

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Tyruko 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg natalizumaba.

Razredčena raztopina za infundiranje (glejte poglavje 6.6) vsebuje približno 2,6 mg na ml natalizumaba.

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti- $\alpha$ 4-integrin protitelo, proizvedeno na celični liniji ovarijev kitajskega hrčka (CHO – chinese hamster ovary) z uporabo tehnologije rekombinantne DNA.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 2,3 mmol (ali 52 mg) natrija (za več informacij glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tyruko je indicirano kot terapija, ki spreminja potek bolezni pri odraslih z zelo aktivno recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS – relapsing remitting multiple sclerosis), za sledeči skupini bolnikov:

- bolniki z zelo aktivno boleznijo, kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z vsaj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMT – disease modifying therapy) (za izjeme in podatke o vmesnih obdobjih brez zdravljenja glejte poglavji 4.4 in 5.1)
- ali
- bolniki s hitro razvijajočo se hudo RRMS, ki se kaže z 2 ali več recidivi prizadetosti v enem letu ter z 1 ali več lezijami, vidnimi z gadolinijem pri slikanju možganov z magnetno resonanco (MRS), ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim MRS.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in neprestano nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju nevroloških bolezni, v centrih s pravočasnim dostopom do MRS.

Bolnikom, ki se zdravijo s tem zdravilom, je treba dati opozorilno kartico za bolnika in jih informirati o tveganjih v zvezi z zdravilom (glejte tudi Navodilo za uporabo). Po 2 letih zdravljenja je treba

bolnike ponovno informirati o tveganjih, posebej še o povečanem tveganju progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), skupaj z njihovimi skrbniki pa jih je treba tudi poučiti o zgodnjih znakih in simptomih PML.

Na voljo morajo biti viri za upravljanje s preobčutljivostnimi reakcijami in dostop do MRS.

Nekateri bolniki so bili morda zdravljeni z imunosupresivi (npr. mitoksantron, ciklofosfamid, azatioprin). Ta zdravila lahko podaljšajo imunosupresijo tudi po prekinitvi zdravljenja. Zdravnik mora potrditi ustrezno odpornost pri bolnikih, preden začnejo zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

### Odmerjanje

Zdravilo Tyruko 300 mg se daje kot intravenska infuzija enkrat na 4 tedne.

Nadaljevanje zdravljenja pri bolnikih, ki po 6 mesecih ne kažejo znakov izboljšanja, je treba skrbno pretehtati.

Podatki o varnosti in učinkovitosti natalizumaba po 2 letih so bili pridobljeni v kontroliranih, dvojno slepih študijah. Po 2 letih nadaljevanja zdravljenja se je treba odločati na podlagi ponovnega ovrednotenja potencialnih koristi in tveganj. Bolnika je treba ponovno informirati o dejavnikih tveganja za PML, kot so trajanje zdravljenja, uporaba imunosupresivov pred prejemanjem tega zdravila in prisotnost protiteles proti virusu John Cunningham (JCV) (glejte poglavje 4.4).

### Ponovna uporaba

Učinkovitost ponovne uporabe ni bila ugotovljena (za varnost glejte poglavje 4.4).

### Posebne populacije

#### Starejši bolniki

Jemanje tega zdravila se ne priporoča pri bolnikih, starejših od 65 let, ker so podatki za to populacijo pomanjkljivi.

#### Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Kliničnih študij, s katerimi bi raziskali učinke okvare ledvic ali jeter, niso izvedli.

Mehanizem izločanja in rezultati populacijske farmakokinetike kažejo, da prilagajanje odmerka za bolnike z okvarami ledvic ali jeter morda ne bo potrebno.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natalizumaba pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Način uporabe

To zdravilo je za intravensko uporabo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem (glejte poglavje 6.6).

Razredčena raztopina za infundiranje (glejte poglavje 6.6) se bolniku daje približno 1 uro. Bolnika se v času infundiranja in 1 uro po končanem infundiranju opazuje za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij.

Po prvih 12 intravenskih odmerkih zdravila je treba bolnike med infundiranjem še naprej opazovati. Če se pri bolnikih ne pojavijo reakcije, povezane z infundiranjem, se lahko čas opazovanja po prejemu odmerka skrajša ali pa se opazovanje opusti v skladu s klinično presojo.

Bolnike, ki se po  $\geq 6$ -mesečni prekinitvi zdravljenja ponovno začnejo zdraviti z natalizumabom, je treba pri prvih 12 intravenskih infundiranjih v času infundiranja in še 1 uro po končanem infundiranju spremljati za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij, potem ko ponovno začnejo z zdravljenjem.

Zdravila Tyruko 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dajati kot bolusna injekcija.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

Bolniki, pri katerih je povečano tveganje oportunističnih okužb, vključno z bolniki z oslabljenim imunskim sistemom (vključno s tistimi, ki so nedavno prejeli terapijo za zaviranje imunskega odziva, ali tisti z oslabljenim imunskim sistemom zaradi prejšnjega zdravljenja) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Kombinacija z drugimi DMT.

Znane aktivne maligne tvorbe razen pri bolnikih z bazocelularnim karcinomom kože.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Z jemanjem natalizumaba je povezano povečanje tveganja za PML, oportunistično okužbo, ki jo povzroča JCV, ki lahko povzroči smrt ali hudo prizadetost. Zaradi tega povečanega tveganja za razvoj PML morata tako zdravnik specialist kot tudi bolnik v vsakem primeru posebej ponovno preučiti koristi in tveganja zdravljenja; bolnike je treba ves čas spremljati v rednih intervalih in jih skupaj z njihovimi skrbniki poučiti o zgodnjih znakih in simptomih PML. JCV lahko povzroči tudi JCV nevropatijo zrnatih celic (JCV GCN – granule cell neuronopathy), o kateri so poročali pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom. Simptomi JCV GCN so podobni simptomom PML (tj. cerebelarni sindrom).

Naslednji dejavniki tveganja so povezani z večjim tveganjem za PML:

- Prisotnost protiteles proti JCV.
- Trajanje zdravljenja, zlasti daljše kot 2 leti. Po 2 letih je treba vse bolnike ponovno obvestiti o tveganju za PML s tem zdravilom.
- Uporaba imunosupresivov pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom.

Pri bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV, je tveganje za razvoj PML večje v primerjavi z bolniki, ki so negativni za protitelesa proti JCV. Pri bolnikih, ki imajo vse tri dejavnike tveganja za PML (tj. so pozitivni na protitelesa proti JCV in so se z natalizumabom zdravili več kot 2 leti in so pred tem prejeli imunosupresive), je tveganje za PML značilno večje.

Pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, pozitivnih na protitelesa proti JCV, ki pred tem niso prejeli imunosupresivov, je raven odziva na protitelesa proti JCV (indeks) povezana z ravni tveganja za PML.

Pri bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV, se predvideva, da je podaljšani interval odmerjanja natalizumaba (povprečni interval odmerjanja je bil približno 6 tednov) povezan s klinično pomembnim in statistično značilnim nižjim tveganjem za PML v primerjavi z odobrenim odmerjanjem. V primeru uporabe podaljšanega intervala odmerjanja je potrebna previdnost, saj učinkovitost podaljšanega intervala odmerjanja ni bila ugotovljena, razmerje med koristmi in tveganji pa je trenutno neznano (glejte poglavje 5.1, *Intravensko dajanje enkrat na šest tednov*). Za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Bolniki, pri katerih je tveganje veliko, smejo to zdravljenje nadaljevati le, če so koristi večje od tveganj. Za oceno tveganja za PML pri različnih podskupinah bolnikov glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

### Testiranje za protitelesa proti JCV

Testiranje za protitelesa proti JCV daje podporne informacije za opredelitev tveganja zdravljenja s tem zdravilom. Priporočajo se testiranje na serumska protitelesa proti JCV pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom ali pri bolnikih, ki zdravilo prejema, če status protiteles še ni znan. Pri bolnikih, ki so negativni na protitelesa proti JCV, še vedno obstaja tveganje za PML zaradi nove okužbe z JCV, stanja nihanja protiteles ali lažno negativnega rezultata testa. Vsakih 6 mesecev se priporočajo ponovno testiranje bolnikov, ki so negativni na protitelesa proti JCV. Ponovno testiranje bolnikov z nizkim indeksom, ki v anamnezi nimajo predhodne uporabe imunosupresivov, se priporočajo vsakih 6 mesecev, ko dosežejo časovno točko 2-letnega zdravljenja.

Za postavitev diagnoze PML ne uporabljajte testa protiteles proti JCV (ELISA). Uporaba plazmafereze/zamenjave plazme (PLEX) ali intravenskega imunoglobulina (IVIg) lahko vpliva na smiselno razlago testov za serumska protitelesa proti JCV. Bolnikov ne testirajte za serumska protitelesa proti JCV prej kot 2 tedna po PLEX zaradi odstranitve protiteles iz seruma ali prej kot 6 mesecev po IVIg (tj. 6 mesecev =  $5 \times$  razpolovni čas imunoglobulinov).

Testiranje na serumska protitelesa proti JCV je treba izvesti z IVD z oznako CE in ustreznim predvidenim namenom. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba testiranje na serumska protitelesa proti JCV izvesti z drugim potrjenim testom.

Za dodatne informacije o testiranju za protitelesa proti JCV glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

### Pregled z MRS za PML

Pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom morajo biti na voljo nedavno (v roku 3 mesecev) pridobljeni rezultati MRS kot referenca, preglede je treba nato ponavljati vsaj enkrat letno. Za bolnike, pri katerih je tveganje za PML večje, je treba razmisliti o pogostejšem MRS (npr. vsake 3 do 6 mesecev) po skrajšanem protokolu. To vključuje:

- bolnike, ki imajo vse tri dejavnike tveganja za PML (tj. so pozitivni na protitelesa proti JCV **in** so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti **in** so pred tem prejeli imunosupresive), ali
- bolnike z visokim indeksom protiteles proti JCV, ki so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti in se pred tem niso zdravili z imunosupresivi.

Trenutni podatki kažejo, da je tveganje za PML nizko pri nizkih vrednostih indeksa in močno naraste pri visokih vrednostih indeksa za bolnike, ki so se z natalizumabom zdravili dlje kot 2 leti. Mejne vrednosti indeksa za visoko/nizko tveganje za PML so odvisne od uporabljenega testa za protitelesa proti JCV (za več informacij glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni).

Študij za oceno učinkovitosti in varnosti natalizumaba pri prehajanju bolnikov z DMT z imunosupresivnim učinkom niso opravili. Ni znano, ali je pri bolnikih, ki prehajajo s teh zdraviljenj na to zdravilo, tveganje za PML povečano, zato je treba te bolnike pogosteje spremljati (tj. podobno kot bolnike, ki prehajajo z imunosupresivom na natalizumab).

