

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg natalizumabot tartalmaz.

Hígítva (lásd 6.6 pont) az oldatos infúzió megközelítőleg 2,6 mg/ml natalizumabot tartalmaz.

A natalizumab egy rekombináns humanizált anti- $\alpha$ 4-integrin antitest, amelyet rekombináns DNS technológiával egér sejtvonalon állítanak elő.

### Ismert hatású segédanyag

Egy injekciós üveg 2,3 mmol (52 mg) nátriumot tartalmaz. A 100 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatban való hígítás után a gyógyszer 17,7 mmol (406 mg) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Színtelen, tiszta vagy enyhén opalizáló oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A TYSABRI betegségmódosító kezelésként önmagában javallott nagyon aktív relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek kezelésére a következő betegcsoportokban:

- Olyan betegeknél, akiknél legalább egy teljes és megfelelően lefolytatott betegségmódosító kezelés (DMT) ellenére nagyon aktív a betegség (a kivételeket és a kimosási periódusokkal kapcsolatos információt lásd a 4.4 és 5.1 pontban)

vagy

- Olyan betegeknél, akiknél a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex gyorsan súlyosbodik, azaz 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt, és 1 vagy több gadólińium-dúsulással járó lézió volt az agyi MRI-n, vagy jelentős növekedés volt a T2-léziókban a legutóbbi MRI-hez képest.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A TYSABRI-kezelés indítását és folyamatos felügyeletét neurológiai kórállapotok diagnózisában és kezelésében gyakorlott szakorvos végezheti olyan centrumokban, ahol szükség esetén MRI-vizsgálat végezhető.

A TYSABRI-kezelésben részesülő betegek részére biztosítani kell a betegfigyelmeztető kártyát, és tájékoztatni kell a betegeket a gyógyszer alkalmazásával járó kockázatokról (lásd még a betegtájékoztatót). Kétéves kezelést követően a betegeket ismét tájékoztatni kell a TYSABRI alkalmazásának kockázatairól, különös tekintettel a PML (progresszív multifokális leukoencephalopathia) emelkedett kockázatára, valamint ismertetni kell a betegeknél és gondozóiknak a PML okozta korai panaszokat és tüneteket.

Gondoskodni kell a túlérzékenységi reakciók kezeléséhez szükséges eszközök és anyagok hozzáférhetőségéről, MRI elérhetőségéről.

Egyes betegek immunszuppresszív kezelésben részesülhettek (pl. mitoxantron, ciklofoszamid, azatioprim). Ezen gyógyszerek potenciálisan elhúzódó immunszuppressziót okozhatnak, még az adagolásuk megszüntetése után is. Ezért a TYSABRI-kezelés megkezdése előtt az orvosnak meg kell győződnie arról, hogy ezek a betegek nem immunhiányos állapotúak-e (lásd még 4.4 pont).

### Adagolás

A TYSABRI 300 mg készítményt intravénás infúzió formájában 4 hetente egyszer alkalmazzák.

A terápia folytatását felül kell vizsgálni azoknál a betegeknél, akiknél 6 hónap után nem jelentkezik kedvező terápiás hatás.

A natalizumab két évig tartó alkalmazásával kapcsolatban rendelkezésre álló biztonságossági és hatásossági adatok kontrollos, kettős-vak vizsgálatokból származnak. Két év után a kezelést csak a potenciális haszon és kockázat ismételt felmérése után szabad folytatni. A betegeket ismét tájékoztatni kell a PML olyan kockázati tényezőiről, mint a kezelés időtartama, a TYSABRI-kezelés előtti immunszuppresszív terápia és a John Cunningham-vírus (JCV) ellenes antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont).

### *A kezelés újraindítása*

A kezelés újraindításának hatásosságát nem bizonyították, a biztonságosságot lásd a 4.4 pontban.

### Speciális betegcsoportok

#### *Idősek*

A TYSABRI nem javallott 65 évesnél idősebb betegek számára az erre a populációra vonatkozó adatok hiánya miatt.

#### *Vese- és májkárosodás*

Nem végeztek vizsgálatokat a vese-, illetve májkárosodás hatásainak tanulmányozására.

Az elimináció mechanizmusa és a populációs farmakokinetika eredményei alapján dóziskorrekciónak nem tűnik szükségesnek vese-, illetve májkárosodásban szenvedő betegeknél.

## *Gyermekek és serdülők*

A TYSABRI biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található.

### Az alkalmazás módja

A TYSABRI intravénásan alkalmazandó.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A hígítás után (lásd 6.6 pont) az infúziót körülbelül 1 óra alatt kell beadni, és a túlérzékenységi reakció okozta panaszok és tünetek felismerése érdekében a beteget mind az infúzió alatt, mind az infúzió befejezése után 1 órán keresztül megfigyelés alatt kell tartani.

A TYSABRI-t tilos bolus injekció formájában alkalmazni!

### **4.3 Ellenjavallatok**

A natalizumabbal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML).

Azon betegek, akiknél nagyobb a kockázata az opportunista fertőzéseknek, beleértve az immunhiányos állapotú betegeket (beleértve azokat, akik jelenleg immunszuppresszív terápiában részesülnek, vagy akik valamilyen előző kezelésből következően immunhiányos állapotúak (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Kombináció más DMT-vel.

Ismert aktív daganatok, kivéve a bazálsejtes bőrrákban szenvedő betegeket.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML)

A TYSABRI alkalmazását összefüggésbe hozták a PML fokozott kockázatával, a JC-vírus által okozott opportunista fertőzéssel, amely halálos lehet, vagy súlyos károsodást eredményezhet. A PML kialakulásának fokozott kockázata miatt a TYSABRI-kezelés előnyeit és kockázatait egyénileg kell újra mérlegelnie a szakorvosnak és a betegnek; a betegeket a kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell, és gondozóikkal együtt tájékoztatni kell őket a PML korai jeleiről és tüneteiről. A JC-vírus emellett JCV szemcsesejtes neuronopathiát (GCN) is okoz, amit TYSABRI-val kezelt betegeknél jelentettek. A JCV GCN tünetei hasonlóak a PML tüneteivel (azaz cerebellaris szindróma).

Az alábbi kockázati tényezők összefüggésbe hozhatók a PML kockázatának növekedésével.

- JCV ellenes antitestek jelenléte.
- A kezelés időtartama, különösen 2 éven túl. Két év elteltével az összes betegnek újra tájékoztatást kell kapnia a TYSABRI-kezeléssel járó esetleges PML kockázatáról.
- TYSABRI-kezelés előtti immunszuppresszív terápia.

A JCV ellenes antitest-pozitív betegeknél nagyobb a PML kialakulásának kockázata, mint a JCV ellenes antitest-negatív betegeknél. A PML mindhárom kockázati tényezőjével rendelkező betegeknél (vagyis akik JCV antitest-pozitívak és több mint 2 éve kapnak TYSABRI-kezelést és korábban immunszuppresszív terápiában részesültek) lényegesen nagyobb a PML kockázata.

