI škála.</p> <p>^b Odhadnuté pomocou negatívnej binomickej regresie s liečbou ako klasifikáciou a telesnou hmotnosťou na začiatku štúdie (≤ 80 kg oproti > 80 kg), dĺžkou trvania expozície natalizumabu na začiatku štúdie (≤ 3 roky oproti > 3 roky) a regiónom (Severná Amerika, Spojené kráľovstvo, Európa a Izrael a Austrália) ako kovariátmi.</p> <p>^c Pozorované lézie sú zaradené do analýzy bez ohľadu na pridružené udalosti a hodnoty chýbajúce z dôvodu účinnosti alebo bezpečnosti (6 účastníkov prešlo na dávkovanie Q4W a 1 účastník pri každom z dávkovaní Q6W a Q4W liečbu ukončil), sú pripočítané k najhoršiemu prípadu účastníkov liečených počas rovnakej návštevy v rovnakej liečebnej skupine alebo iným spôsobom prostredníctvom viacnásobnej imputácie.</p> <p>* Číselný rozdiel pozorovaný pri N/NE léziách medzi dvomi liečebnými skupinami bol spôsobený vysokým počtom lézií, ktoré sa objavili u dvoch účastníkov v skupine Q6W – jeden účastník, u ktorého sa objavili lézie tri mesiace po ukončení liečby a druhý účastník, u ktorého bola v 72. týždni diagnostikovaná asymptomatická PML.</p> <p>** Relapsy – klinické relapsy boli hodnotené na základe definície podľa nových alebo opakovane sa objavujúcich neurologických príznakov, ktoré neboli spojené s horúčkou alebo infekciou s trvaním minimálne 24 hodín.</p>		

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovanom intravenóznom podávaní 300 mg dávky natalizumabu pacientom s SM bola pozorovaná priemerná, maximálna, koncentrácia v sére 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Stredné priemerné koncentrácie natalizumabu sa v ustálenom stave počas dávkovacieho obdobia nachádzali v rozmedzí od 23 $\mu\text{g/ml}$ do 29 $\mu\text{g/ml}$ pri režime dávkovania Q4W. Priemerné hodnoty najnižších koncentrácií v ktoromkoľvek časovom bode boli pri režime dávkovania Q6W približne o 60 až 70 % nižšie ako pri režime dávkovania Q4W. Predpokladaný čas na dosiahnutie ustáleného stavu bol približne 24 týždňov. Populačná farmakokinetická analýza zahŕňa 12 štúdií a 1 781 osôb štúdie, ktorým boli podané dávky od 1 do 6 mg/kg a fixné dávky 150/300 mg.

Distribúcia

Medián distribučného objemu v rovnovážnom stave bol 5,96 l (4,59 – 6,38 l, 95 % interval spoľahlivosti).

Eliminácia

Priemerný populačný odhad pre lineárny klírens bol 6,1 ml/h (5,75 – 6,33 ml/h, 95 % interval spoľahlivosti) a odhadovaný medián polčasu eliminácie bol 28,2 dňa. 95-percentilový rozsah terminálneho polčasu je 11,6 až 46,2 dňa.

V populačnej analýze 1 781 pacientov boli skúmané vplyvy vybraných parametrov vrátane telesnej hmotnosti, veku, pohlavia, prítomnosti protilátok proti natalizumabu a zloženia na farmakokinetiku. Ukázalo sa, že iba telesná hmotnosť, prítomnosť protilátok proti natalizumabu a zloženie použité v 2. fáze štúdií majú vplyv na farmakokinetiku natalizumabu. Klírens natalizumabu s telesnou hmotnosťou sa zvýšil menej ako priamoúmerne, a to tak, že zmena telesnej hmotnosti približne o 43 % spôsobila zmenu klírnsu iba o -33 % až 30 %. Prítomnosť pretrvávajúcich protilátok proti natalizumabu zvýšila klírens natalizumabu približne 2,45-násobne, čo zodpovedá zníženým koncentráciám natalizumabu v sére pozorovaným u pacientov pozitívnych na pretrvávajúce protilátky.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Farmakokinetika natalizumabu u pediatrických pacientov s SM nebola stanovená.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika natalizumabu u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou nebola študovaná.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika natalizumabu u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou nebola študovaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V súlade s farmakologickou aktivitou natalizumabu sa pozmenený tok lymfocytov prejavil ako zvýšenie počtu bielych krviniek, ako aj zvýšenie hmotnosti sleziny vo väčšine *in vivo* štúdií. Tieto zmeny boli reverzibilné a nežiaduce toxikologické dôsledky neboli dokázané.