Pri diferencialni diagnozi je treba na PML pomisliti pri vseh bolnikih z MS, ki jemljejo zdravilo Tyruko in pri katerih so prisotni nevrološki simptomi in/ali nove lezije na možganih na MRS. Poročali so o primerih asimptomatske PML na podlagi MRS in pozitivne DNK za JCV v cerebrospinalni tekočini.

Zdravniki naj za več informacij o upravljanju tveganja za PML pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, preberejo Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

### **Pri sumu na progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) ali JCV GCN morate s terapijo prenehati, dokler se PML ne izključi.**

S pregledom bolnika mora zdravnik ugotoviti, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo in, če je tako, ali so ti simptomi značilni za MS ali morda kažejo na PML ali JCV GCN. V primeru dvoma je treba razmisliti o nadaljnji ocenitvi, vključno z MRS, po možnosti s kontrastom (primerjalno z izhodiščnim MRS prejšnjega stanja), testiranjem CSF glede JC virusne DNK in ponovno nevrološko ocenitvijo, kot je opisano v informacijah za zdravnika in smernicah za obvladovanje bolezni (glejte smernice za usposabljanje). Ko zdravnik izključi PML in/ali JCV GCN (po potrebi s ponovnimi kliničnimi, slikovnimi in/ali laboratorijskimi preiskavami, če klinični dvom ni odstranjen), je mogoče nadaljevati z odmerjanjem.

Zdravnik mora biti še posebno pozoren na simptome, ki nakazujejo PML ali JCV GCN, katerih bolnik sam morda ne opazi (npr. kognitivni, psihiatrični simptomi ali cerebelarni sindrom). Bolniku je treba svetovati, naj svojega partnerja ali negovalca o zdravljenju obvesti, ker le-ta lahko opazi simptome, katerih se bolnik sam morda ne zaveda.

Po prekinitvi uporabe natalizumaba so pri bolnikih, ki niso imeli izvidov, ki bi ob času prekinitve kazali na PML, poročali o PML. Bolniki in zdravniki naj nadaljujejo s spremljanjem po istem protokolu in naj bodo še približno 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tyruko pozorni na morebiten pojav novih znakov ali simptomov, ki bi lahko kazali na PML.

Če bolnik razvije PML med jemanjem natalizumaba, je treba zdravljenje trajno prekiniti.

Po ponovni vzpostavitvi imunskega sistema pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom s PML so opazili stabilizacijo ali izboljšan izid.

Na osnovi retrospektivne analize bolnikov, zdravljenih z natalizumabom po pridobitvi dovoljenja za promet, v obdobju dvoletnega preživetja po diagnozi PML ni bilo opaziti nobenih razlik med bolniki, ki so se zdravili s PLEX, in tistimi, ki tega zdravljenja niso prejeli. Za druge ugotovitve v zvezi z obvladovanjem PML glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

### **PML in IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – vnetni sindrom imunske obnove)**

IRIS se pojavi pri skoraj vseh bolnikih s PML, zdravljenih z natalizumabom, po prekinitvi ali odstranitvi zdravila. Menijo, da je IRIS posledica imunske obnove pri bolnikih s PML, ki lahko privede do resnih nevroloških zapletov in celo smrti. Treba je uvesti nadzor za razvoj IRIS ter ustrezno zdravljenje s tem povezane vnetne reakcije v času okrevanja od PML (za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni).

## Okužbe, vključno z drugimi oportunističnimi okužbami

Poročali so o drugih oportunističnih okužbah v zvezi z uporabo natalizumaba, primarno pri bolnikih s Crohnovo boleznijo z oslabljenim imunskim sistemom, ali pri katerih je obstajala znatna soobolevnost, vendar pa povečanega tveganja drugih oportunističnih okužb pri uporabi zdravila pri bolnikih brez soobolenj trenutno ni mogoče izključiti. Oportunistične okužbe so bile odkrite tudi pri bolnikih z MS, zdravljenih z natalizumabom v obliki monoterapije (glejte poglavje 4.8).

To zdravljenje povečuje tveganje za razvoj encefalitisa in meningitisa, ki ju povzročajo virusi herpes simplex in varicella zoster. V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih, življenjsko nevarnih in včasih smrtnih primerih pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so se zdravili s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Če pride do herpetičnega encefalitisa ali meningitisa, je treba zdravljenje z zdravilom prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje herpetičnega encefalitisa ali meningitisa.

Akutna nekroza mrežnice (ARN – acute retinal necrosis) je redka fulminantna virusna okužba mrežnice, ki jo povzroči skupina virusov herpesa (npr. varicella zoster). ARN so ugotavljali pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, in lahko povzroči slepoto. Bolnike, ki pridejo na pregled z očesnimi simptomi, kot so zmanjšana ostrina vida, rdečina in bolečine v očesu, je treba napotiti na retinalni presejalni pregled za ARN. Po postavitvi klinične diagnoze ARN je pri teh bolnikih treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom.

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, se morajo zavedati možnosti, da se lahko pri zdravljenju pojavijo tudi druge oportunistične okužbe, in jih morajo vključiti v diferencialno diagnozo okužb, ki se pojavijo pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom. Pri sumu na oportunistično okužbo je treba zdravljenje prekiniti, dokler okužbe ni mogoče dejansko izključiti z nadaljnjim vrednotenjem.

Če bolnik, ki prejema to zdravilo, razvije oportunistično okužbo, je treba zdravljenje z zdravilom trajno prekiniti.

## Smernice za usposabljanje

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati to zdravilo, morajo zagotoviti, da so seznanjeni z informacijami za zdravnike in smernicami za obvladovanje bolezni.

Zdravnik se mora o koristih in tveganjih zdravljenja z natalizumabom posvetovati z bolnikom in bolniku izročiti opozorilno kartico za bolnika. Bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru razvoja kakršne koli okužbe svojega zdravnika obvestiti, da se zdravijo s tem zdravilom.

Zdravniki morajo bolnikom razložiti, da je neprekinjeno odmerjanje izjemno pomembno, še posebej v prvih mesecih zdravljenja (glejte odstavek o preobčutljivosti).

## Preobčutljivost

Z natalizumabom so povezane preobčutljivostne reakcije, vključno z resnimi sistemskimi reakcijami (glejte poglavje 4.8). Reakcije so se običajno pojavile med infundiranjem ali do 1 uro po zaključenem infundiranju. Tveganje preobčutljivosti je bilo največje pri zgodnjih infuzijah in pri bolnikih, ki so bili po kratkotrajni začetni izpostavljenosti (po eni ali dveh infuzijah) in daljšem obdobju (tri mesece ali več) brez zdravljenja ponovno izpostavljeni temu zdravilu. Kljub temu je treba tveganje preobčutljivostnih reakcij upoštevati pri vsaki dani infuziji.

Bolnika se v času infundiranja in 1 uro po končanem infundiranju opazuje za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Na voljo morajo biti viri za upravljanje s preobčutljivostnimi reakcijami.

Ob pojavu prvih simptomov ali znakov preobčutljivosti prenehajte z dajanjem tega zdravila in uvedite ustrezno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so doživeli preobčutljivostno reakcijo, je treba zdravljenje z natalizumabom trajno prekiniti.

### Sočasno zdravljenje z imunosupresivi

Varnost in učinkovitost natalizumaba v kombinaciji z drugimi imunosupresivi in antineoplastičnimi zdravili ni bila povsem ugotovljena. Sočasno jemanje teh učinkovin s tem zdravilom lahko poveča tveganje okužb, vključno z oportunističnimi okužbami, in je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

V kliničnih preskušanjih 3. faze MS z intravenskimi infuzijami natalizumaba ni bila ugotovljena povečana stopnja okužb pri sočasnem zdravljenju recidivov s kratkoročnim dajanjem kortikosteroidov. Kratkoročno dajanje kortikosteroidov se lahko uporablja v kombinaciji s tem zdravilom.

### Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi terapijami

Pri bolnikih, ki so v preteklosti jemali imunosupresive, je tveganje za PML večje. Študij za oceno učinkovitosti in varnosti tega zdravila pri prehajanju bolnikov z DMT z imunosupresivnim učinkom niso opravili. Ni znano, ali je pri bolnikih, ki prehajajo s teh zdravljenj na to zdravilo, tveganje za PML povečano, zato je treba te bolnike pogosteje spremljati (tj. podobno kot bolnike, ki prehajajo z imunosupresivov na to zdravilo, glejte Pregled z MRS za PML).

Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli imunosupresive, je treba biti previden in zagotoviti dovolj časa za ponovno vzpostavitev funkcije imunskega sistema. Zdravnik mora oceniti vsak posamični primer, da ugotovi znake poslabšanja imunske odzivnosti, preden se začne zdravljenje (glejte poglavje 4.3).

Pri prehajanju bolnikov z druge DMT na to zdravilo je treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja drugega zdravljenja, da se izognemo aditivnemu imunskemu učinku, hkrati pa kar najbolj zmanjšamo tveganje za reaktivacijo bolezni. Pred uvedbo tega zdravljenja je priporočljivo narediti kompletno krvno sliko (vključno z limfociti), da zagotovimo, da so imunski učinki predhodnega zdravljenja (npr. citopenija) izzveneli.

Bolniki lahko direktno preidejo z interferona beta ali glatiramer acetata na natalizumab, če ne kažejo znakov pomembnih bolezenskih sprememb, povezanih z zdravljenjem, npr. nevtropenije in limfopenije.

Pri prehajanju z dimetilfumarata mora vmesno obdobje brez zdravljenja zadostovati, da se število limfocitov popravi, preden se začne zdravljenje.

Po ukinitvi fingolimoda se število limfocitov postopoma vrne v normalno območje v 1 do 2 mesecih po prekinitvi zdravljenja. Vmesno obdobje brez zdravljenja mora zadostovati, da se število limfocitov popravi, preden se začne zdravljenje.

Teriflunomid se počasi izloča iz plazme. Brez pospešenega postopka izločanja lahko očistek teriflunomida iz plazme traja od več mesecev do 2 leti. Priporočljiva je uporaba pospešenega postopka izločanja, opredeljenega v povzetku glavnih značilnosti zdravila za teriflunomid, ali pa vmesno obdobje brez zdravljenja ne sme biti krajše od 3,5 meseca. Pri prehajanju bolnikov s teriflunomida na to zdravilo je potrebna previdnost glede možnih sočasnih imunskih učinkov.

Alemtuzumab ima močne dolgotrajne imunosupresivne učinke. Ker dejansko trajanje teh učinkov ni znano, po alemtuzumabu ni priporočljivo začeti zdravljenja s tem zdravilom, razen če koristi očitno odtehtajo tveganja za posameznega bolnika.