A JCV ellenes antitest-pozitív TYSABRI-kezelésben részesülő olyan betegek esetén, akik korábban nem részesültek immunszuppresszív terápiában, a JCV ellenes antitest válasz mértéke (index) összefügg a PML kockázatának mértékével.

A nagy kockázatnak kitett betegek esetében a TYSABRI-kezelést csak akkor szabad folytatni, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat. Kérjük, hogy a különböző betegcsoportok PML kockázatának becslésekor vegye figyelembe az orvosoknak szóló tájékoztatót és a kezelési irányelveket.

### JCV ellenes antitestek vizsgálata

A JCV ellenes antitestek vizsgálata kiegészítő információt szolgáltat a TYSABRI-kezelés kockázatának stratifikálásához. A szérumban megjelenő JCV ellenes antitest vizsgálata ajánlott a TYSABRI-terápia megkezdése előtt vagy a gyógyszert kapó, ismeretlen antitest státuszú betegek esetében. A JCV ellenes antitest-negatív betegek esetében egy újabb JCV fertőzés, a fluktuáló antitest státusz vagy az álnegatív teszteredmények következtében a PML kockázata továbbra sem zárható ki. A JCV ellenes antitest-negatív betegeket ajánlatos 6 havonta ismételt megvizsgálni. Az alacsony indexértékkel rendelkező, korábban immunszuppresszív terápiában nem részesült betegek ismételt vizsgálata 6 havonta ajánlott, amint elérték a két éves kezelési időpontot.

A JCV ellenes antitest assay (ELISA) nem használható a PML diagnózisára. Plazmaferézis (PLEX) vagy intravénás immunglobulin (IVIg) alkalmazása jelentősen befolyásolhatja a szérumban JCV ellenes antitest vizsgálat eredményének értelmezését. A betegeknél nem végezhető JCV ellenes antitest vizsgálat a PLEX-et követő 2 héten belül, mivel az eljárás eltávolítja az antitesteket a szérumból, vagy IVIg alkalmazását követő 6 hónapon belül (azaz 6 hónap = az immunglobulinok felezési idejének 5-szöröse).

A JCV ellenes antitestek vizsgálatára vonatkozó további információért lásd az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” dokumentumot.

### A PML szűrése MRI-vel

A TYSABRI-kezelés megkezdéséhez friss (általában 3 hónagnál nem régebbi) MRI vizsgálati eredmény szükséges összehasonlítás céljából, amelyet legalább évente meg kell ismételni. A PML nagy kockázatának kitett betegek esetén gyakrabban (pl. 3-6 havonta) ismételt MR-vizsgálatokra van szükség, rövidített protokoll alkalmazásával. Ide tartoznak:

- azok a betegek, akik a PML mindhárom kockázati tényezőjével rendelkeznek (azaz JCV ellenes antitest-pozitívak és több mint 2 éve kapnak TYSABRI-kezelést és korábban immunszuppresszív terápiában részesültek),

vagy

- azok a betegek, akik magas JCV ellenes antitest indexértékkel rendelkeznek, már több mint 2 éve TYSABRI-kezelést kapnak és korábban nem részesültek immunszuppresszív terápiában.

A jelenlegi bizonyítékok alapján a PML kockázata alacsony, ha az indexérték 0,9, vagy alacsonyabb, és jelentősen megnő 1,5 felett olyan betegek esetén, akik már több mint 2 éve részesülnek TYSABRI-kezelésben (további információért lásd az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumot).

Nem végeztek a TYSABRI hatásosságát és biztonságosságát értékelő vizsgálatokat a betegek immunszuppresszáns hatású DMT-ről való átállításakor. Nem ismert, hogy az ilyen kezeléssel TYSABRI-ra átálló betegeknél magasabb-e a PML kockázata, ezért ezeket a betegeket gyakrabban kell monitorozni (ugyanúgy, mint az immunszuppresszáns gyógyszerekről TYSABRI-ra átálló betegeket).

A PML differenciáldiagnózist meg kell fontolni bármely olyan TYSABRI-t kapó SM betegnél, akinek neurológiai tünetek és/vagy új agyi léziók jelentkeznek az MR-felvételeken. Jelentettek olyan tünetmentes PML eseteket, ahol a diagnózis az MR-vizsgálaton és a cerebroszpinális folyadékból kimutatott JCV DNS-en alapult.

A TYSABRI-kezelésben részesülő betegek PML-kockázatának kezelésére vonatkozó további információért az orvosoknak el kell olvasniuk „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumot.

**Amennyiben PML-re vagy JCV GCN-re van gyanú, a további adagolást fel kell függeszteni, amíg ki nem zárják a PML-t.**

Az orvosnak értékelnie kell a beteget, hogy eldöntse, a tünetek valamilyen neurológiai diszfunkcióra utalnak-e, és ha így van, ezek a tünetek jellegzetes SM tünetek, vagy esetleg PML-re vagy JCV GCN-re utalnak. Ha bármilyen kétség merülne fel, meg kell fontolni további vizsgálatok elvégzését, így a lehetőleg kontrasztanyaggal végzett MRI vizsgálatot (összehasonlítva a kezelés előtti, kiindulási MRI-vel), a liquor JC virális DNS vizsgálatát, és a neurológiai vizsgálatok megismétlését az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek”-ben leírtak szerint (lásd Ajánlás a beteg felvilágosítására). Amint az orvos kizárta a PML és/vagy JCV GCN lehetőségét (szükség esetén a klinikai, képalkotó és/vagy laboratóriumi vizsgálatok megismétlésével, ha a klinikai gyanú fennmarad), a TYSABRI adagolását folytatni lehet.

Az orvosnak különösen figyelnie kell azokra a PML-re vagy JCV GCN-re utaló tünetekre, amelyeket a beteg esetleg nem vesz észre (pl. kognitív, pszichiátriai tünetek vagy cerebellaris szindróma). A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy tájékoztassák partnerüket vagy ápolóikat a kezelésükről, mivel ők észrevehetnek olyan tüneteket, amiket a betegek nem.

PML-ről számoltak be a TYSABRI abbahagyása után olyan betegeknél, akiknek a kezelés leállításakor a leletei nem utaltak PML-re. A betegeknél és az orvosoknak a TYSABRI abbahagyását követően is követniük kell ugyanazt a monitorozási protokollt, és körülbelül 6 hónapon át továbbra is figyelniük kell valamennyi új tünetre vagy panaszra, amely PML-re utalhat.

Ha a betegnél PML alakul ki, a TYSABRI adagolását véglegesen abba kell hagyni.

Immunhiányos állapotú, PML-ben szenvedő betegeknél az immunrendszer helyreállása után az állapot javulása volt megfigyelhető.