V štúdiách na myšiach nevedlo podávanie natalizumabu k zvýšenému rastu a metastázovaniu melanómu a lymfoblastických nádorových buniek leukémie.

V testoch Ames alebo testoch s ľudskými chromozomálnymi aberáciami sa klastogénne alebo mutagénne účinky natalizumabu nepozorovali. Natalizumab nevykazoval žiadne účinky v *in vitro* testoch proliferácie alebo cytotoxicity karcinogénnej línie pozitívnej na $\alpha 4$ -integrín.

Zníženie plodnosti samíc morčiat bolo pozorované v jednej štúdií pri dávkach prevyšujúcich dávkovanie u ľudí; natalizumab neovplyvňoval fertilitu samcov.

Vplyv natalizumabu na reprodukciu sa hodnotil v 5 štúdiách, v 3 s morčatami a v 2 s opicami makakmi jávskymi. V týchto štúdiách neboli preukázané jeho teratogénne účinky ani účinky na rast mláďat. V jednej štúdií s morčatami sa zaznamenal mierny pokles v prežívaní mláďat. V štúdií s opicami bol dvojnásobný počet potratov v skupinách liečených 30 mg/kg natalizumabom v porovnaní s príslušnými kontrolnými skupinami. V tomto výsledku sa odzrkadlil vysoký výskyt potratov v liečených skupinách prvej kohorty, ktorý nebol pozorovaný v druhej kohorte. V nijakej inej štúdií sa nezaznamenali účinky na počet potratov. Štúdia s gravidnými opicami makakmi jávskymi ukázala s natalizumabom súvisiace zmeny plodov, ktoré zahŕňali miernu anémiu, znížený počet krvných doštičiek, zvýšenú hmotnosť sleziny a zníženú hmotnosť pečene a týmusu. Tieto zmeny súviseli so zvýšenou extramedulárnou hematopoézou v slezine, atrofiou týmusu a zníženou pečňovou hematopoézou. Počet krvných doštičiek bol taktiež znížený u mláďat narodených matkám liečených natalizumabom do pôrodu, anémia však u týchto mláďat nebola dokázaná. Všetky zmeny boli pozorované pri dávkach prevyšujúcich dávkovanie u ľudí a po vylúčení natalizumabu sa normalizovali.

U opíc makakov jávskych liečených natalizumabom do pôrodu boli nízke hladiny natalizumabu dokázané v materskom mlieku niekoľkých zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
histidín
monohydrochlorid histidínu
polysorbát 80 (E 433)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

V súvislosti s polypropylénovou injekčnou striekačkou, polyvinylchloridovými, polyetylénovými alebo polypropylénovými vakmi ani s polyvinylchloridovými alebo polyuretánovými infúznymi hadičkami sa nepozorovali žiadne inkompatibility.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Zriedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa po zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) odporúča okamžité použitie. Ak sa nepoužije okamžite, musí sa zriedený roztok uchovávať od 2 °C do 8 °C a musí sa infúzne podať do 24 hodín po zriedení. Za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml koncentráту v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma) a uzáverom (hliník) so snímateľnou čiapočkou.

Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka v škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na použitie

- Pred zriedením a podaním skontrolujte, či injekčná liekovka neobsahuje častice. Ak sú častice prítomné a/alebo nie je kvapalina v injekčnej liekovke bezfarebná, číra až slabo opaleskujúca, nesmie sa injekčná liekovka použiť.
- Pri príprave roztoku na intravenóznou (i.v.) infúziu použite aseptickú techniku. Z injekčnej liekovky odstráňte snímateľnú čiapočku. Vložte ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred gumovej zátky a odoberte 15 ml infúzneho koncentrátu.
- Pridajte 15 ml infúzneho koncentrátu k 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Opatrne roztok obráťte, aby sa celkom premiešal. Netrepte.
- Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.
- Pred podaním zriedený liek vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice alebo nezmenil farbu. Nepoužívajte ho, ak zmenil farbu alebo sú v ňom viditeľné cudzie častice.