### Imunogenost

Poslabšanje bolezni ali z infuzijo povezani dogodki lahko kažejo na razvoj protiteles proti natalizumabu. V teh primerih je treba preveriti prisotnost protiteles in če potrditveni test po vsaj šestih



tednih pokaže njihovo prisotnost, je treba zdravljenje prekiniti, saj stalna prisotnost protiteles zmanjša učinkovitost natalizumaba ter poveča pojav preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Ker za bolnike, ki so bili izpostavljeni začetnemu kratkotrajnemu odmerjanju natalizumaba, nato pa so za dalj časa prekinili zdravljenje, obstaja višje tveganje za razvoj protiteles proti natalizumabu in/ali preobčutljivostnih reakcij po ponovnem odmerjanju zdravila, je pri njih treba oceniti prisotnost protiteles in če potrditveni test po vsaj šestih tednih pokaže njihovo prisotnost, se bolnika ne sme več zdraviti z natalizumabom (glejte poglavje 5.1).

#### Težave z jetri

V obdobju trženja zdravila so poročali o spontanih hudih neželenih reakcijah okvare jeter (glejte poglavje 4.8). Do okvare jeter lahko pride kadar koli med zdravljenjem, tudi po prvem odmerku. V nekaterih primerih so se težave pojavile pri ponovnem zdravljenju. Pri nekaterih bolnikih, katerih testi so v preteklosti pokazali nepravilnosti v delovanju jeter, so se vrednosti med zdravljenjem še poslabšale. Zato je med zdravljenjem bolnikov potrebna pozornost glede možnega poslabšanja delovanja jeter. Bolnike je treba poučiti, da morajo takoj obvestiti svojega zdravnika, če se pojavijo znaki, ki kažejo na okvaro jeter, kot sta zlatenica ali bruhanje. V primeru hujših okvar jeter je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti.

#### Trombocitopenija

Ob uporabi natalizumaba so poročali o trombocitopeniji, vključno z imunsko trombocitopenično purpuro (ITP). Zaposneli diagnoza in zdravljenje trombocitopenije lahko privedeta do resnih in življenjsko nevarnih posledic. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če se jim pojavijo znaki nenavadne ali dolgotrajne krvavitve, petehije ali spontane podplutbe. Če je ugotovljena trombocitopenija, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natalizumabom.

#### Prenehanje zdravljenja

V primeru odločitve, da se zdravljenje z natalizumabom prekine, mora zdravnik vedeti, da ostane natalizumab v krvi in ima farmakodinamične učinke (npr. v obliki povečanega števila limfocitov) še približno 12 tednov po zadnjem odmerku. Začetek drugega zdravljenja v tem času pomeni sočasno izpostavljenost natalizumabu. V kliničnih preskušanjih sočasna izpostavljenost zdravilom, kot sta interferon in glatiramer acetat, v tem času ni pokazala povezave s tveganjem za varnost. Za MS bolnike ni podatkov v zvezi s sočasno izpostavljenostjo zdravilom, ki zavirajo imunski odziv. Uporaba teh zdravil kmalu po prenehanju dajanja natalizumaba lahko povzroči dodatni učinek zaviranja imunskega odziva. O tem je treba razmisliti na osnovi vsakega primera posebej in morda bo primerno upoštevati dobo izpiranja natalizumaba. Pri kratkoročnem dajanju steroidov za zdravljenje recidivov ni bila ugotovljena povezava s povečanjem okužb pri kliničnih preskušanjih.

#### Vsebnost natrija

Pred redčenjem vsebuje to zdravilo 52 mg natrija na vialo zdravila, kar je enako 2,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Natalizumab je kontraindiciran v kombinaciji z drugimi DMT (glejte poglavje 4.3).

#### Imunizacija

V randomizirani, odprti študiji s 60 bolniki z recidivno remitentno multiplo sklerozo ni bilo značilne razlike v humoralnem imunskem odzivu na cepljenje s tetanusnim toksoidom (recall antigen), opazili pa so le nekoliko upočasnen in zmanjšan humoralni imunski odziv na neoantigen (hemocianin iz školjke) pri bolnikih, ki so se 6 mesecev zdravili z natalizumabom, v primerjavi z nezdravljeno kontrolno skupino. Živih cepiv niso preučevali.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Ženske, ki zanosijo med jemanjem tega zdravila, morajo razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Ocena razmerja med koristmi in tveganji uporabe tega zdravila med nosečnostjo mora upoštevati tudi klinično stanje bolnice in možno aktivacijo bolezni po prenehanju jemanja zdravila.

### Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Podatki iz kliničnih preskušanj, prospektivnega registra nosečnosti, primerov v obdobju trženja zdravila in iz razpoložljive literature ne kažejo, da bi izpostavljenost natalizumabu vplivala na izide nosečnosti.

V dokončan prospektivni register nosečnosti za natalizumab je bilo vključenih 355 nosečnosti z znanimi izidi. Živorojenih je bilo 316 otrok, od katerih so pri 29 poročali o prirojenih okvarah. Šestnajst od 29 je bilo razvrščenih med velike okvare. Stopnja okvar ustreza stopnjam okvar, o katerih so poročali v drugih registrih nosečnosti, ki so vključevali bolnike z MS. Pri natalizumabu ni dokazov o posebnem vzorcu prirojenih okvar.

Ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij o zdravljenju nosečnic z natalizumabom.

V obdobju trženja zdravila so poročali o trombocitopeniji in anemiji pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene natalizumabu. Zato se pri novorojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene natalizumabu, priporoča spremljanje trombocitov in hemoglobina.

To zdravilo se lahko med nosečnostjo uporablja samo v nujnih primerih. Če ženska zanosi med jemanjem natalizumaba, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natalizumabom.

### Dojenje

Natalizumab se izloča v materino mleko. Učinek natalizumaba na dojene novorojence/otroke ni znan. Med zdravljenjem z natalizumabom je treba prenehati z dojenjem.

### Plodnost

Zmanjšanje plodnosti pri samicah budre so opazili v eni študiji z odmerki, ki so presegali odmerke pri človeku; natalizumab ni vplival na plodnost pri samcih. Možnost, da bi natalizumab vplival na plodnost pri človeku pri uporabi največjega priporočenega odmerka, ni verjetna.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tyruko ima blage učinke na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju natalizumaba se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

V s placebo kontroliranih preskušanjih pri 1617 obolelih za MS, zdravljenih z natalizumabom do 2 let (placebo: 1135), je prišlo do neželenih učinkov, zaradi katerih je bilo zdravljenje prekinjeno, pri 5,8 % bolnikov, zdravljenih z natalizumabom (placebo: 4,8 %). V študijah, ki so trajale več kot 2 leti, je 43,5 % bolnikov, zdravljenih z natalizumabom, poročalo o neželenih učinkih zdravila (placebo: 39,6 %).

V kliničnih preskušanjih pri 6786 bolnikih, zdravljenih z natalizumabom (intravensko infundiranje in subkutano injiciranje), so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z dajanjem natalizumaba, glavobol (32 %), nazofaringitis (27 %), utrujenost (23 %), okužba sečil (16 %), navzea (15 %), artralgijska (14 %) in omotica (11 %).

### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih študij, študij varnosti v obdobju trženja in spontanih poročil, so predstavljeni spodaj v preglednici 1. Navedeni so kot organski sistemi z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 1: Neželeni učinki**

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost neželenih učinkov				
	<i>zelo pogosti</i>	<i>pogosti</i>	<i>občasni</i>	<i>redki</i>	<i>neznana pogostnost</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	nazofaringitis, okužba sečil	okužba s herpesom	progresivna multifokalna levkoencefalopatija	oftalmični herpes	herpetični meningoencefalitis, nevropatija zrnastih celic zaradi virusa JC, nekrotizirajoča herpetična retinopatija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		preobčutljivost	anafilaktična reakcija, vnetni sindrom imunske obnove		
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		anemija	trombocitopenija, imunska trombocitopenična purpura (ITP), eozinofilija	hemolitična anemija, nukleirane rdeče krvničke	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				hiperbilirubinemija	poškodba jeter
<i>Preiskave</i>		zvišani jetrni encimi, prisotnost protiteles, specifičnih za zdravilo			
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	reakcije, povezane z infundiranjem				
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja			
<i>Bolezni prebavil</i>	navzea	bruhanje			
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	pireksija, mrzlica, reakcije na mestu infundiranja, reakcije na mestu injiciranja	edem obraza		

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost neželenih učinkov				
	<i>zelo pogosti</i>	<i>pogosti</i>	<i>občasni</i>	<i>redki</i>	<i>neznana pogostnost</i>
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		pruritus, izpuščaj, urtikarija		angioedem	
<i>Žilne bolezni</i>		zardevanje			
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica, glavobol				
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	artralgija				

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Reakcije, povezane z infuzijo

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS so dogodek, povezan z infuzijo, opredelili kot neželen dogodek, ki se pojavi med infundiranjem ali v eni uri od zaključenega infundiranja. Pojavil se je pri 23,1 % bolnikov z MS, ki so dobivali natalizumab (placebo: 18,7 %). Dogodki, o katerih so v primerjavi z placebom pri natalizumabu pogosteje poročali, vključujejo omotičnost, slabost, urtikarijo in rigor.

#### Preobčutljivostne reakcije

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS se je preobčutljivostna reakcija pojavila pri do 4 % bolnikov. Anafilaktična/anafilaktoidna reakcija se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli natalizumab. Preobčutljivostne reakcije so se običajno pojavile med infundiranjem ali do 1 uro po zaključenem infundiranju (glejte poglavje 4.4). V izkušnjah v obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki so se pojavile z enim ali več od naslednjih simptomov: hipotenzija, hipertenzija, bolečine v prsih, nelagodje v prsih, dispneja, angioedem, poleg bolj običajnih simptomov, kot sta izpuščaj in urtikarija.

#### Imunogenost

Med zdravljenjem z natalizumabom se lahko pojavijo protitelesa proti natalizumabu. Obstojna protitelesa so povezana z občutno slabšim učinkom natalizumaba in povečano incidenco preobčutljivostnih reakcij. Dodatne reakcije zaradi infuzije, povezane z obstojnimi protitelesi, vključujejo rigor, slabost, bruhanje in vročinske valove (glejte poglavje 4.4).

Če obstaja po približno 6 mesecih zdravljenja sum na obstojna protitelesa, bodisi zaradi zmanjšane učinkovitosti ali zaradi pojava z infuzijo povezanih dogodkov, jih je mogoče odkriti in potrditi s ponovnim testom 6 tednov po prvem pozitivnem testu. Ker se lahko pri bolnikih z obstojnimi protitelesi učinkovitost zmanjša ali poveča pojavnost preobčutljivosti ali z infuzijo povezanih reakcij, je treba zdravljenje pri bolnikih, ki razvijejo obstojna protitelesa, prekiniti.