PML és IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladós szindróma)

Az IRIS a TYSABRI-val kezelt PML-es betegek csaknem mindegyikénél a gyógyszeres kezelés leállítására vagy a gyógyszer szervezetből (például plazmaferezissel) történő eltávolítása után alakul ki (lásd 5.2 pont). Az IRIS a PML-ben szenvedő betegeknél vélhetően az immunfunkció regenerálódásának eredménye, ami súlyos neurológiai szövődményekhez vezethet, és halálos lehet. A PML-ben szenvedő, TYSABRI-val kezelt betegeknél a plazmaferezis után napokkal-hetekkel kialakult IRIS lefolyását folyamatosan ellenőrizni kell, és a PML gyógyulása során a társuló gyulladásra megfelelő kezelést kell adni (a további információkat lásd az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című kiadványban).

## Fertőzések, beleértve az egyéb opportunistá fertőzéseket is

A TYSABRI alkalmazásával kapcsolatban egyéb opportunistá fertőzéseket jelentettek, elsősorban olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik vagy immunokompromittáltak voltak, vagy akinél jelentős kísérőbetegség állt fenn, bár jelenleg nem zárható ki, hogy a gyógyszer használatával ezen kísérőbetegségek nélküli betegeknél megnő az egyéb opportunistá fertőzések kockázata. Opportunistá fertőzéseket olyan SM-es betegeknél is megfigyeltek, akik monoterápia formájában részesültek TYSABRI-kezelésben (lásd 4.8 pont).

A TYSABRI fokozza a Herpes-Simplex és a Varicella-Zoster vírusok okozta encephalitis és meningitis kialakulásának kockázatát. A TYSABRI-val kezelt sclerosis multiplexes betegeknél súlyos, életveszélyes, és olykor halálos kimenetelű esetekről számoltak be a készítmény forgalomba hozatala után (lásd 4.8 pont). Ha herpes eredetű encephalitis vagy meningitis alakul ki, meg kell szakítani a gyógyszer adását, és megfelelő kezelést kell alkalmazni a herpes eredetű encephalitis vagy meningitis kezelésére.

Az akut retina necrosis (ARN) a retina ritka, fulmináns vírushfertőzése, amelyet a herpesvírusok családjába tartozó vírusok (például Varicella-Zoster) okoznak. TYSABRI-t kapó betegeknél ARN-t figyeltek meg, amely potenciálisan vakságot okozhat. A szemtüneteket, például csökkent látásélességet, a szem bevörösödését, illetve szemfájdalmat mutató betegeket ARN irányában történő retinavizsgálatra kell küldeni. Ezeknél a betegeknél az ARN klinikai diagnózisának felállítása után megfontolandó a TYSABRI-kezelés leállítása.

A gyógyszert felíró orvosnak tisztában kell lennie azzal a lehetőséggel, hogy a TYSABRI-kezelés alatt egyéb opportunistá fertőzések léphetnek fel, és ezekre is ki kell terjedjen a TYSABRI-val kezelt betegeknél fellépő fertőzések differenciáldiagnosztikája. Ha opportunistá fertőzés gyanúja merül fel, a TYSABRI adagolását fel kell függeszteni, amíg ezeket a fertőzéseket a további vizsgálatokkal ki lehet zárni.

Ha a TYSABRI-kezelésben részesülő betegnél opportunistá fertőzés alakul ki, a gyógyszer adagolását véglegesen abba kell hagyni.

### Ajánlás a beteg felvilágosítására

Minden, a TYSABRI-t felírni szándékozó orvos köteles ismerni az orvosoknak szóló tájékoztató és kezelési irányelvek tartalmát.

Az orvosoknak meg kell beszélniük a beteggel a TYSABRI-kezelés előnyét és kockázatát, és oda kell adniuk a betegfigyelmeztető kártyát. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ha bármilyen fertőzés alakul ki náluk, tájékoztassák orvosukat, hogy TYSABRI-kezelés alatt állnak.

Az orvosoknak tájékoztatniuk kell a betegeket a folyamatos adagolás fontosságáról, különösen a kezelés korai hónapjaiban (lásd túlérzékenység).

### Túlérzékenység

A TYSABRI-val kapcsolatban túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg, beleértve a súlyos szisztémás reakciókat (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók általában az infúzió alatt vagy az infúzió befejezését követő 1 órában léptek fel. A túlérzékenység kockázata a korai infúzióknál, és olyan betegeknél volt a legnagyobb, akik ismételt TYSABRI-t kaptak a kezdeti rövid expozíció (egy vagy két infúzió) és hosszabb, kezelés nélküli időszak (három hónap vagy több) után. Mindazonáltal a túlérzékenységi reakciók kockázatát minden beadott infúziónál mérlegelni kell.

A betegeket az infúzió alatt és az infúzió befejezését követő 1 órában meg kell figyelni (lásd 4.8 pont). Gondoskodni kell a túlérzékenységi reakciók kezeléséhez szükséges eszközök és anyagok hozzáférhetőségéről.

A túlérzékenység első tüneteinel vagy panaszainál a TYSABRI alkalmazását fel kell függeszteni, és a megfelelő terápiát el kell kezdeni.

Azoknál a betegeknél, akiknél túlérzékenységi reakció lépett fel, a TYSABRI-kezelést véglegesen abba kell hagyni.

#### Párhuzamos immunszuppresszív terápia

A TYSABRI biztonságosságát és hatásosságát más immunszuppresszív és antineoplasztikus terápiával kombinálva nem mutatták ki teljes mértékig. Ezeknek a szereknek a TYSABRI-val történő egyidejű alkalmazása megemelheti a fertőzések kockázatát, ideértve az opportunista fertőzéseket is, és ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A III. fázisú SM klinikai vizsgálatok során a relapszusok egyidejű, rövid ideig tartó kortikoszteroid-kezelése nem járt a fertőzések arányának növekedésével. Rövid ideig tartó kortikoszteroid-kezelés alkalmazható a TYSABRI-val kombinációban.

#### Korábbi immunszuppresszív vagy immunmoduláns terápia

Azoknál a betegeknél, akik korábban immunszuppresszív kezelésben részesültek, a PML kockázata nagyobb lehet.

Nem végeztek a TYSABRI hatásosságát és biztonságosságát értékelő vizsgálatokat a betegek immunszuppresszáns hatású DMT-ről való átállításakor. Nem ismert, hogy az ilyen kezelésről TYSABRI-ra átálló betegeknél magasabb-e a PML kockázata, ezért ezeket a betegeket gyakrabban kell monitorozni (ugyanúgy, mint az immunszuppresszáns gyógyszerekről TYSABRI-ra átálló betegeket, lásd „A PML szűrése MRI-vel”).

Körültekintően kell eljárni azokkal a betegekkal, akik előzőleg immunszuppresszánsokat kaptak, elegendő időt kell hagyni az immunfunkció regenerálódására. Az orvosnak a TYSABRI-kezelés megkezdése előtt minden esetet külön kell értékelnie annak eldöntésére, hogy fennáll-e az immunhiányos állapot (lásd 4.3 pont).