- Zriedený liek sa má podať čo najskôr a do 24 hodín po zriedení. Ak sa zriedený liek uchováva pri 2 °C až 8 °C (neuchovávajú v mrazničke), pred infúznym podaním nechajte roztok ohriať na izbovú teplotu.
- Zriedený roztok sa musí podať intravenóznou infúziou počas 1 hodiny rýchlosťou približne 2 ml za minútu.
- Po ukončení infúzie premyte intravenózne trubice injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1745/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. septembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakúsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Na základe toho, ako sú pacienti v súčasnosti liečení liekom Tyruko sledovaní v jednotlivých štátoch, držiteľ rozhodnutia o registrácii prerokuje a dohodne s národnými kompetentnými orgánmi primerané opatrenia na ďalšiu podporu tohto sledovania (napr. registre, postregistračné pozorovacie štúdie). Držiteľ rozhodnutia o registrácii urobí dohodnuté opatrenia pre sledovanie v časovom rámci schválenom príslušnými vnútroštátnymi orgánmi.

Cieľom vzdelávacieho programu je informovať zdravotníckych pracovníkov a pacientov/opatrovateľov o možnosti a rizikových faktoroch vzniku PML, jej diagnostike a liečbe, ako aj o identifikácii a zvládaní možných následkov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Tyruko uvedený na trh, zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať/používať Tyruko, mali prístup k/dostali vzdelávacie materiály s nasledujúcim obsahom:

- Vzdelávacie materiály pre lekárov:
 - Súhrn charakteristických vlastností lieku
 - Informácie pre lekárov a usmernenia k liečbe
- Balíček s informáciami pre pacientov:
 - Písomná informácia pre používateľa
 - Karta pre pacienta
 - Formulár o začatí liečby a formulár o pokračovaní v liečbe
 - Formulár o ukončení liečby

Tieto vzdelávacie materiály musia obsahovať nasledujúce dôležité časti:

Informácie pre lekárov a usmernenia k liečbe:

- Základné informácie o zvýšenom riziku atypických/oportúnnych infekcií, predovšetkým PML, ktoré sa môžu vyskytnúť pri liečbe liekom Tyruko vrátane podrobnej diskusie o údajoch (vrátane **epidemiológie, etiológie a patológie**) týkajúcich sa vzniku PML u pacientov liečených liekom Tyruko.
- Informácie týkajúce sa **identifikácie rizikových faktorov** pre PML súvisiacu s liekom Tyruko vrátane podrobností o algoritme odhadov rizika PML sumarizujúcom riziko PML podľa rizikových faktorov [stavu protilátky proti vírusu Johna Cunninghama (JCV), predchádzajúceho použitia IS a trvania liečby (podľa roku liečby)] a v prípade potreby stratifikáciu tohto rizika podľa hodnoty indexu.
- **Informácie o predĺženom intervale dávkovania na zníženie rizika PML** vrátane pripomínania schváleného dávkovacieho režimu.
- Zahrnutie **usmernenia k monitorovaniu** na MR a protilátky proti JCV na základe rizika PML vrátane odporúčaného načasovania, protokolov a interpretácie výsledkov.
- Podrobnosti týkajúce sa **diagnostiky PML** vrátane hlavných zásad, klinického posúdenia (vrátane MR a laboratórných vyšetrení) a odlíšenia PML od SM.
- Odporúčania pre **zvládanie** v prípadoch podozrenia na PML vrátane úvah o účinnosti liečby PLEX a zvládanie súvisiaceho IRIS (imunoreštitučného zápalového syndrómu).
- Podrobnosti o **prognóze** PML vrátane údajov o zlepšených výsledkoch pozorovaných v asymptomatických prípadoch PML.

- Pripomienka, že bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť rizikových faktorov PML je potrebné u všetkých pacientov liečených liekom Tyruko a počas 6 mesiacov po **ukončení liečby** zachovať zvýšenú klinickú ostražitosť v súvislosti s PML.
- Pripomienka, že je potrebné s pacientom prediskutovať pomer prínosu a rizika liečby liekom Tyruko a je potrebné poskytnúť mu balíček s informáciami pre pacientov.