#### Okužbe, vključno s PML in oportunističnimi okužbami

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS je bila stopnja okužbe približno 1,5 na bolnika-letu, tako pri bolnikih zdravljenih z natalizumabom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Narava okužb bolnikov, zdravljenih z natalizumabom, in tistih, zdravljenih s placebom, je bila na splošno podobna. Pri kliničnih preskušanjih v zvezi z MS so poročali o primeru diareje, povzročene s *Cryptosporidiumom*. V drugih kliničnih preskušanjih so poročali o primerih dodatnih oportunističnih okužb, med katerimi so bile nekatere smrtne. Večina bolnikov med okužbami ni prekinila zdravljenja z natalizumabom in je z ustreznim zdravljenjem okrevala.

V kliničnih preskušanjih so bile okužbe s herpesom (virus varicella zoster, virus herpes simplex) pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, nekoliko bolj pogoste kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom.

V izkušnjah v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z natalizumabom, poročali o resnih, življenjsko nevarnih in včasih smrtnih primerih encefalitisa in meningitisa, ki ju povzročajo virusi herpes simplex ali virusi varicella zoster. Zdravljenje z natalizumabom pred začetkom bolezni je trajalo od nekaj mesecev do več let (glejte poglavje 4.4).

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli natalizumab, opazili redke primere ARN. Nekateri primeri so se pojavili pri bolnikih z okužbami osrednjega živčnega sistema s herpesom (npr. herpetični meningitis in encefalitis). Resni primeri ARN, bodisi na enem bodisi na obeh očesih, so pri nekaterih bolnikih povzročili slepoto. Zdravljenje, o katerem so poročali pri teh primerih, je vključevalo protivirusno zdravljenje in v nekaterih primerih operacijo (glejte poglavje 4.4).

O primerih PML so poročali iz kliničnih preskušanj in iz opazovalnih študij ter pasivnega opazovanja v obdobju trženja zdravila. PML navadno vodi do hude prizadetosti ali smrti (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja natalizumaba so poročali tudi o primerih JCV GCN. Simptomi JCV GCN so podobni kot pri PML.

#### Težave z jetri

V obdobju trženja so poročali o primerih resnih okvar jeter, povišanih jetrnih encimih in hiperbilirubinemiji (glejte poglavje 4.4).

#### Anemija in hemolitična anemija

V opazovalnih študijah v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, poročali o redkih, resnih primerih anemije in hemolitične anemije.

#### Malignosti

V času 2-letnega zdravljenja ni bilo razlik v incidenci in v naravi malignosti med bolniki, zdravljenimi z natalizumabom, in tistimi, ki so prejeli placebo. Vendar pa je za izključitev vseh vplivov natalizumaba na malignosti potrebno daljše obdobje opazovanja (glejte poglavje 4.3).

#### Učinki na laboratorijske teste

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS je bilo zdravljenje z natalizumabom povezano s povišanim obtokom limfocitov, monocitov, eozinofilcev, bazofilcev in eritrocitov z jedrom. Povišano število nevtrofilcev ni bilo opaženo. Povišanje limfocitov, monocitov, eozinofilcev in bazofilcev od izhodišča je bilo 35 % do 140 % za posamezne tipe celic, toda povprečno število celic je pri i.v. infundiranju ostalo v normalnem razponu. Med i.v. zdravljenjem z natalizumabom je bilo opaženo majhno zmanjšanje hemoglobina (povprečno zmanjšanje 0,6 g/dl), hematokrita (povprečno zmanjšanje 2 %) in števila eritrocitov (povprečno zmanjšanje  $0,1 \times 10^9/l$ ). Vse spremenjene vrednosti hematoloških spremenljivk so se vrstile na raven pred zdravljenjem, običajno 16 tednov po zadnjem odmerku natalizumaba. Spremembe niso bile povezane s kliničnimi simptomi. Iz izkušenj v obdobju trženja so tudi poročali o eozinofiliji (število eozinofilcev  $> 1500/mm^3$ ) brez kliničnih simptomov. V primerih, ko so zdravljenje prekinili, so se zvišane ravni eozinofilcev vrstile na normalno raven.

#### Trombocitopenija

V obdobju trženja so poročali o trombocitopeniji in imunski trombocitopenični purpuri (ITP) s pogostnostjo „občasni“.

#### Pediatrična populacija

Pri 621 pediatričnih bolnikih z MS, vključenih v metaanalizo, so ocenjevali resne neželene učinke (glejte tudi poglavje 5.1). Upoštevajoč omejitve teh podatkov v tej skupini bolnikov niso ugotovili nobenih novih varnostnih signalov. V metaanalizi so poročali o enem primeru herpetičnega

meningitisa. V metaanalizi niso ugotovili nobenega primera PML, vendar so o PML poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, v obdobju trženja zdravila.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Varnost odmerkov, večjih od 300 mg, ni bila ustrezno ocenjena. Največja količina natalizumaba, ki jo je mogoče varno uporabiti, ni bila ugotovljena.

Za preveliko odmerjanje natalizumaba ni znanega antidota. Zdravljenje je sestavljeno iz ukinitve zdravila in po potrebi podpornega zdravljenja.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA23.

Zdravilo Tyruko je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodinamični učinki

Natalizumab je selektivni zaviralec adhezijskih molekul in se veže na podenoto  $\alpha 4$  humanega integrina, ki se v močno izraženem številu nahaja na površini vseh levkocitov razen nevtrofilcev. Natalizumab se veže zlasti na  $\alpha 4\beta 1$  integrin in onemogoči interakcijo s sorodnim receptorjem, adhezijsko molekulo-1 na žilnih celicah (VCAM-1) ter ligandi osteopontinom in fibronektinom oz. njegovo alternativno spojeno domeno, t. i. spojnim segmentom-1 (CS-1). Natalizumab onemogoči interakcijo integrina  $\alpha 4\beta 7$  z mukozno adresinsko celično adhezijsko molekulo-1 (MadCAM-1). Prekinitev teh molekularnih interakcij preprečuje transmigracijo mononuklearnih levkocitov skozi endotelij do vnetega parenhimskega tkiva. Nadaljnji mehanizem delovanja natalizumaba je lahko zaviranje tekoče vnetne reakcije v obolenem tkivu s preprečevanjem interakcije levkocitov z izraženimi  $\alpha 4$  integrini, z njihovimi ligandi v ekstracelularnem prostoru in na parenhimskih celicah. Natalizumab lahko kot tak zavira vnetje na mestu bolezni in preprečuje nadaljnjo migracijo imunskih celic k vnetemu tkivu.

Predvideva se, da se lezije pri MS pojavljajo, ko aktivirani T-limfociti prodrejo skozi hematocefalno bariero (BBB). Proces migracije levkocitov skozi BBB vključuje interakcijo med adhezijskimi molekulami na vnetih celicah in endotelijskimi celicami žilne stene. Interakcija med  $\alpha 4\beta 1$  in njegovimi tarčami je pomembna komponenta patološkega vnetja v možganih, zato prekinitev te interakcije zmanjša vnetje. V normalnih pogojih molekule VCAM-1 niso izražene v možganskem parenhimu. Vendar pa se lahko v prisotnosti provnetnih citokinov poveča število VCAM-1 molekul na endotelijskih celicah, morda pa tudi na celicah glie blizu vnetih žarišč. V okviru vnetja osrednjega živčnega sistema pri MS je interakcija  $\alpha 4\beta 1$  z VCAM-1, CS-1 in osteopontinom posrednik čvrste adhezije in transmigracije levkocitov v možganski parenhim in lahko ohranja vnetno kaskado v tkivu osrednjega živčnega sistema. Blokada molekulske interakcije  $\alpha 4\beta 1$  s tarčnimi strukturami zmanjšuje vnetno aktivnost v možganih pri MS in preprečuje nadaljnje vključevanje imunskih celic v vneto tkivo, kar zmanjšuje nastajanje ali povečevanje lezij zaradi MS.

## Klinična učinkovitost

### Klinična študija AFFIRM

Učinkovitost monoterapije se je ocenjevala v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, 2 leti trajajoči študiji (študija AFFIRM) bolnikov z RRMS, ki so imeli najmanj 1 leto pred vključitvijo vsaj en klinični recidiv in po lestvici prizadetosti EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) med 0 in 5 točkami. Povprečna starost je bila 37 let, povprečno trajanje bolezni pa 5 let. Bolnike so randomizirali v razmerju 2 : 1 za dajanje natalizumaba 300 mg (n = 627) ali placeba (n = 315) vsake 4 tedne do 30 infuzij. Nevrološke ocenitve so potekale vsakih 12 tednov in v primeru suma na recidiv. Ocene lezij s slikanjem z magnetno resonance, vidnih z gadolinijem in obteženih s T1, in hiperintenzivnih lezij T2, so se izvajale letno.

Značilnosti in rezultati študije so predstavljeni v preglednici 2.

<b>Preglednica 2. Študija AFFIRM: glavne značilnosti in rezultati</b>		
Zasnova	Monoterapija; randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano, vzporedno, 120-tedensko preskušanje	
Preizkušanci	Bolniki z RRMS (McDonaldovi kriteriji)	
Zdravljenje	Placebo/natalizumab 300 mg i.v. vsake 4 tedne	
Opazovani dogodek – eno leto	Stopnja recidivov	
Opazovani dogodek –dve leti	Napredovanje po EDSS	
Sekundarni opazovani dogodki	Iz stopnje recidivov izpeljane spremenljivke/iz MRT-izpeljane spremenljivke	
Predmeti	Placebo	Natalizumab
Randomizirano	315	627
Dopolnjeno 1 leto	296	609
Dopoljnjeni 2 leti	285	589
Starost v letih, mediana (razpon)	37 (19–50)	36 (18–50)
Zgodovina obolesti za MS v letih, mediana (razpon)	6,0 (0–33)	5,0 (0–34)
Čas od diagnoze v letih, mediana (razpon)	2,0 (0–23)	2,0 (0–24)
Recidivi v preteklih 12 mesecih, mediana (razpon)	1,0 (0–5)	1,0 (0–12)
Izhodišče na EDSS, mediana (razpon)	2 (0–6,0)	2 (0–6,0)
<b>REZULTATI</b>		
Letna stopnja recidivov		
po enem letu (primarni opazovani dogodki)	0,805	0,261
po dveh letih	0,733	0,235
eno leto	Razmerje stopnje 0,33 IZ <sub>95 %</sub> 0,26; 0,41	
dve leti	Razmerje stopnje 0,32 IZ <sub>95 %</sub> 0,26; 0,40	
Brez recidiva		
po enem letu	53 %	76 %
po dveh letih	41 %	67 %
Prizadetosti		
delež napredovanja <sup>1</sup> (potrditev po 12 tednih; primarni izid)	29 %	17 %
	Razmerje nevarnosti 0,58, IZ <sub>95 %</sub> 0,43; 0,73, p < 0,001	
delež napredovanja <sup>1</sup> (potrditev po 24 tednih)	23 %	11 %
	Razmerje nevarnosti 0,46, IZ <sub>95 %</sub> 0,33; 0,64, p < 0,001	

MRS (0–2 leti)		
mediana % sprememba v obsegu hiperintenzivne lezije T2 (mm <sup>3</sup> )	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
povprečno število novih ali na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2	11,0	1,9 (p < 0,001)
povprečno število hipointenzivnih lezij T1	4,6	1,1 (p < 0,001)
povprečno število lezij, vidnih z gadolinijem	1,2	0,1 (p < 0,001)
<sup>1</sup> Napredovanje prizadetosti je bilo definirano s povečanjem na EDSS za vsaj 1,0 točke, od izhodiščne EDSS $\geq$ 1,0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov, ali s povečanjem na EDSS za vsaj 1,5 točke, od izhodiščne EDSS = 0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov.		