A betegek egy másik DMT-ről TYSABRI-ra való átállításakor az additív immunhatás elkerülése érdekében figyelembe kell venni a másik kezelés felezési idejét és hatásmechanizmusát, ugyanakkor minimalizálni kell a betegség reaktivációjának kockázatát. A TYSABRI-kezelés megkezdése előtt ajánlott teljes vérképvizsgálatot (beleértve a lymphocytaszámot is) végezni annak ellenőrzésére, hogy a korábbi kezelés immunhatásai (pl. cytopenia) megszűntek.

A betegeket béta-interferonról vagy glatiramer-acetátról közvetlenül át lehet állítani TYSABRI-ra, amennyiben nem állnak fent az adott kezeléssel összefüggő rendellenességek, pl. neutropenia és lymphopenia.

Dimetil-fumarátról való átállításkor a kimosási periódusnak elég hosszúnak kell lennie ahhoz, hogy a TYSABRI-kezelés megkezdése előtt a lymphocytaszám normalizálódjon.

A fingolimod-kezelés leállítását követően a lymphocytaszám 1-2 hónappal a kezelés után fokozatosan visszatér a normál tartományba. A kimosási periódusnak elég hosszúnak kell lennie ahhoz, hogy a TYSABRI-kezelés megkezdése előtt a lymphocytaszám normalizálódjon.

A teriflunomid lassan eliminálódik a plazmából. Gyorsított eliminációs eljárás nélkül a teriflunomid clearance-e a plazmából néhány hónaptól 2 évig terjedő időt is igénybe vehet. Javasolt a teriflunomid alkalmazási előírásában meghatározott gyorsított eliminációs eljárás alkalmazása, vagy pedig a kimosási periódus nem lehet 3,5 hónapnál rövidebb. A betegek teriflunomidról TYSABRI-ra való átállításakor a lehetséges egyidejű immunhatások miatt körültekintően kell eljárni.



Az alemtuzumab erős, hosszantartó immunszuppresszáns hatással rendelkezik. Mivel ezeknek a hatásoknak a tényleges időtartama nem ismert, a TYSABRI-kezelés megkezdése alemtuzumab terápiát követően nem javasolt, kivéve, ha az adott beteg esetén az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat.

### Immunogenitás

A betegség exacerbatiója vagy az infúzióval kapcsolatos események a natalizumab ellenes antitestek kialakulását jelezhetik. Ilyen esetekben vizsgálni kell az antitestek jelenlétét, és ha a legalább 6 hét múlva elvégzett ellenőrzővizsgálat is pozitív, a kezelést le kell állítani, mivel a perzisztáló antitestek összefüggésben vannak a TYSABRI hatékonyságának jelentős csökkenésével és a túlérzékenységi reakciók gyakoribb előfordulásával (lásd 4.8 pont).

Mivel azoknak a betegeknek, akik kezdetben egy rövid TYSABRI-expozícióban részesültek, és utána egy hosszabb kezelés nélküli időszak következett, az ismételt alkalmazás során nagyobb az esélyük a natalizumab elleni antitestek és/vagy túlérzékenység kialakulására, ezért náluk vizsgálni kell az antitestek jelenlétét, és ha a legalább 6 héttel a kezelés után elvégzett ellenőrzővizsgálat is pozitív, akkor a beteg nem kaphat további TYSABRI-kezelést.

### Hepatitis események

Spontán súlyos mellékhatásként májkárosodást jelentettek a posztmarketing fázisban. Ilyen májkárosodás a kezelés során bármikor előfordulhat, akár az első dózis beadását követően is. Néhány esetben a nemkívánatos reakció a TYSABRI-kezelés újbóli megkezdését követően ismételt előfordult. Néhány betegnél, akiknek a kórtörténetében kóros májfunkciós laborértékek szerepeltek, a TYSABRI-kezelés során a kóros májfunkciós értékek kiújulását tapasztalták. Szükség esetén a betegeknél ellenőrizni kell a májfunkció romlását, és tájékoztatni kell őket, hogy májkárosodásra utaló panaszok vagy tünetek (pl. hányás, icterus) esetén forduljanak orvoshoz. Jelentős májkárosodás esetén a TYSABRI-kezelés felfüggesztése szükséges.

### A TYSABRI-kezelés leállítása

Ha döntés születik a natalizumab kezelés leállításáról, az orvosnak tisztában kell lennie azzal, hogy natalizumab a vérben marad, és farmakodinámiai hatásai lesznek (pl. emelkedett lymphocytaszám) az utolsó dózist követően kb. 12 hétig. Eközben más kezelés indítása egyidejű natalizumab-expozícióval jár. Az olyan gyógyszerekkel kapcsolatban, mint amilyen az interferon és a glatiramer-acetát, az ez idő alatti egyidejű expozíció a klinikai vizsgálatok alatt nem járt biztonságossági kockázattal. SM-es betegeknél nem áll rendelkezésre egyidejű immunszuppresszáns szerekek történő expozícióra vonatkozó adat. Ezen gyógyszerek alkalmazása röviddel a natalizumab adagolásának abbahagyása után additív immunszuppresszív hatást eredményezhet. Minden esetet külön-külön gondosan mérlegelni kell, és jó döntés lehet kimosási (wash out) periódust hagyni. A klinikai vizsgálatokban a relapszusok kezelésére alkalmazott rövid időtartamú szteroidkezelés nem függött össze a fertőzések megnövekedett számával.

### A TYSABRI nátriumtartalma

A TYSABRI injekciós üvegenként 2,3 mmol (52 mg) nátriumot tartalmaz. A 100 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatban való hígítás után a gyógyszer dózisonként 17,7 mmol (406 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A TYSABRI más DMT-kkel való együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd a 4.3 pontban).

## Immunizálások

Egy 60, relapszáló SM-ben szenvedő beteggel végzett randomizált, nyílt vizsgálatban a 6 hónapon át TYSABRI-val kezelt betegek és a kezeletlen kontroll-csoport között nem tapasztaltak lényeges különbséget egy emlékeztető antigénre (tetanusz-toxoid) adott humorális immunválaszban, és egy neoantigénre (kulcslyuk csigából nyert hemocianin) is csak kicsit lassabb és gyengébb humorális immunválasz volt megfigyelhető. Élő kórokozókat tartalmazó vakcinákat nem vizsgáltak.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A klinikai vizsgálatok, egy prospektív terhességi nyilvántartás, posztmarketing esetek, valamint a rendelkezésre álló irodalom adatai nem utalnak arra, hogy a TYSABRI-expozíció hatással lenne a terhesség kimenetelére.