Karta pre pacienta:

- Pripomienka pacientom, aby kartu ukázali každému lekárovi a/alebo ošetrovateľovi, ktorí sa podieľajú na jeho liečbe a aby mali kartu pri sebe ešte po dobu 6 mesiacov po poslednej dávke v rámci liečby liekom Tyruko.
- Pripomienka pacientom, aby si pred začatím liečby liekom Tyruko pozorne prečítali písomnú informáciu pre používateľa a aby nezačali používať liek Tyruko, ak majú vážny problém s imunitným systémom.
- Pripomienka pacientom, aby neužívali dlhodobo žiadne iné lieky na SM počas používania Tyruka.
- Opis PML, potenciálne symptómy a liečba PML.
- Pripomienka, kam sa majú hlásiť vedľajšie účinky.
- Informácie o pacientovi, ošetrojúcom lekárovi a dátume začatia liečby liekom Tyruko.

Formuláre o začatí liečby a formulár o pokračovaní v liečbe:

- Informácie o PML a IRIS vrátane rizika vzniku PML v priebehu liečby liekom Tyruko stratifikovaného na základe predchádzajúcej liečby imunosupresívami a infekcie JCV;
- Potvrdenie, že lekár prediskutoval riziká PML aj riziko IRIS v prípade, ak bola liečba ukončená na základe podozrenia na výskyt PML a potvrdenie o tom, že pacient si uvedomuje riziká PML a dostal kópiu formulára o začatí liečby a kartu pre pacienta;
- Pacientove údaje a meno predpisujúceho lekára.

Formulár o pokračovaní v liečbe musí obsahovať informácie z formulára o začatí liečby a navyše aj vyjadrenie, že riziká PML sa zvyšujú s dĺžkou liečby a že liečba dlhšia ako 24 mesiacov prináša ďalšie riziko.

Formulár o ukončení liečby:

- Informácia pre pacienta, že PML bola hlásená do 6 mesiacov po ukončení liečby liekom Tyruko, a preto má pacient mať pri sebe kartu pre pacienta po ukončení liečby.
- Pripomienka s príznakmi PML a kedy sa môže vyžadovať zobrazovanie pomocou MR.
- Hlásenie vedľajších účinkov.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Tyruko 300 mg infúzny koncentrát
natalizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka koncentráту s objemom 15 ml obsahuje 300 mg natalizumabu (20 mg/ml). Po rozriedení obsahuje infúzny roztok približne 2,6 mg/ml natalizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Chlorid sodný, histidín, monohydrochlorid histidínu, polysorbát 80 (E 433) a voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
300 mg/15 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po rozriedení.
Po rozriedení netrepte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke. Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1745/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKOV INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tyruko 300 mg sterilný koncentrát
natalizumab

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Intravenózne použitie po rozriedení. Netrepte.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

300 mg/15 ml

6. INÉ

Ďalšie informácie, ktoré sa majú uvádzať na pevnej časti štítka:

PC

Údaje, ktoré majú byť uvedené na odlepovacom štítku:

Tyruko 300 mg

natalizumab

15 ml

PC

EXP

Lot

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tyruko 300 mg infúzny koncentrát natalizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Okrem tejto písomnej informácie pre používateľa dostanete aj kartu pre pacienta s dôležitými informáciami o bezpečnosti, ktoré musíte vedieť pred liečbou, ako aj počas liečby liekom Tyruko.

- Túto písomnú informáciu a kartu pre pacienta si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali. Písomnú informáciu a kartu pre pacienta majte vždy so sebou v priebehu liečby a počas 6 mesiacov po poslednej dávke tohto lieku, pretože vedľajšie účinky sa môžu objaviť aj po ukončení liečby.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tyruko a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tyruko
3. Ako používať Tyruko
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tyruko
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tyruko a na čo sa používa

Tyruko sa používa na liečbu roztrúsenej sklerózy (*sclerosis multiplex*, SM). Obsahuje liečivo natalizumab. To sa nazýva monoklonálna protilátka.

SM spôsobuje zápal v mozgu, ktorý poškodzuje nervové bunky. K tomuto zápalu dochádza, keď sa do mozgu a do miechy dostanú biele krvinky. Tento liek zabraňuje, aby sa biele krvinky dostali do mozgu. Tým sa znižuje poškodenie nervov spôsobované SM.

Príznaky roztrúsenej sklerózy

Príznaky SM sa u jednotlivých pacientov líšia a u vás sa môžu objaviť len niektoré z nich alebo žiadne.