Pri podskupini bolnikov, pri katerih je bilo indicirano zdravljenje hitro razvijajoče se hude RRMS (bolniki z najmanj 2 recidivoma in vsaj 1 lezijo, vidno z gadolinijem), je letna stopnja recidivov pri skupini, ki je prejela natalizumab (n = 148) znašala 0,282, pri skupini, ki je prejela placebo (n = 61), pa 1,455 (p < 0,001). Razmerje nevarnosti za napredovanje prizadetosti je bilo 0,36 (95-% IZ: 0,17; 0,76) p = 0,008. Ti rezultati so bili pridobljeni iz *post hoc* analize in jih je treba razlagati s previdnostjo. Informacije o resnosti recidivov, pred vključitvijo bolnikov v študijo, niso na voljo.

#### Opazovalni program natalizumaba

Vmesna analiza rezultatov (maja 2015) potekajočega opazovalnega programa natalizumaba, multicentrične študije 4. faze z enim krakom (n = 5770), je pokazala, da so bolniki, ki so prešli z interferona beta (n = 3255) ali glatiramer acetata (n = 1384) na natalizumab, pokazali dolgotrajno pomembno zmanjšanje letne stopnje recidivov (p < 0,0001). Srednji rezultati EDSS so ostali stabilni 5 let. Skladno z rezultati učinkovitosti, ugotovljenimi pri bolnikih, ki so prešli z interferona beta ali glatiramer acetata na natalizumab, so pri bolnikih, ki so prešli s fingolimoda (n = 147) na to zdravilo, opazili pomembno zmanjšanje letne stopnje recidivov (ARR – annualised relapse rate), ki je ostala stabilna 2 leti, srednji rezultati EDSS pa so bili podobni od izhodišča do 2. leta. Pri razlagi teh podatkov moramo upoštevati omejeno velikost vzorca in krajše trajanje izpostavljenosti natalizumabu pri tej podskupini bolnikov.

#### Pediatrična populacija

Opravili so metaanalizo obdobja trženja zdravila, za katero so uporabili podatke 621 pediatričnih bolnikov z MS, zdravljenih z natalizumabom (mediana starost 17 let, razpon je bil od 7 do 18 let, 91 % jih je bilo starih  $\geq$  14 let). Znotraj te analize je omejena podskupina bolnikov s podatki, ki so bili na voljo pred zdravljenjem (158 od 621 bolnikov), pokazala zmanjšanje ARR z 1,466 (95-% IZ: 1,337; 1,604) pred zdravljenjem na 0,110 (95-% IZ: 0,094; 0,128).

#### Odmerjanje s podaljšanim intervalom

V vnaprej opredeljeni, retrospektivni analizi bolnikov iz ZDA, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV in ki so bili intravensko zdravljeni z natalizumabom, so primerjali tveganje za PML pri bolnikih, zdravljenih z odobrenim intervalom odmerjanja, in bolnikih, zdravljenih s podaljšanim intervalom odmerjanja, kot je bilo ugotovljeno v obdobju zadnjih 18 mesecev izpostavljenosti (PIO – povprečni interval odmerjanja je bil približno 6 tednov). Večina (85 %) bolnikov, ki so prejeli PIO, je pred prehodom na PIO prejela odobreno odmerjanje  $\geq$  1 leto. Analiza je pokazala klinično pomembno in statistično značilno zmanjšanje tveganja za PML pri bolnikih, zdravljenih s PIO (razmerje tveganja = 0,06; 95-% IZ razmerja tveganja = od 0,01 do 0,22).

Učinkovitost temelji na bolnikih, ki so prešli na daljše intervale odmerjanja po  $\geq$  1 letu odobrenega odmerjanja tega zdravila z intravenskim infundiranjem in pri katerih v letu pred prehodom na daljše intervale odmerjanja ni prišlo do recidiva. Trenutno farmakokinetično/farmakodinamično statistično modeliranje in simulacija kažeta, da je tveganje za aktivno multiplo sklerozo pri bolnikih, ki preidejo na daljše intervale odmerjanja, lahko večje pri bolnikih, ki imajo intervale odmerjanja  $\geq$  7 tednov. Za potrditev teh ugotovitev niso bile opravljene nobene prospektivne klinične študije.



Učinkovitosti natalizumaba, dajanega s PIO, niso dokazali; zato je razmerje med koristmi in tveganji PIO neznan (glejte „Intravensko dajanje enkrat na šest tednov“).

#### *Intravensko dajanje enkrat na šest tednov*

Učinkovitost in varnost so ocenili v prospektivni, randomizirani, intervencijski, kontrolirani, odprti, za ocenjevalce slepi mednarodni študiji 3. faze (NOVA, 101MS329), ki je zajela bolnike z recidivno remitentno MS po McDonaldovih merilih iz leta 2017, ki so vsakih 6 tednov intravensko prejeli natalizumab. Študija je bila zasnovana za ocenjevanje razlike v učinkovitosti med shemama odmerjanja enkrat na šest tednov in enkrat na štiri tedne.

V študiji so randomizirali 499 bolnikov, starih 18 do 60 let, z rezultatom EDSS  $\leq 5,5$  ob presejanju, ki so prejeli najmanj 1 leto zdravljenja z natalizumabom intravensko enkrat na štiri tedne in so bili klinično stabilni (nobenega recidiva v zadnjih 12 mesecih, nobenih lezij T1, vidnih z gadolinijem (Gd), ob presejanju). V študiji so ocenjevali bolnike, ki so prešli na odmerjanje enkrat na šest tednov po najmanj enem letu intravenskega zdravljenja z odmerjanjem natalizumaba enkrat na štiri tedne, glede na bolnike, ki so nadaljevali z intravenskim zdravljenjem enkrat na štiri tedne.

Izhodiščne demografske podskupine po starosti, spolu, trajanju izpostavitve natalizumabu, državi, telesni masi, statusu anti-JCV in številu recidivov v letu pred prvim odmerkom, številu recidivov med prejetjem natalizumaba, številu predhodnih DMT in vrsti predhodnega DMT so bile podobne med zdravljenima skupinama z odmerjanjem enkrat na šest tednov in enkrat na štiri tedne.

<b>Preglednica 3. Študija NOVA: glavne značilnosti in rezultati</b>		
Zasnova	Monoterapija; prospektivna, randomizirana, intervencijska, kontrolirana, odprta, za ocenjevalce slepa mednarodna študija faze 3b	
Bolniki	RRMS (merila po McDonaldu)	
uporabljeno zdravljenje (1. del)	Natalizumab enkrat na štiri tedne 300 mg i.v.	Natalizumab enkrat na šest tednov 300 mg i.v.
randomiziranih	248	251
<b>REZULTATI</b>		
Populacija mITT <sup>a</sup> za 1. del do 72. tedna	242	247
Novc/na novo povečane (N/NP) lezije T2 od izhodišča do 72. tedna bolniki s številom lezij = 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 %)
manjkajo	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Prilagojeno povprečje N/NP hiperintenzivnih lezij T2 (primarni opazovani dogodek)* 95-% IZ <sup>b,c</sup>	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Delež bolnikov, pri katerih so se razvile N/NP lezije T2	4,1 %	4,3 %
Delež bolnikov, pri katerih so se razvile T1-hipointenzivne lezije	0,8 %	1,2 %
Delež bolnikov, pri katerih so se razvile lezije, vidne z Gd	0,4 %	0,4 %
Prilagojena pogostnost recidivov, preračunana na koledarsko leto	0,00010	0,00013
Delež bolnikov brez recidivov**	97,6 %	96,9 %

Delež bolnikov brez 24-tedenskega potrjenega poslabšanja EDSS	92 %	90 %
<sup>a</sup>	Populacija mITT, v katero so bili vključeni vsi randomizirani udeleženci, ki so prejeli vsaj 1 odmerek v študiji uporabljenega zdravila (natalizumab SID ali natalizumab PIO) in ki so imeli vsaj 1 poizhodiščni rezultat od naslednjih ocen klinične učinkovitosti: ocene učinkovitosti z MRS, recidivi, lestvice EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI.	
<sup>b</sup>	Ocenjeno z uporabo negativne binomialne regresije z zdravljenjem kot klasifikacijo in izhodiščno telesno maso ( $\leq 80$ proti $> 80$ kg), trajanjem izpostavljenosti natalizumabu v izhodišču ( $\leq 3$ proti $> 3$ leta) in regijo (Severna Amerika, Združeno kraljestvo, Evropa in Izrael ter Avstralija) kot sopspremenljivkami.	
<sup>c</sup>	Ugotovljene lezije so vključene v analizo ne glede na sočasne dogodke, manjkajoče vrednosti zaradi učinkovitosti ali varnosti (6 bolnikov je prešlo na odmerjanje enkrat na štiri tedne, 1 bolnik na odmerjanju enkrat na šest tednov in 1 bolnik na odmerjanju enkrat na štiri tedne pa sta prenehala z zdravljenjem) pa so pripisane na podlagi najslabših primerov pri bolnikih na zdravljenju ob istem pregledu v isti skupini zdravljenja ali podobno z večkratnim pripisovanjem.	
*	Številčno razliko v N/NP lezijah med obema skupinama zdravljenja je povzročilo veliko število lezij, ki so se pojavile pri dveh bolnikih v skupini z odmerjanjem enkrat na šest tednov – pri enem bolniku so se razvile lezije tri mesece po prenehanju zdravljenja, pri drugem bolniku pa je bila v 72. tednu postavljena diagnoza asimptomatske PML.	
**	Recidivi – klinični recidivi so bili ocenjeni kot definirani z novimi ali recidivnimi nevrološkimi simptomi, ki niso bili povezani z zvišano telesno temperaturo ali infekcijo in so trajali najmanj 24 ur.	