Az elkészült prospektív TYSABRI terhességi nyilvántartás 355 ismert kimenetelű terhességet tartalmazott. 316 élveszületést regisztráltak, melyből 29 esetről jelentettek születési rendellenességet. A 29 esetről 16-ot súlyos rendellenességként osztályoztak. A rendellenességek aránya megegyezik más, SM betegeket is magában foglaló terhességi nyilvántartásokban jelentett rendellenességek arányával. A TYSABRI-kezeléssel összefüggő jellegzetes születési rendellenességre nincs bizonyíték.

A megjelent irodalomban leírt eseteknél átmeneti, enyhe vagy közepesen súlyos thrombocytopeniát és anaemiát jelentettek, melyet a terhességük harmadik trimesztere során TYSABRI-kezelésben részesülő nők csecsemőinél figyeltek meg. Ezért javasolt, hogy a terhességük harmadik trimesztere alatt gyógyszeres kezelésben részesülő nők újszülöttjeinél ellenőrizzék a potenciális hematológiai eltéréseket.

Amennyiben a TYSABRI-kezelés során a nőbeteg teherbe esik, a gyógyszeres kezelés leállítását meg kell fontolni. A TYSABRI terhesség alatt történő alkalmazásának előny-kockázat értékelése során figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát és a betegség-aktivitás gyógyszeres kezelés abbahagyását követő esetleges visszatérését.

#### Szoptatás

A natalizumab kiválasztódik a humán anyatejbe. A natalizumab hatása az újszülött gyermekre/ csecsemőre nem ismert. A TYSABRI alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

#### Termékenység

Egy vizsgálatban a humán dózist meghaladó dózisoknál a nőstény tengerimalacok fertilitásának csökkenését figyelték meg. A natalizumab nem befolyásolta a hímek fertilitását. Nem valószínű, hogy az ajánlott adag alkalmazása esetén a natalizumab befolyásolná az emberi fertilitást.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A TYSABRI-nak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem vizsgálták. Mivel azonban gyakran beszámoltak szédülésről, azokat a betegeket, akik ezt a mellékhatást tapasztalják, figyelmeztetni kell, hogy a panasz elmúltáig ne vezessenek gépjárművet, vagy ne kezeljenek gépeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A placebo-kontrollos vizsgálatok során a 1617 SM-es betegnél, akik legfeljebb 2 év natalizumab-kezelésben részesültek (placebo: 1135), a kezelés felfüggesztéséhez vezető nemkívánatos események a natalizumabbal kezelt betegek 5,8%-ánál fordultak elő (placebo: 4,8%). A vizsgálatok 2 éves időtartama alatt a natalizumabbal kezelt betegek 43,5%-a jelentett mellékhatást (placebo: 39,6%).

A natalizumab ajánlott dóziséval kezelt sclerosis multiplexes betegek placebo-kontrollos vizsgálataiban a következő mellékhatások fordultak elő a leggyakrabban: az infúzió beadásával kapcsolatos szédülés, hányinger, urticaria és hidegrázás.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a natalizumabban jelentett mellékhatásokat, amelyeknek az incidenciája 0,5%-kal meghaladta a placebónál jelentetteket, az alábbi felsorolás tartalmazza.

A mellékhatások a MedDRA által javasolt terminológia, a MedDRA elsődleges szervrendszerenkénti csoportosítása szerint vannak feltüntetve. A gyakoriságok definíciója a következő:

Gyakori ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<b>MedDRA szervrendszer</b>	<b>Mellékhatás</b>	<b>Gyakorisági kategória</b>
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Húgyúti fertőzés	Gyakori
	Nasopharyngitis	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Urticaria	Gyakori
	Túlérzékenység	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Gyakori
	Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás	Gyakori
	Hányinger	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Ízületi fájdalom	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Hidegrázás	Gyakori
	Lázás állapot	Gyakori
	Fáradtság	Gyakori

### Egyes mellékhatások leírása

#### Az infúzióval kapcsolatos reakciók

A 2 évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatok során a SM-es betegekben az infúzióval kapcsolatos eseményt a következőképpen definiálták: olyan mellékhatás, amely az infúzió alatt vagy az infúzió befejezését követő egy órában lép fel. Ezek a natalizumabbal kezelt SM-es betegek 23,1%-ában (placebo: 18,7%) léptek fel. A natalizumabnál a placebohoz képest gyakrabban jelentett események a szédülés, hányinger, urticaria és hidegrázás voltak.

### Túlérzékenységi reakciók

A 2 évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatok során a SM-es betegekben túlérzékenységi reakciók a betegek legfeljebb 4%-ánál léptek fel. A naphylaxiás/anaphylactoid reakciók a TYSABRI-t kapó betegek kevesebb mint 1%-ánál alakultak ki. A túlérzékenységi reakciók általában az infúzió alatt vagy az infúzió befejezését követő 1 órás periódusban léptek fel (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról számoltak be, melyek a gyakrabban előforduló tünetek mellett, mint a bőrkiütés és az urticaria, a következő tünetek közül eggyel vagy többel is társultak: vérnyomás-csökkenés, vérnyomás-emelkedés, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort-érzés, légszomj és angioödéma.

### Immunogenitás

A 2 évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatokban az SM-es betegek 10%-ánál figyeltek meg natalizumab ellenes antitesteket. Perzisztáló natalizumab ellenes antitestek (egy pozitív teszt, amely reprodukálható a legalább 6 hét múlva végzett ismételt vizsgálatnál) a betegek körülbelül 6%-ánál alakultak ki. Az antitestek a betegek további 4%-ánál csak egy alkalommal voltak kimutathatók. A perzisztáló antitesteket összefüggésbe hozták a TYSABRI hatékonyságának lényeges csökkenésével és a túlérzékenységi reakciók megnövekedett incidenciájával. Az infúzióra adott, a perzisztáló antitestekkel összefüggő további reakciók a hidegrázás, hányinger, hányás és a kipirulás voltak (lásd 4.4 pont).

Amennyiben körülbelül 6 hónap kezelés után perzisztáló antitestek gyanúja merül fel, akár a csökkent hatásosság, akár az infúzióval kapcsolatos események előfordulása következtében, azok kimutatása és megerősítése az első pozitív teszt után 6 hét múlva elvégzett újabb vizsgálattal történhet. Mivel a hatásosság csökkenhet, illetve a túlérzékenység vagy az infúzióra adott reakciók incidenciája növekedhet a perzisztáló antitesteket termelő betegekben, a perzisztáló antitesteket termelő betegeknél a kezelést le kell állítani.

### Fertőzések, beleértve a PML-t és az opportunistá fertőzéseket

A 2 évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatok során a SM-es betegekben a fertőzések aránya körülbelül 1,5 volt beteg-évenként mind a natalizumabbal, mind a placebóval kezelt betegeknél. A fertőzések természete általában hasonló volt a natalizumabbal, illetve a placebóval kezelt betegekben. Az SM klinikai vizsgálatok során egy *cryptosporidium* okozta hasmenés-esetet jelentettek. Más klinikai vizsgálatokban további opportunistá fertőzések eseteit jelentették, melyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak. A betegek többsége nem szakította meg a natalizumab terápiát a fertőzés alatt, és a megfelelő kezelés mellett gyógyulás következett be.