Môžu zahŕňať: problémy s chôdzou, trpnutie tváre, horných alebo dolných končatín, problémy so zrakom, únavu, pocit nerovnováhy alebo závratov, problémy s močovým mechúrom a črevami, ťažkosti s myslením a sústredením sa, depresiu, akútnu (náhlu) alebo chronickú (opakovanú) bolesť, sexuálne problémy, stuhnutosť a svalové kŕče. Prepuknutie týchto príznakov sa nazýva *relaps* (tiež známy ako vzplanutie alebo atak). Keď sa relaps objaví, môžete nástup príznakov zaznamenať náhle, počas niekoľkých hodín, alebo pomaly nastupujú v priebehu niekoľkých dní. Príznaky zvyčajne postupne ustúpia (to sa nazýva remisia).

Ako môže Tyruko pomôcť

V skúšaníach tento liek spomaľoval zhoršovanie invalidity spôsobenej SM približne na polovicu a znižoval počet atakov SM asi o dve tretiny. Keď sa liečite týmto liekom, možno si nevšimnete žiadne zlepšenie, napriek tomu môže pôsobiť proti zhoršovaniu vašej SM.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tyruko

Pred začatím liečby týmto liekom je dôležité, aby ste sa s vaším lekárom porozprávali o prínosoch, ktoré by ste mohli od tejto liečby očakávať, ako aj o rizikách, ktoré s ňou súvisia.

Tyruko vám nesmie byť podaný

- ak ste **alergický** na natalizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak vám bola **diagnostikovaná PML** (*progresívna multifokálna leukoencefalopatia*). PML je menej častá infekcia mozgu.
- ak máte vážny problém s **imunitným systémom**. Môže to byť spôsobené ochorením (ako je HIV) alebo niektorými liekmi, ktoré užívate alebo ste v minulosti užívali (pozri ďalej).
- ak užívate **lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém** vrátane určitých liekov na liečbu SM. Tieto lieky nemôžu byť užívané súbežne s Tyrukou.
- ak **máte nádorové ochorenie** (s výnimkou kožného nádorového ochorenia nazývaného *bazocelulárny karcinóm*).

Upozornenia a opatrenia

Musíte sa porozprávať so svojim lekárom, či je Tyruko pre vás najvhodnejšou liečbou. Urobte to predtým, ako začnete používať Tyruko a keď používate Tyruko dlhšie ako dva roky.

Možná infekcia mozgu (PML)

U niektorých ľudí používajúcich tento liek (menej ako 1 zo 100) sa vyskytla menej častá infekcia mozgu nazývaná PML (*progresívna multifokálna leukoencefalopatia*). PML môže spôsobiť závažné postihnutie a môže byť smrteľná.

- Pred začatím liečby **sa vykonajú všetkým pacientom krvné testy**, na infekciu JC vírusom, ktoré zariadi lekár. JC vírus je bežný vírus, ktorý za normálnych okolností nespôsobuje ochorenie. PML je však spojená so zvýšením JC vírusu v mozgu. Dôvod tohto zvýšenia u niektorých pacientov liečených liekom Tyruko nie je známy. Pred liečbou a počas liečby vám bude lekár vyšetrovať krv, aby zistil, či máte protilátky proti JC vírusu, ktoré sú prejavom, že ste sa týmto vírusom infikovali.
- Váš lekár zariadi **vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MR)**, ktoré sa počas liečby zopakuje na vylúčenie PML.
- **Príznaky PML** sa môžu podobáť relapsu SM (pozri časť 4.4, *Možné vedľajšie účinky*). PML môžete dostať do 6 mesiacov po zastavení liečby liekom Tyruko.
- **Povedzte svojmu lekárovi čo najskôr**, ak ste si všimli, že sa vaša SM zhoršuje, ak zaznamenáte akékoľvek nové príznaky počas liečby liekom Tyruko alebo do 6 mesiacov po zastavení liečby.
- **Povedzte svojmu partnerovi alebo opatrovateľom** o tom, čo si majú na vás všimnúť (pozri tiež časť 4, *Možné vedľajšie účinky*). Niektoré príznaky, ako sú zmeny nálady alebo správania, zmätenosť, ťažkosti s rečou a komunikáciou, si môžete ťažko sami všimnúť. Ak sa u vás

vyskytne niečo z uvedeného, **možno budete potrebovať ďalšie vyšetrenia**. Naďalej si všímajte svoje príznaky až do 6 mesiacov od vysadenia lieku Tyruko.