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ugotovljena srednja najvišja koncentracija v serumu pri bolnikih z MS po ponavljajočem intravenskem dajanju 300-mg odmerka natalizumaba je bila  $110 \pm 52$   $\mu\text{g/ml}$ . Srednja povprečna najnižja koncentracija natalizumaba pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja se je v obdobju dajanja pri odmerjanju enkrat na štiri tedne gibala od 23  $\mu\text{g/ml}$  do 29  $\mu\text{g/ml}$ . Povprečne najnižje koncentracije pred naslednjim odmerkom so bile pri shemi odmerjanja enkrat na šest tednov vedno približno 60 do 70 % nižje kot pri shemi odmerjanja enkrat na štiri tedne. Predvideni čas do stanja dinamičnega ravnovesja je bil približno 24 tednov. Analiza populacijske farmakokinetike zajema 12 študij in 1781 preiskovancev, ki so prejeli odmerke od 1 do 6 mg/kg in stalne odmerke 150/300 mg.

### Porazdelitev

Mediana volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 5,96 l (4,59–6,38 l, 95-% interval zaupanja).

### Izločanje

Populacijska mediana ocene linearne očistka je bila 6,1 ml/h (5,75–6,33 ml/h, 95-odstotni interval zaupanja) in ocenjena mediana razpolovnega časa je bila 28,2 dneva. Interval 95. percentila končnega razpolovnega časa je znašal med 11,6 in 46,2 dneva.

Populacijska analiza, ki se je izvajala na vzorcih 1781 bolnikov, je raziskala učinke izbranih sopspremenljivk, vključno s telesno maso, starostjo, spolom, prisotnostjo proti-natalizumabnih protiteles in pripravkov na farmakokinetiko. Ugotovili so, da na izločevanje natalizumaba vplivajo le telesna masa, prisotnost proti-natalizumabnih protiteles in pripravek, uporabljen v študijah 2. faze. Očistek natalizumaba se je s telesno maso povečal manj kot sorazmerno, pri čemer je sprememba telesne mase  $\pm 43$  % povzročila  $-33$ -% do  $30$ -% spremembo očistka. Prisotnost obstojnih proti-natalizumabnih protiteles je povečala očistek natalizumaba za približno 2,45-krat, kar je v skladu z zmanjšanjem serumskih koncentracij natalizumaba, ugotovljenih pri bolnikih z obstojnimi pozitivnimi protitelesi.

### Posebne populacije

#### Pediatrična populacija

Farmakokinetike natalizumaba pri otrocih, obolelih za MS, niso ugotavljali.

### Ledvična okvara

Farmakokinetike natalizumaba pri bolnikih z ledvično insuficienco niso raziskovali.

### Jetrna okvara

Farmakokinetike natalizumaba pri bolnikih z jetrno insuficienco niso raziskovali.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V skladu s farmakološko aktivnostjo natalizumaba se je pokazala spremenjena izmenjava limfocitov tako, da je v večini študij *in vivo* poraslo število levkocitov, masa vranice pa se je povečala. Za te reverzibilne spremembe ni bilo videti, da imajo neželene toksikološke posledice.

Pri študijah na miših dajanje natalizumaba ni vplivalo na rast in zasevke celic tumorja melanoma in limfoblastne levkemije.

Klastogeni ali mutageni učinek natalizumaba pri Amesovem preskusu ali v metodi človeške kromosomske aberacije ni bil ugotovljen. Natalizumab ni kazal učinkov v metodi *in vitro*  $\alpha$ 4-integrin-pozitivne proliferacije ali citotoksičnosti tumorske linije.

Pri samicah budre so opazili zmanjšano plodnost v eni študiji pri odmerkih, ki presegajo odmerek za zdravljenje ljudi; natalizumab ni vplival na plodnost samcev.

Učinek natalizumaba na razmnoževanje so ocenili v 5 študijah, 3 na budrah in 2 na opicah *cynomolgus*. Študije niso pokazale teratogenih učinkov ali učinkov na rast ploda. V eni študiji z budrami so opazili majhen upad preživetja mladičev. V eni študiji z opicami se je število abortusov obravnavanih opic podvojilo pri dajanju 30 mg/kg natalizumaba v primerjavi z ujemajočimi kontrolnimi skupinami. To je bila posledica visoke incidence abortusov v tretirani skupini prve kohorte, ki ni bila opažena v drugi kohorti. V nobeni drugi študiji niso ugotovili učinka na stopnjo abortusa. Študija na brejih opicah *cynomolgus* je na plodu pokazala spremembe, povezane z natalizumabom, ki so vključevale blago anemijo, zmanjšano število trombocitov, povečano maso vranice in zmanjšano maso jeter in priželjca. Spremembe so povezane s povečano vranično ekstramedularno hematopoezo, atrofijo priželjca in zmanjšano jetrno hematopoezo. Potomci, rojeni materam, tretiranih z natalizumabom do skotitve, so imeli zmanjšano število trombocitov, vendar niso kazali znakov anemije. Vse spremembe so bile opazovane pri odmerkih, višjih od odmerkov za zdravljenje ljudi, ki so bile po očistku natalizumaba reverzibilne.

Pri opicah *cynomolgus*, tretiranih z natalizumabom do skotitve, so bile nizke ravni natalizumaba ugotovljene v opičjem mleku nekaterih živali.

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
histidin  
histidin monohidroklorid  
polisorbat 80 (E 433)  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Inkompatibilnosti z injekcijsko brizgo iz polipropilena, vrečkami iz polivinilklorida, polietilena ali polipropilena in infuzijskimi cevkami iz polivinilklorida ali poliuretana niso opazili.

## 6.3 Rok uporabnosti

### Neodprta viala

3 leta

### Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega vidika se priporoča, da z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje razredčeno raztopino takoj uporabite. Razredčeno raztopino, ki je ne porabite takoj, morate shraniti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in infundirati v roku 24 ur po razredčitvi. Za shranjevanje med uporabo in pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

15 ml koncentrat v viali (steklo vrste I) z brombutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim zapiralom z dvižno zaporko.

Pakiranje z eno vialo na škatlo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### Navodila za uporabo

- Pred razredčitvijo in dajanjem preverite, ali so v viali delci. Če opazite delce in/ali če raztopina v viali ni brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna, vialo ne smete uporabiti.
- Pri pripravi raztopine za intravensko infundiranje uporabite aseptično tehniko. Z vialo odstranite dvižno zaporko. Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi središče gumijastega zamaška in izvlecite 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
- 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje dodajte 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje. Raztopino nežno obračajte, da se povsem premeša. Ne stresajte.
- To zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili ali topili.
- Pred dajanjem vizualno preverite razredčeno raztopino glede delcev ali obarvanja. Obarvane raztopine ali raztopine, v kateri so delci, ne smete uporabiti.

- Raztopino uporabite takoj, ko je mogoče in najpozneje 24 ur po razredčitvi. Raztopina, ki se hrani pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (ne zamrzujte), se mora pred infundiranjem segreti na sobno temperaturo.
- Razporejeno na 1 uro infundirajte približno 2 ml razredčene raztopine na minuto.
- Po končanem infundiranju sperite intravensko linijo z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.
- Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Avstrija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/23/1745/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. september 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Avstrija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Glede na trenutno spremljanje bolnikov na nacionalni ravni, ki se zdravijo z zdravilom Tyruko, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovoriti in uskladiti s pristojnimi nacionalnimi organi glede ukrepov za nadaljnje povečanje tega spremljanja (npr. registri in študije spremljanja v obdobju trženja zdravila), kot je primerno. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovorjene ukrepe za spremljanje izpolni v časovnem okviru, dogovorjenem s pristojnimi nacionalnimi organi.

Izobraževalni program je namenjen izobraževanju zdravstvenih delavcev in bolnikov/skrbnikov o možnih in obstoječih dejavnikih tveganja za razvoj PML, diagnozi in zdravljenju ter prepoznavanju in obvladovanju morebitnih posledic.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, kjer se trži zdravilo Tyruko, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali zdravilo Tyruko, imeli dostop ali prejeli naslednja izobraževalna gradiva:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike:
  - Povzetek glavnih značilnosti zdravila
  - Vodnik za zdravnike z informacijami in smernicami glede obravnave
- Paket izobraževalnih gradiv za bolnika:
  - Navodilo za uporabo
  - Opozorilna kartica za bolnika
  - Obrazec za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja
  - Obrazec za prekinitev zdravljenja

To izobraževalno gradivo mora vsebovati naslednje ključne elemente:

#### **Vodnik za zdravnike z informacijami in smernicami glede obravnave:**

- Osnovne informacije o povečanem tveganju za atipične/oportunistične okužbe, zlasti PML, ki se lahko pojavijo pri zdravljenju z zdravilom Tyruko, vključno s podrobno obravnavanimi podatki (vključno z **epidemiologijo, etiologijo in patologijo**), ki se nanašajo na razvoj PML pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tyruko.
- Informacije v zvezi s prepoznavanjem **dejavnikov tveganja** za PML, povezano z zdravilom Tyruko, vključno s podrobnostmi algoritma za oceno tveganja za PML, ki povzema tveganje za PML glede na dejavnik tveganja (stanje protiteles proti virusu Johna Cunninghama [JCV], predhodna uporaba IS in trajanje zdravljenja [po letih zdravljenja]) in razčlenitev tega tveganja glede na vrednost indeksa, kadar je to primerno.
- **Informacije o podaljšanju intervala odmerjanja za zmanjšanje tveganja za PML**, vključno z opomnikom o odobreni shemi odmerjanja.
- Vključitev **smernic za spremljanje** MRS in protiteles proti JCV na podlagi tveganja za PML, vključno s priporočenim časovnim okvirom, protokoli in razlago rezultatov.
- Podrobnosti o **diagnozi PML**, vključno z glavnimi dejavniki, klinično oceno (vključno z MRS in laboratorijskimi testi) ter razlikovanju med PML in MS.
- Priporočila za **obravnavo** v primeru suma na PML, vključno z razmislekom o učinkovitosti zdravljenja s PLEX in obvladovanju povezanega IRIS.
- Podrobnosti o **prognozi PML**, vključno z informacijami o izboljšanih izidih, opaženih pri asimptomatskih primerih PML.