A klinikai vizsgálatok során herpeszes fertőzések (Varicella-Zoster vírus, Herpes-simplex vírus) kissé gyakrabban fordultak elő a natalizumabbal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezeltetknél. A forgalomba hozatalt követően a TYSABRI-val kezelt sclerosis multiplexes betegeknél súlyos, életveszélyes, és olykor halálos kimenetelű, a Herpes-Simplex vagy a Varicella-Zoster vírusok okozta encephalitis és meningitis eseteiről számoltak be. A TYSABRI-kezelés megjelenés előtti időtartama néhány hónaptól több évig terjedt (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően ARN ritka eseteit figyelték meg TYSABRI-t kapó betegeknél. Néhány eset olyan betegeknél jelentkezett, akik herpeszvírusok okozta központi idegrendszeri fertőzésekben (például herpeszvírus okozta meningitis és encephalitis) szenvedtek. Az ARN súlyos – csak az egyik vagy mindkét szemet érintő – esetei néhány betegnél vaksághoz vezettek. A beszámolók szerint ezekben az esetekben a kezelés antivirális terápiából, és néhány esetben műtéti beavatkozásból állt (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követő megfigyelések és passzív felügyelet során PML eseteket jelentettek. A PML általában súlyos rokkantságot vagy halált okoz (lásd

4.4 pont). Továbbá JCV GCN eseteit is jelentették a forgalomba hozatalt követő TYSABRI-használattal összefüggésben. A JCV GCN tünetei a PML-éhez hasonlóak.

#### Hepatitis események

Súlyos májkárosodás, emelkedett májenzimszintek, hiperbilirubinémia spontán eseteit jelentették a posztmarketing fázisban (lásd 4.4 pont).

#### Anaemia és haemoliticus anaemia

Poszt-marketing megfigyeléses vizsgálatok során anaemia és haemoliticus anaemia ritka, súlyos eseteiről számoltak be TYSABRI-val kezelt betegeknél.

#### Daganatok

A 2 év kezelési idő alatt nem észleltek különbséget a natalizumabbal, illetve a placebóval kezelt betegeknél kialakult daganatok incidencia arányaiban, illetve a daganatok természetében. Ennek ellenére, hosszabb kezelési időtartamot szükséges megfigyelni, mielőtt a natalizumab bármilyen, daganatokra gyakorolt hatását ki lehet zárni. Lásd 4.3 pont.

#### A laboratóriumi eredményekre gyakorolt hatás

SM-es betegeken végzett, 2 évig tartó, kontrollos klinikai vizsgálatok során a TYSABRI-kezelés a keringő lymphocyták, monocyták, eosinophilek, basophilek, és magvas vörösvérsejtek számának emelkedését okozta. A neutrophilek emelkedését nem tapasztalták. A kiindulási értéktől számítva a lymphocyták, monocyták, eosinophilek és basophilek számának növekedése 35%-tól 140%-ig szóródott az egyes sejttípusokon belül, de az átlagos sejtszám a normális határokon belül maradt. A TYSABRI-kezelés alatt a hemoglobinszint (átlagos csökkenés 0,6 g/dl), hematokrit (átlagos csökkenés 2%) és vörösvértestszám (átlagos csökkenés  $0,1 \times 10^6/l$ ) kismértékű csökkenését figyelték meg. Minden hematológiai paraméter általában a gyógyszer utolsó dózisát követő 16 héten belül visszaállt a kezelés előtti értékre, és ezen változások nem jártak klinikai tünetekkel. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak klinikai tünetekkel nem járó eosinophiliáról is ( $1500/mm^3$  feletti eosinophil sejtszámról). Ilyen esetekben, ha a TYSABRI terápiát abbahagyták, megszűnt az eosinophilia.

#### Gyermekek és serdülők

A súlyos nemkívánatos eseményeket egy meta-analízisbe bevont 621, SM-es gyermekgyógyászati betegnél értékelték (lásd még 5.1 pont). Ezen adatok korlátain belül új biztonságossági szignált nem azonosítottak ebben a betegpopulációban. A meta-analízisben 1 herpes meningitis esetről számoltak be. A meta-analízis során PML esetet nem azonosítottak, ugyanakkor a forgalomba hozatalt követően natalizumabbal kezelt gyermekgyógyászati betegeknél beszámoltak PML-ről.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolásról nem számoltak be.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AA23

#### Farmakodinámiás hatások

A natalizumab egy szelektív adhézios molekula inhibitor, és a humán integrinek  $\alpha 4$  alegységéhez kapcsolódik, amely nagymértékben expresszálódik minden leukocyta felszínén, kivéve a neutrophilokat. A natalizumab specifikusan az  $\alpha 4\beta 1$ -integrinhez kötődik, ezáltal megakadályozza az interakciót annak rokon receptorával, a vascularis sejtadhézios molekula-1-gyel (VCAM-1), az osteopontin ligandokkal és egy alternatív összekapcsolódás eredményeként képződött fibronectin doménnel, az összekötő szegmens-1-gyel (CS-1). A natalizumab megakadályozza az  $\alpha 4\beta 7$ -integrin interakcióját a mucosalis addressin sejtadhézios molekula-1-gyel (MadCAM-1). Ezen molekula-interakciók megszakítása megakadályozza a mononukleáris leukocyták endotheliumon keresztüli migrációját a gyulladt parenchyma szövetbe. A natalizumab további hatásmechanizmusához tartozhat a sérült szövetekben folyamatban lévő gyulladással kapcsolatos reakciók szuppressziója azáltal, hogy megakadályozza az  $\alpha 4$ -et expresszáló leukocyták interakcióját az extracelluláris mátrixban és a parenchyma sejteken található ligandjaikkal. Így a natalizumab csökkentheti a sérült területen a gyulladással kapcsolatos aktivitást, és megakadályozhatja további immunsejtek bejutását a gyulladt szövetekbe.