- Majte pri sebe kartu pre pacienta, ktorú vám odovzdal váš lekár. Obsahuje tieto informácie. Ukážte ju svojmu partnerovi alebo opatrovateľom.

Vaše riziko vzniku PML pri používaní lieku Tyruko **môžu zvýšiť tri veci**. Ak máte dva alebo viac týchto rizikových faktorov, riziko je ešte viac zvýšené:

- **Ak máte protilátky proti JC vírusu** v krvi. Je to príznak vírusu vo vašom tele. Pred liečbou a počas liečby liekom Tyruko budete vyšetrený.
- **Ak ste liečený dlhý čas** liekom Tyruko, najmä dlhšie ako dva roky.
- **Ak ste užívali liek nazývaný *imunopresívum***, ktorý znižuje aktivitu vášho imunitného systému.

Ďalšie ochorenie nazývané JCV GCN (*JCV neuropatia granulárnych buniek*) je tiež spôsobované JC vírusom a vyskytlo sa u niektorých pacientov používajúcich liek Tyruko. Príznaky JCV GCN sú podobné príznakom PML.

U **pacientov s nižším rizikom PML** môže lekár tento test opakovať pravidelne, aby zistil, či:

- aj naďalej nemáte v krvi protilátky proti JC vírusu,
- ak sa liečíte dlhšie ako 2 roky, máte aj naďalej nižšiu hladinu protilátok proti JC vírusu v krvi.

Ak sa u niekoho vyskytne PML

PML možno liečiť a liečba liekom Tyruko sa zastaví. U niektorých osôb sa však vyskytne reakcia, keď sa liek Tyruko vylučuje z tela. Táto reakcia (známa ako IRIS alebo imunoreštitučný zápalový syndróm) môže spôsobiť zhoršenie vášho zdravotného stavu vrátane zhoršenia funkcie mozgu.

Všímajte si ďalšie infekcie

Niektoré infekcie iné ako PML môžu byť takisto závažné a môžu byť spôsobené vírusmi, baktériami a inými príčinami.

Okamžite povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak si myslíte, že máte infekciu (pozri tiež časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).

Zmeny v krvných doštičkách

Natalizumab môže v krvi znižovať počet krvných doštičiek, ktoré sú zodpovedné za zrážanie krvi. To môže mať za následok stav nazývaný trombocytopenia (pozri časť 4), pri ktorom sa krv nemusí zrážať dostatočne rýchlo na to, aby sa zastavilo krvácanie. Môže to spôsobiť tvorbu modrín, ako aj ďalšie závažné problémy, napríklad silné krvácanie. Ak sa u vás vyskytne nevysvetliteľná tvorba modrín, červené alebo fialové škvrny na koži (nazývané petechia), nezastaviteľné alebo presakujúce krvácanie po porezaní kože, dlhotrvajúce krvácanie z ďasien alebo nosa, krv v moči alebo stolici alebo krvácanie do očných bielok, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Deti a dospelávajúci

Nedávajte tento liek deťom ani dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Tyruko

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

- Tento liek vám **nesmie** byť podaný, ak ste v súčasnosti liečený liekmi, ktoré ovplyvňujú váš **imunitný systém** vrátane určitých iných liekov na liečbu SM.

- Je možné, že nebudete môcť používať tento liek, ak ste **predtým** dostávali nejaké lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Ak ste tehotná, nepoužívajte tento liek** bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom. Ihneď oznámte vášmu lekárovi, ak ste otehotneli, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť.
- **Počas používania Tyruka nedojčíte.** Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či by ste mali prestať dojčiť alebo prestať používať liek.

Váš lekár zväži riziko pre dieťa a prínos pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Závraty sú veľmi častý vedľajší účinok. Ak sa u vás vyskytnú, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje.

Tyruko obsahuje sodík

Jedna injekčná liekovka tohto lieku obsahuje 2,3 mmol (alebo 52 mg) sodíka. Po zriedení na použitie obsahuje tento liek 17,7 mmol (alebo 406 mg) sodíka na 1 dávku. To sa má vziať do úvahy, ak máte diétu s nízkym obsahom sodíka.

3. Ako používať Tyruko

Vnútrožilovú infúziu Tyruka vám bude podávať lekár so skúsenosťami v liečbe SM. Váš lekár vás môže previesť priamo z inej terapie SM na Tyruko za predpokladu, že nie sú u vás prítomné žiadne problémy súvisiace s predchádzajúcou liečbou.