- Opomnik, da je treba ne glede na prisotnost ali odsotnost dejavnikov tveganja za PML **po prekinitvi zdravljenja** in še 6 mesecev po prekinitvi zelo pozorno klinično spremljati vse bolnike, ki so se zdravili z zdravilom Tyruko.
- Opomnik, da se je treba z bolnikom pogovoriti o razmerju med koristjo in tveganjem zdravljenja z zdravilom Tyruko, in zahtevo za izročitev paketa izobraževalnih gradiv za bolnika.

#### **Opozorilna kartica za bolnika:**

- Opomnik za bolnike, da naj kartico pokažejo vsakemu zdravniku in/ali skrbniku, ki sodeluje pri njihovem zdravljenju, in jo hranijo 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Tyruko.
- Opomnik za bolnike, naj pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tyruko natančno preberejo navodilo za uporabo in naj zdravljenja z zdravilom Tyruko ne začnejo, če imajo resne težave z imunskim sistemom.
- Opomnik za bolnike, naj med prejemanjem zdravila Tyruko ne jemljejo zdravil za dolgotrajno zdravljenje MS.
- Opis PML, možnih simptomov in obravnave PML.
- Opomnik, kako naj poročajo o neželenih učinkih.
- Podatki bolnika, lečečega zdravnika in datuma začetka jemanja zdravila Tyruko.

#### **Obrazca za uvedbo zdravljenja in nadaljevanje zdravljenja:**

- Informacije o PML in IRIS, vključno s tveganjem za razvoj PML med zdravljenjem z zdravilom Tyruko, razčlenjenim glede na predhodno zdravljenje z imunosupresivi in okužbo z JCV.
- Potrditev, da se je zdravnik z bolnikom pogovoril o tveganjih PML in tveganju IRIS, če se zdravljenje prekine zaradi suma na PML, in potrditev bolnikovega razumevanja tveganj PML in da je prejel kopijo obrazca za uvedbo zdravljenja in opozorilno kartico za bolnika.
- Podatki o bolniku in zdravniku, ki je zdravilo predpisal.

Obrazec za nadaljevanje zdravljenja mora vsebovati elemente obrazca za uvedbo zdravljenja in izjavo, da se tveganje PML povečuje s trajanjem zdravljenja in da predstavlja zdravljenje daljše od 24 mesecev še dodatno tveganje.

#### **Obrazec za prekinitev zdravljenja**

- Informacije za bolnika, da so poročali o PML še do 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Tyruko, zato mora imeti bolnik opozorilno kartico pri sebi tudi po prenehanju zdravljenja.
- Opomnik s simptomi PML in kdaj je treba opraviti slikanje z MRS.
- Poročanje neželenih učinkov.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tyruko 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
natalizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Vsaka 15 ml viala koncentrata vsebuje 300 mg natalizumaba (20 mg/ml). Razredčena raztopina za infundiranje vsebuje približno 2,6 mg/ml natalizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid, histidin, histidin monohidroklorid, polisorbitat 80 (E 433) in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
300 mg/15 ml

1 viala

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

intravenska uporaba po redčenju.  
Po razredčenju ne stresajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.  
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Avstrija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/23/1745/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH  
NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Tyruko 300 mg sterilni koncentrat  
natalizumab

**2. POSTOPEK UPORABE**

Intravenska uporaba po redčenju. Ne stresajte.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

300 mg/15 ml

**6. DRUGI PODATKI**

Dodatni podatki na fiksnem delu nalepke:

PC

Podatki na odstranljivi nalepki:

Tyruko 300 mg

natalizumab

15 ml

PC

EXP

Lot

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Tyruko 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje natalizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

Poleg teh navodil boste prejeli tudi opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije v zvezi z varnostjo, za katere morate vedeti, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom Tyruko in med samim zdravljenjem s tem zdravilom.

- Navodilo in opozorilno kartico za bolnika shranite. Morda ju boste želeli ponovno prebrati. Navodilo in opozorilno kartico za bolnika shranite med zdravljenjem in šest mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila, ker se lahko neželeni učinki pojavijo celo po končanem zdravljenju.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Tyruko in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tyruko
3. Kako se daje zdravilo Tyruko
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tyruko
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Tyruko in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Tyruko se uporablja za zdravljenje multiple skleroze (MS). Vsebuje učinkovino natalizumab, ki se imenuje monoklonsko protitelo.

MS povzroča vnetje v možganih, ki poškoduje živčne celice. To vnetje se zgodi, ko bele krvne celice pridejo v možgane in hrbtenjačo. To zdravilo belim krvnim celicam preprečuje vstop v možgane. Poškodbe živčnih celic, ki jih povzroča MS, se tako zmanjšajo.

#### **Simptomi multiple skleroze**

Simptomi MS so različni pri različnih bolnikih, morda boste vi doživeli nekatere ali nobenega.

**Vključujejo lahko:** težave s hojo, odrevenelost obraza, rok ali nog, težave z vidom, utrujenost, občutek neuravnoteženosti ali slabotnosti, težave z mehurjem ali črevesjem, težave z razmišljanjem in koncentracijo, depresijo, akutne ali kronične bolečine, težave s spolnostjo, otrdelost mišic, mišične krče. Izbruh teh simptomov se imenuje *recidiv* (tudi poslabšanje bolezni ali zagon). Pri recidivu lahko simptome opazite nenadno, v nekaj urah ali počasi napredujoče nekaj dni. Običajno se simptomi postopoma izboljšujejo (to se imenuje remisija).



## Kako lahko zdravilo Tyruko pomaga

V preskušanjih je to zdravilo približno prepolovilo nastanek nezmožnosti, ki jo povzroča MS, in zmanjšalo število zagonov MS za približno dve tretjini. Med zdravljenjem s tem zdravilom morda ne boste opazili izboljšanja, vendar lahko še vedno preprečuje poslabšanje MS.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tyruko

Preden začnete z zdravljenjem s tem zdravilom, je pomembno, da se z zdravnikom pogovorite o morebitnih pričakovanih koristih tega zdravljenja in o tveganjih, ki so z njim povezana.

### Zdravila Tyruko ne smete dobiti

- če ste **alergični** na natalizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če vam je bila postavljena **diagnoza PML** (progresivna multifokalna levkoencefalopatija), ki je občasna okužba možganov;
- če imate resne težave z **imunskim sistemom**. To je lahko zaradi bolezni (kot je HIV) ali zaradi zdravil, ki jih jemljete ali ste jih jemali v preteklosti (glejte spodaj);
- če jemljete **zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem**, vključno z nekaterimi drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje MS, saj se ta zdravila ne smejo uporabljati z zdravilom Tyruko;
- če **imate raka** (razen v primeru vrste kožnega raka, ki se imenuje *bazocelularni karcinom*).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

**Z zdravnikom se morate pogovoriti**, ali je zdravilo Tyruko za vas najprimernejše zdravljenje. To naredite, preden začnete uporabljati zdravilo Tyruko in ko prejimate zdravilo Tyruko že več kot dve leti.

### Možna možganska okužba (PML)

Nekateri ljudje, ki prejemajo to zdravilo (manj kot 1 od 100), so imeli občasno okužbo možganov, imenovano PML (progresivna multifokalna levkoencefalopatija). PML lahko povzroči resno invalidnost ali smrt.

- Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik za **vse bolnike uredil krvne preiskave** za odkrivanje okužbe z virusom JC. Virus JC je pogost virus, zaradi katerega običajno ne zbolite. Vendar pa je PML povezana s povečanjem virusa JC v možganih. Vzrok za to povečanje pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tyruko, ni jasen. Pred zdravljenjem in med njim bo zdravnik opravil krvne preiskave, da preveri, ali imate protitelesa proti virusu JC, kar je znak, da ste okuženi z njim.
- Vaš zdravnik bo za vas uredil **magnetnoresonančno slikanje (MRS)**, ki bo med zdravljenjem ponovljeno, da se izključi PML.
- **Simptomi PML** so lahko podobni recidivu MS (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). PML lahko dobite tudi do 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Tyruko.
- **Čim prej obvestite zdravnika**, če opazite slabšanje MS in če med zdravljenjem z zdravilom Tyruko ali še do 6 mesecev po njem opazite nove simptome.
- **Svojemu partnerju ali skrbniku** povejte, na kaj je treba biti pozoren (glejte tudi poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). Nekateri simptomi boste morda težko sami opazili, na primer spremembe razpoloženja ali vedenja, zmedenost, težave z govorom in komunikacijo. Če se

pojavi kar koli od tega, **boste morda morali opraviti dodatne preiskave**. V naslednjih 6 mesecih po prenehanju zdravljenja z zdravilom Tyruko bodite še naprej pozorni na simptome.

- Shranite opozorilno kartico za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik. Ta vsebuje zadevne informacije. Pokažite jo svojemu partnerju ali skrbniku.

**Tri stvari lahko povečajo tveganje za PML z zdravilom Tyruko.** Če imate dva ali več teh dejavnikov tveganja, se tveganje še poveča:

- Če imate v krvi **protitelesa proti virusu JC**. Ta so znak, da je virus v vašem telesu. Pred zdravljenjem z zdravilom Tyruko in med njim boste opravili preiskave.
- Če se **dolgotrajno zdravite** z zdravilom Tyruko, zlasti, če je to dlje kot dve leti.
- Če ste jemali zdravilo, imenovano *imunosupresiv*, ki zmanjša aktivnost vašega imunskega sistema.

Virus JC lahko povzroči tudi **drugo bolezen**, imenovano JCV GCN (JCV nevropatija zrnastih celic), o kateri so poročali pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tyruko. Simptomi JCV GCN so podobni simptomom PML.

Zdravnik lahko teste pri bolnikih, **pri katerih je tveganje za PML manjše**, redno ponavlja za ugotavljanje, da:

- še vedno nimate protiteles proti virusu JC v krvi;
- če se zdravite dlje kot 2 leti; če imate še vedno nižje ravni protiteles proti virusu JC v krvi.

### **Če kdo dobi PML**

PML se lahko zdravi in zdravljenje z zdravilom Tyruko se ustavi. Vendar nekateri ljudje dobijo reakcijo, ker se zdravilo Tyruko odstrani iz telesa. Ta reakcija (znana kot IRIS ali vnetni sindrom obnove imunskega sistema) lahko povzroči, da se vam bolezen poslabša, kar vključuje tudi poslabšano delovanje možganov.

### **Bodite pozorni na druge okužbe**

Nekatere okužbe, ki niso PML, so lahko tudi resne in so lahko posledica virusov, bakterij in drugih vzrokov.

**Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če menite, da imate okužbo (glejte tudi poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

### **Spremembe ravni trombocitov**

Natalizumab lahko zmanjša število trombocitov, ki so odgovorni za strjevanje krvi. To lahko povzroči stanje, imenovano trombocitopenija (glejte poglavje 4), kar pomeni, da se vaša kri morda ne strjuje dovolj hitro za zaustavitev krvavitve. To lahko privede do pojava modric in resnejših težav, kot je čezmerna krvavitev. Če se vam pojavijo nepojasnjene modrice, rdeče ali vijoličaste pike na koži (imenovane petehije), krvavitev iz kožnih ureznin, ki ne preneha oziroma se še naprej izceja, dolgotrajna krvavitev iz dlesni ali nosu, kri v urinu ali blatu ali krvavitev v beločnicah, se takoj posvetujte z zdravnikom.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne smete dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

## Druga zdravila in zdravilo Tyruko

Obvestite zdravnika, če prejimate, ste pred kratkim prejeli ali pa boste morda začeli prejemati katero koli drugo zdravilo.

- **Tega zdravila ne smete dobiti**, če se zdaj zdravite z drugimi zdravili, ki vplivajo na **imunski sistem**, vključno z nekaterimi zdravili za zdravljenje multiple skleroze.
- Če ste **predhodno** prejeli zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, morda ne boste mogli dobiti tega zdravila.

## Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

- **Ne uporabljajte tega zdravila, če ste noseči**, razen če ste se tako dogovorili z zdravnikom. Zdravnika nemudoma obvestite, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev.
- **Zdravilo Tyruko se med dojenjem ne sme uporabljati**. Zdravnik vam bo pomagal, da se odločite, ali boste prenehali dojit ali uporabljati to zdravilo.

Zdravnik bo upošteval tveganje za dojenčka in koristi za mater.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Omotica je zelo pogost neželeni učinek in če se pojavi pri vas, ne smete voziti ali upravljati strojev.

## Zdravilo Tyruko vsebuje natrij

Ena viala tega zdravila vsebuje 2,3 mmol (ali 52 mg) natrija. Po redčenju za uporabo vsebuje zdravilo 17,7 mmol (ali 406 mg) natrija na odmerek. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

## 3. Kako se daje zdravilo Tyruko

Intravensko infuzijo zdravila Tyruko vam bo dal zdravnik z izkušnjami v zdravljenju MS. Če vaše predhodno zdravljenje ni povzročilo nobenih težav, vam lahko zdravnik drugo zdravilo za MS neposredno zamenja z zdravilom Tyruko.

- Zdravnik bo naročil **krvne preiskave**, da ugotovi, ali imate protitelesa proti virusu JC in druge morebitne težave.
- Zdravnik bo za vas uredil **slikanje z MR**, ki se bo med zdravljenjem ponovilo.
- **Pri prehodu z nekaterih zdravil za MS** vam bo zdravnik mogoče svetoval, da določen čas počakate, da bo večina predhodnega zdravila odstranjena iz vašega telesa.
- Priporočeni odmerek za odrasle je 300 mg na vsake štiri tedne.
- Pred uporabo je treba zdravilo Tyruko razredčiti. Zdravilo se daje s kapljanjem v veno (z intravensko infuzijo), običajno v roko. Infundiranje traja približno 1 uro.
- Informacije za zdravstveno osebje o pripravi in dajanju tega zdravila so na koncu tega navodila.

## Če se prenehate zdraviti z zdravilom Tyruko

Redno odmerjanje zdravila Tyruko je pomembno, zlasti v prvih mesecih zdravljenja. Pomembno je, da z zdravljenjem nadaljujete tako dolgo, dokler vi in vaš zdravnik menita, da vam koristi. Pri bolnikih, ki

so prejeli enega ali dva odmerka zdravila Tyruko, nato pa prekinili zdravljenje za tri mesece ali več, je bila večja verjetnost za pojav alergijskih reakcij, ko so ponovno pričeli z zdravljenjem.

### **Preverjanje alergijskih reakcij**

Nekaj bolnikov je imelo alergijsko reakcijo na to zdravilo. Zdravnik bo morda med infundiranjem in še eno uro po tem preverjal alergijske reakcije. Glejte tudi poglavje 4, *Možni neželeni učinki*.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tyruko**

Če ste izpustili običajni odmerek zdravila Tyruko, se z zdravnikom dogovorite, da ga boste prejeli čim prej. S prejemanjem odmerka zdravila Tyruko lahko nato nadaljujete vsake štiri tedne.

### **Bo zdravilo Tyruko vedno delovalo?**

Pri nekaterih bolnikih, ki prejemaajo zdravilo Tyruko, lahko naravna zaščita telesa sčasoma ustavi pravilno delovanje zdravila, saj telo razvije protitelesa proti zdravilu. Zdravnik se lahko na podlagi krvnih preiskav odloči, ali pri vas to zdravilo ne učinkuje pravilno, in zdravljenje po potrebi ustavi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Tyruko, se posvetujte z zdravnikom. Pri uporabi tega zdravila vedno upoštevajte napotke v tem navodilu ali navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kar koli od naslednjega, **se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro**.

### **Znaki resne okužbe možganov:**

- spremembe osebnosti in vedenja, kot so zmedenost, delirij ali izguba zavesti,
- napadi (krči),
- glavobol,
- slabost/bruhanje,
- trd vrat,
- pretirana občutljivost na močno svetlobo,
- zvišana telesna temperatura,
- izpuščaj (kjer koli na telesu).

Te simptome lahko povzroča okužba možganov (encefalitis ali PML) ali njihovih ovojnic (meningitis).

### **Znaki drugih resnih okužb:**

- nepojasnjena zvišana telesna temperatura,
- huda driska,
- zasoplost,
- dolgotrajna omotica,
- glavobol,
- hujšanje,
- brezvoljnost,
- motnja vida,
- bolečina ali pordelost očesa.

### **Znaki alergijske reakcije:**

- srbeč izpuščaj (koprivnica),
- oteklina obraza, ustnic ali jezika,
- težave pri dihanju,
- bolečine ali nelagodje v prsih,

- zvišanje ali znižanje krvnega tlaka (zdravnik ali medicinska sestra bosta to opazila, ko bosta preverjala vaš krvni tlak).

Najverjetneje je, da se bodo le-ti pojavili med infundiranjem ali kmalu zatem.

#### **Znaki morebitnih težav z jetri:**

- porumenelost kože ali beločnic,
- nenavadno temen urin,
- nenormalni testi delovanja jeter.

**Takoj se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro**, če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov ali če mislite, da imate okužbo. **Opozorilno kartico za bolnika** in to navodilo za uporabo **pokažite** vsakemu zdravniku ali medicinski sestri, ki vas zdravi, ne le nevrologu.

#### **Drugi neželeni učinki**

**Zelo pogosti** (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe sečil,
- vnetje žrela in zamašen nos ali nosni izcedek,
- glavobol,
- omotica,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- bolečine v sklepih,
- utrujenost,
- omotica, siljenje na bruhanje (navzea), srbenje in mrzlica med infundiranjem ali kmalu zatem.

**Pogosti** (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov):

- anemija (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči blede kožo in zasoplost ali pomanjkanje energije),
- alergija (preobčutljivost),
- tresavica,
- srbeč izpuščaj (koprivnica),
- bruhanje,
- zvišana telesna temperatura,
- težave z dihanjem (dispneja),
- pordelost obraza ali telesa (zardevanje),
- okužba s herpesom,
- nelagodje okoli mesta infundiranja. Lahko se pojavijo modrice, pordelost, bolečina, srbenje ali oteklina.

**Občasni** (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov):

- huda alergija (anafilaktična reakcija),
- progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML),
- vnetna motnja po prenehanju uporabe zdravila,
- otekanje obraza,
- povečano število belih krvnih celic (eozinofilija),
- zmanjšanje števila trombocitov,
- hitro pojavljanje modric (purpura).

**Redki** (prizadenejo lahko največ 1 od 1000 bolnikov):

- herpetična okužba očesa,
- huda anemija (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči blede kožo in zasoplost ali pomanjkanje energije),
- huda podkožna oteklina,

- visoke ravni bilirubina v krvi (hiperbilirubinemija), ki lahko povzročijo simptome, kot so porumenelost oči ali kože, zvišana telesna temperatura in utrujenost.

**Neznana** (pogostnosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov):

- neobičajne okužbe (tako imenovane oportunistične okužbe),
- poškodbe jeter.

Če mislite, da se je pri vas pojavila okužba, **nemudoma govorite s svojim zdravnikom**.

To informacijo najdete tudi na opozorilni kartici za bolnika, ki vam jo je dal vaš zdravnik.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Tyruko**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

### **Zaprta viala:**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **Razredčena raztopina:**

Priporoča se, da razredčeno raztopino takoj uporabite. Razredčeno raztopino, ki je ne porabite takoj, morate shraniti pri temperaturi med 2 °C in 8 °C in infundirati v roku 24 ur po razredčitvi.

Če v tekočini opazite delce in/ali če je tekočina v viali obarvana, tega zdravila ne smete uporabiti.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Tyruko**

Učinkovina je natalizumab. Vsaka 15-ml viala koncentrata vsebuje 300 mg natalizumaba (20 mg/ml).

Razredčena raztopina za infundiranje vsebuje približno 2,6 mg/ml natalizumaba.

Druge sestavine so:

natrijev klorid (glejte poglavje 2, *Zdravilo Tyruko vsebuje natrij*)

histidin

histidin monohidroklorid

polisorbat 80 (E 433)

voda za injekcije

### **Izgled zdravila Tyruko in vsebina pakiranja**

Zdravilo Tyruko je brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna raztopina (sterilni koncentrat).

Vsaka škatla vsebuje eno stekleno vialo.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Avstrija

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

1. Pred razredčitvijo in dajanjem zdravila Tyruko preverite, ali so v viali delci. Če opazite delce in/ali če raztopina v viali ni brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna, vialo ne smete uporabiti.
2. Pri pripravi raztopine tega zdravila uporabite aseptično tehniko. Z vialo odstranite dvižno zaporko. Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi središče gumijastega zamaška in izvlecite 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
3. 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje dodajte 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje. Nežno obrnite raztopino, da se povsem premeša. Ne stresajte.
4. Zdravila Tyruko se ne sme mešati z drugimi zdravili ali topili.
5. Pred dajanjem vizualno preverite razredčeno raztopino glede delcev ali obarvanja. Obarvane raztopine ali raztopine, v kateri so delci, ne smete uporabiti.
6. Raztopino uporabite takoj, ko je mogoče, vendar najpozneje 24 ur po razredčitvi. Raztopina, ki se shrani pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (ne zamrzujte), se mora pred infundiranjem segreti na sobno temperaturo.
7. Razporejeno na 1 uro infundirajte približno 2 ml razredčene raztopine na minuto.
8. Po končanem infundiranju sperite intravensko linijo z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.
9. Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.
10. Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.
11. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.