SM esetén a léziók megjelenését annak tulajdonítják, hogy az aktivált T-lymphocyták átlépnek a vér-agy gáton. A vér-agy gáton keresztüli leukocyta-migráció része, hogy az inflammatorikus sejteken elhelyezkedő adhézios molekulák interakcióba lépnek az érfal endothel sejteivel. Az  $\alpha 4\beta 1$  és célpontjainak interakciója fontos része a patológiás gyulladással az agyban, és ezen interakciók megszakítása a gyulladással csökkenéséhez vezet. Rendes körülmények között a VCAM-1 az agy parenchymában nem expresszálódik. Azonban proinflammatorikus citokinek jelenlétében az endothel sejteken, és lehet, hogy a gyulladással helyéhez közeli gliasejteken a VCAM-1 upregulációja következik be. Az SM-ben előforduló központi idegrendszeri gyulladással esetén az  $\alpha 4\beta 1$  VCAM-1-gyel, CS-1-gyel és osteopontinnal történő interakciója az, ami a leukocytáknak az agy parenchymájába történő erős adhéziosját és transzmigrációját, és esetlegesen a központi idegrendszeri szövetben lévő gyulladással kapcsolatos kaszkád fennmaradását mediálja. Az  $\alpha 4\beta 1$  és célpontjainak molekuláris interakciójának megakadályozása csökkenti SM-ben az agyban előforduló gyulladással kapcsolatos aktivitást, és meggátolja a gyulladt szövetekbe további immunsejtek bevonását, így csökkentve az SM léziók kialakulását vagy növekedését.

#### Klinikai hatásosság

Monoterápiaként a hatásosságát egy 2 évig tartó, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (AFFIRM vizsgálat) értékelték, amelyet olyan relapszáló-remittáló SM-es betegeken végeztek, akiknél a belépés előtti egy évben legalább egyszer előfordult klinikai relapszus, és a Kurtzke kibővített rokkantsági állapot skálán (Kurtzke Expanded Disability Status Scale – EDSS) elért pontszámuk 0 és 5 között volt. Az életkor medián értéke 37 év, a betegség időtartamának mediánja 5 év volt. A betegeket 2:1 arányban véletlenszerűen sorolták be a 300 mg TYSABRI-t (n=627), illetve a placebo (n=315) minden 4. héten, legfeljebb 30 infúziót kapó csoportokba. Minden 12 hétben, és relapszus gyanúja esetén neurológiai vizsgálatot végeztek. Évente mágneses rezonancia vizsgálatot (MRI) végeztek a T1-súlyozott gadolínium (Gd)-dúsulással járó léziók és a T2-hiperintenzív léziók vizsgálatára.

A vizsgálat jellemzői és az eredmények a lenti táblázatban kerülnek bemutatásra.

AFFIRM-vizsgálat: Fő jellemzők és eredmények		
Tervezet	Monoterápia; randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos párhuzamos csoportú, 120 hetes vizsgálat	
Vizsgálati személyek	RRMS (McDonald kritérium)	
Kezelés	Placebo / Natalizumab 300 mg iv. minden 4. héten	
Egyéves végpont	Relapszusok gyakorisága	
Kétéves végpont	EDSS mutatószám emelkedése	
Másodlagos végpontok	Relapszusok gyakoriságából eredő változók / MRI változók	
Vizsgálati személyek	Placebo	Natalizumab
Randomizálva	315	627
1 évet teljesítők	296	609
2 évet teljesítők	285	589
Életkor években, medián (szélső értékek)	37 (19-50)	36 (18-50)
SM előzmény években medián (szélső értékek)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
A diagnózis óta eltelt idő években, medián (szélső értékek)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapszusok az előző 12 hónapban, medián (szélső értékek)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS kiindulási érték, medián (szélső értékek)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
<b>EREDMÉNYEK</b>		
Relapszusok egy évre vonatkoztatva		
Egy év elteltével (elsődleges végpont)	0,805	0,261
Két év elteltével	0,733	0,235
Egy év	Gyakoriság aránya: 0,33 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,41	
Két év	Gyakoriság aránya: 0,32 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,40	
Relapszusmentes		
Egy év elteltével	53%	76%
Két év elteltével	41%	67%
Funkcióvesztés		
Súlyosbodó esetek aránya <sup>1</sup> (12 hetes megerősítés; elsődleges kimenetel)	29%	17%
	Relatív hazard: 0,58, CI <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p<0,001	
Súlyosbodó esetek aránya <sup>1</sup> (24 hetes megerősítés)	23%	11%
	Relatív hazard: 0,46, CI <sub>95%</sub> 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 év)		
A T2-hiperintenzív léziók százalékban kifejezett térfogatváltozásának medián értéke	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Új vagy újonnan növekedésnek indult T2-hiperintenzív léziók átlagos száma	11,0	1,9 (p<0,001)

AFFIRM-vizsgálat: Fő jellemzők és eredmények		
T1-hipointenzív léziók átlagos száma	4,6	1,1 (p<0,001)
Gadolínium-dúsulással járó léziók átlagos száma	1,2	0,1 (p<0,001)
<sup>1</sup> A funkcióvesztés progressziójának definíciója: legalább 1,0 pont növekedés az EDSS mutatószámában, amennyiben a kiindulási EDSS $\geq 1,0$ , és ez 12 vagy 24 héten keresztül fennáll, vagy legalább 1,5 pont EDSS emelkedés, kiindulási EDSS = 0 esetén, 12 vagy 24 héten keresztül.		

Azon betegek alcsoportjában, akiknél a kezelés a relapszáló-remittáló SM gyors súlyosbodása miatt volt javallt (betegek 2 vagy több relapszussal és 1 vagy több Gd+ lézióval), a relapszusok egy évre vonatkoztatott aránya a TYSABRI-val kezelt csoportban 0,282 (n=148), a placebót kapó csoportban 1,455 (n=61) volt (p<0,001). A funkcióvesztés progressziójának relatív házárda 0,36 volt (95% CI: 0,17, 0,76), p=0,008. Ezek az eredmények *post hoc* analízisből származnak, és körültekintéssel kell őket értelmezni. A betegek vizsgálatba való bevonása előtti relapszusainak súlyosságáról információk nem állnak rendelkezésre.

A folyamatban lévő TYSABRI Megfigyelési Program (TYSABRI Observational Program, TOP), egy 4. fázisú, multicentrikus, egykaros vizsgálat (n = 5770) eredményeinek (2015 májusában elvégzett) időközi analízise azt igazolta, hogy a béta-interferonról (n = 3255) vagy glatiramer-acetátról (n = 1384) TYSABRI-ra átálló betegeknél az éves relapszusráta (annualised relapse rate, ARR) tartósan és szignifikánsan csökkent (p<0,0001). Az átlagos EDSS pontszámok 5 éven keresztül stabilak maradtak. A béta-interferonról vagy glatiramer-acetátról TYSABRI-ra átálló betegek esetén megfigyelt hatásossági eredményekkel összhangban a fingolimodról TYSABRI-ra átálló betegek (n = 147) esetén az éves relapszusráta jelentős csökkenését figyelték meg, ami 2 éven keresztül stabil maradt, illetve a vizsgálat megkezdésétől a 2. évig az átlagos EDSS pontszámok hasonlóak voltak. Ezeknek az adatoknak az értelmezésekor figyelembe kell venni a korlátozott mintaméretet és az alcsoport rövidebb TYSABRI-expozícióját.