- Lekár nariadi **krvné testy** na zistenie protilátok proti JC vírusu a iných možných problémov.
- Lekár zariadi vyšetrenie **MR**, ktoré sa počas liečby zopakuje.
- **Pri prechode z niektorých liekov na SM** vám lekár môže odporučiť, aby ste určitý čas počkali na uistenie, že sa väčšina predchádzajúceho lieku vylúčila z vášho tela.
- Pre dospelých je odporúčaná dávka 300 mg podaná každé 4 týždne.
- Tyruko musí byť zriedený predtým, ako vám bude podaný. Podáva sa do žily (intravenóznou infúziou), obyčajne do hornej končatiny. Trvá to asi 1 hodinu.
- Informácie pre lekárov a ostatných zdravotníckych pracovníkov o príprave a podaní lieku sa nachádzajú na konci tejto písomnej informácie.

Ak prestanete používať Tyruko

Pravidelné podávanie lieku Tyruko je dôležité najmä v prvých mesiacoch liečby. Je dôležité pokračovať v tejto liečbe tak dlho, pokým vy a váš lekár usudzujete, že vám pomáha. Pacienti, ktorí dostali jednu alebo dve dávky Tyruka a potom prerušili liečbu na tri a viac mesiacov, mali vyššiu pravdepodobnosť alergickej reakcie pri opätovnom začatí liečby.

Kontrola alergických reakcií

U niektorých pacientov sa vyskytla alergická reakcia na tento liek. Váš lekár môže kontrolovať alergické reakcie počas podávania infúzie a 1 hodinu po podaní. Pozri tiež časť 4, *Možné vedľajšie účinky*.

Ak vynecháte dávku Tyruka

Ak vynecháte vašu zvyčajnú dávku Tyruka, dohodnite sa so svojim lekárom, aby ste ju dostali čo najskôr. Potom môžete pokračovať v liečbe ďalšími dávkami Tyruka každé 4 týždne.

Bude Tyruko vždy účinkovať?

U niektorých pacientov, ktorí používajú Tyruko, môže po nejakom čase prirodzená obranyschopnosť tela zastaviť riadne pôsobenie lieku, pretože telo si vytvorí protilátky proti lieku. Váš lekár sa môže rozhodnúť vyšetriť vám krv, aby zistil, či u vás liek riadne účinkuje, a ak je to potrebné, liečbu zastaví.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa Tyruka, opýtajte sa svojho lekára. Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto písomnej informácii alebo ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Príznaky infekcie mozgu

- zmeny osobnosti a správania, ako zmätenosť, delírium alebo strata vedomia,
- epileptické záchvaty (kŕče),
- bolesť hlavy,
- nevoľnosť/vracanie,
- stuhnutosť šije,
- extrémna precitlivosť na jasné svetlo,
- horúčka,
- vyrážky (kdekoľvek na tele).

Uvedené príznaky môžu byť spôsobené infekciou mozgu (*encefalitída alebo PML*) alebo mozgových blán (*meningitída*).

Prejavy iných závažných infekcií

- nevysvetliteľná horúčka,
- ťažká hnačka,
- dýchavičnosť,
- dlhodobé závraty,
- bolesť hlavy,
- úbytok hmotnosti,
- apatia,
- porucha zraku,
- bolesť alebo začervenanie oka (očí).

Prejavy alergickej reakcie

- svrbivá vyrážka (*žihľavka*),
- opuch tváre, pier alebo jazyka,
- ťažkosti s dýchaním,
- bolesti alebo ťažkosti na hrudníku,
- zvýšenie alebo zníženie tlaku krvi (zistí to váš lekár alebo zdravotná sestra, ak sledujú váš tlak krvi).

Tieto prejavy sa najpravdepodobnejšie vyskytnú počas podávania infúzie alebo krátko po podaní.

Prejavy možného problému s pečeňou

- zožltnutie pokožky alebo očných bielok,
- nezvyčajné stmavnutie moču,
- neobvyklé výsledky testu funkcie pečene.

Okamžite informujte lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov, alebo ak si myslíte, že máte infekciu. Nielen svojmu neurológovi, ale každému lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorí vás ošetrojú, **ukážte svoju kartu pre pacienta** a túto písomnú informáciu pre používateľa.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcia močových ciest,
- bolesť hrdla a nádcha alebo upchaný nos,
- bolesť hlavy,
- závraty,
- pocit nutkania na vracanie (nauzea),
- bolesť kĺbov,
- únava,
- závraty, pocit nevoľnosti (nauzea), svrbenie a zimnica počas podávania infúzie alebo krátko po podaní.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- anémia (pokles počtu červených krviniek, ktorý sa môže u vás prejavovať bledosťou kože a dýchavičnosťou alebo pocitom nedostatku energie),
- alergická (*precitlivenosť*),
- triaška,
- svrbivá vyrážka (*žihľavka*),
- nevoľnosť (*vracanie*),
- horúčka,
- problémy s dýchaním (*dyspnoe*),
- sčervenanie tváre alebo tela,
- herpetické infekcie,
- nepríjemný pocit v okolí miesta, kde vám bola podaná infúzia. Mohla by sa u vás vyskytnúť modrina, začervenanie, bolesť, svrbenie alebo opuch.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- závažná alergická (*anafylaktická reakcia*),
- progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML),
- zápalová porucha po vysadení lieku,
- opuch tváre,
- zvýšenie počtu bielych krviniek (*eozinofília*),
- zníženie počtu krvných doštičiek,
- ľahká tvorba modrín (*purpura*).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- herpetická infekcia v oku,
- závažná anémia (pokles počtu červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zblednutie kože a dýchavičnosť alebo nedostatok energie),
- závažný opuch pod kožou,
- vysoká hladina bilirubínu v krvi (*hyperbilirubinémia*), ktorá môže spôsobiť také príznaky ako zožltnutie očí alebo kože, horúčku a únavu.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- nezvyčajné infekcie (takzvané *oportúnne infekcie*),
- poškodenie pečene.

Čo najskôr informujte svojho lekára, ak si myslíte, že máte infekciu.
Tieto informácie nájdete aj v karte pre pacienta, ktorú ste dostali od vášho lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tyruko

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky:

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Zriedený roztok:

Po zriedení sa odporúča okamžité použitie. Ak sa nepoužije okamžite, musí sa zriedený roztok uchovávať pri 2 °C až 8 °C a musí sa infúzne podať do 24 hodín po zriedení.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete v kvapaline viditeľné častice a/alebo je kvapalina v injekčnej liekovke sfarbená.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tyruko obsahuje

Liečivo je natalizumab. Každá injekčná liekovka koncentráту s objemom 15 ml obsahuje 300 mg natalizumabu (20 mg/ml). Po zriedení infúzny roztok obsahuje približne 2,6 mg/ml natalizumabu.

Ďalšie zložky sú:

chlorid sodný (pozri časť 2 „Tyruko obsahuje sodík“),
histidín,
monohydrochlorid histidínu,
polysorbát 80 (E 433),
voda na injekcie.

Ako vyzerá Tyruko a obsah balenia

Tyruko je bezfarebný, číry až mierne opaleskujúci roztok (sterilný koncentrát).

Každá škatuľa obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakúsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

1. Pred zriedením a podaním skontrolujte, či injekčná liekovka Tyruka neobsahuje častice. Ak sú častice prítomné a/alebo nie je kvapalina v injekčnej liekovke bezfarebná, číra až slabo opaleskujúca, nesmie sa injekčná liekovka použiť.
2. Pri príprave lieku použite aseptickú techniku. Z injekčnej liekovky odstráňte snímateľnú čiapočku. Vložte ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred gumovej zátky a odoberte 15 ml infúzneho koncentrátu.
3. Pridajte 15 ml infúzneho koncentrátu k 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Opatrne injekčnú liekovku obráťte, aby sa roztok celkom premiešal. Netrepte.
4. Tyruko sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.
5. Pred podaním zriedený liek vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice alebo nezmenil farbu. Nepoužívajte ho, ak zmenil farbu alebo ak sú v ňom viditeľné cudzie častice.
6. Zriedený liek sa má podať čo najskôr, ale najneskôr do 24 hodín po zriedení. Ak sa zriedený liek uchováva pri 2 °C až 8 °C (neuchovávajte v mrazničke), pred infúznym podaním nechajte roztok ohriať na izbovú teplotu.
7. Zriedený roztok sa musí podať intravenóznou infúziou počas 1 hodiny rýchlosťou približne 2 ml za minútu.
8. Po ukončení infúzie premyte intravenózne trubice injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
9. Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.
10. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.
11. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.