A forgalomba hozatalt követően 621, TYSABRI-val kezelt SM-es gyermekgyógyászati beteg (medián életkor 17 év, tartomány: 7-18 év, 91%  $\geq 14$  év) adatainak felhasználásával egy meta-analízist végeztek. Az elemzésen belül a betegek azon korlátozott alcsoportjánál, akiknek a kezelés előtti adatai rendelkezésre álltak (621-ből 158 beteg), az ARR kezelés előtti 1,466-es értékről (95% CI: 1,337, 1,604) 0,110-re (95% CI: 0,094, 0,128) történő csökkenését igazolták.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

SM-es betegekben a 300 mg dózisú natalizumab ismételt intravénás adagolását követően a megfigyelt átlagos maximális szérumszint 110  $\pm$  52  $\mu$ g/ml volt. Az egyensúlyi natalizumab koncentráció átlagos minimuma az adagolás időtartama során 23  $\mu$ g/ml és 29  $\mu$ g/ml között mozgott. Az egyensúlyi állapot beállásáig szükséges időt 36 hétre becsülték.

A populációs farmakokinetika analízist több mint 1100 SM-es betegből vett mintákon végezték, akik 3 és 6 mg/kg közötti natalizumab dózist kaptak. Ezek közül 581 beteg 300 mg fix dózist kapott monoterápiaként. Az átlag  $\pm$  SD egyensúlyi állapot clearance 13,1  $\pm$  5,0 ml/h volt, átlag  $\pm$  SD 16  $\pm$  4 nap felezési idővel. Az analízis feltérképezte a kiválasztott változók farmakokinetikára gyakorolt hatásait. Ezek a változók: testsúly, kor, nem, máj- és vesefunkció és az anti-natalizumab antitestek jelenléte. Azt találták, hogy csak a testsúly és az anti-natalizumab antitestek jelenléte befolyásolta a natalizumab viselkedését. Megállapították, hogy a testsúly a clearance-re nem arányos, hanem annál kisebb hatást gyakorol, azaz a testsúly 43%-os változása a clearance 31-34%-os változását eredményezte. A clearance változása nem volt klinikailag jelentős. A perzisztáló anti-natalizumab antitestek jelenléte a natalizumab clearance-ét megközelítőleg 3-szorosára emelte, a perzisztáló antitest-pozitív betegekben megfigyelt csökkent szérumszintű natalizumab-koncentrációval megegyezően (lásd 4.8 pont).



A natalizumab farmakokinetikáját SM-es gyermekgyógyászati betegeknél nem igazolták. A natalizumab farmakokinetikáját vese- vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A plazmacserének a natalizumab clearance-ére és farmakodinámiai tulajdonságaira gyakorolt hatását egy 12 SM-es betegen végzett vizsgálatban értékelték. Három plazmacsere után (5-8 napos időközönként) a natalizumab-eltávolítás teljes mértékét körülbelül 70-80%-ra becsülték. Ez összehasonlítható a korábbi vizsgálatokban tapasztalt mintegy 40%-kal, amelyekben a mérésekre a natalizumab-kezelés leállítását követően került sor, hasonló megfigyelési időszak alatt. A plazmacsere hatása a limfocita-migráció helyreállítására, és főként ennek klinikai haszna ismeretlen.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különös kockázat nem várható.

A natalizumab farmakológiai aktivitásával megegyezően a lymphocyták megváltozott mozgása a legtöbb *in vivo* vizsgálatban a fehérvérsejtszám emelkedésén és a megemelkedett léptömegén egyaránt szemmel látható volt. Ezek a változások reverzibilisek voltak, és úgy tűnt, hogy nem jártak semmilyen negatív toxikológiai következménnyel.

Egerekén végzett kísérletek során a melanoma és lymphoblastos leukaemia tumorsejtek növekedését és metasztázisát a natalizumab alkalmazása nem fokozta.

Az Ames vagy humán kromoszóma aberráció assay-k során nem figyeltek meg klasztogén vagy mutagén natalizumab hatásokat. Az *in vitro* assay-k során a natalizumabnak nem volt hatása az  $\alpha$ 4-integrin-pozitív tumorvonal proliferációjára vagy citotoxicitására.

Egy vizsgálatban a humán dózist meghaladó dózisoknál megfigyelték a nőstény tengerimalacok fertilitásának csökkenését. A natalizumab nem befolyásolta a hímek fertilitását.

A natalizumab reprodukcióra gyakorolt hatásait 5, 3 tengerimalacokon és 2 *cynomolgus* majmokon végzett vizsgálatban értékelték. Ezek a vizsgálatok nem bizonyítottak teratogén vagy az utód növekedésére gyakorolt hatást. Egy tengerimalacokon végzett vizsgálatban kis mértékű csökkenést figyeltek meg az utódok túlélési arányában. Egy majmokon végzett vizsgálat során az abortuszok száma a 30 mg/kg natalizumab-kezelést kapó csoportnál megduplázódott a nekik megfelelő kontrollesoportokhoz képest. Ez annak az eredménye volt, hogy az első kohorsz kezelt csoportjaiban magas volt az abortuszok incidenciája, azonban a második kohorsznál ezt nem figyelték meg. Egyetlen más vizsgálatban sem jegyezték fel az abortusz-rátára gyakorolt hatást. Egy, vemhes *cynomolgus* majmokon végzett vizsgálat szerint a natalizumabbal kapcsolatos változások a magzatban a következők voltak: enyhe anaemia, csökkent vérlemezkeszám, a lép tömegének növekedése és csökkent máj- és thymus-tömeg. Ezek a változások összefüggésben voltak a megemelkedett splenicus extramedullaris haematopoesissal, thymus atrophíával és csökkent hepaticus haematopoesissal. A vérlemezkeszám azoknál az utódoknál is csökkent, akik anyját az ellésig natalizumabbal kezelték, bár ezekben az utódokban nem találtak anaemiára utaló jeleket. Az összes változást a humán dózisonál nagyobb dózisoknál figyelték meg, és azok a natalizumab kiürülése után reverzibilisek voltak.

Az ellésig natalizumabbal kezelt *cynomolgus* majmokonál néhány állat tejében kis mennyiségű natalizumabot találtak.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát  
Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát  
Nátrium-klorid  
Poliszorbát 80 (E433)  
Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

A TYSABRI kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

#### Bontatlan injekciós üveg

4 év

#### Hígított oldat

A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítás után azonnali felhasználás javasolt. Ha nem használják fel azonnal, a hígított oldatot 2°C és 8°C között kell tárolni, és a hígítás után 8 órán belül infúzióban be kell adni. A felbontás utáni tárolási idő betartása és a felhasználás előtti tárolási körülmények biztosítása a felhasználó felelőssége.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

15 ml koncentrátum, I. típusú üvegből készült, dugóval (klórbutil gumi) és lepattintható sapkával ellátott alumínium kupakkal lezárt injekciós üvegben.

Csomagolási egység: egy injekciós üveg dobozonként.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Alkalmazási utasítás:

- A TYSABRI injekciós üvegét ellenőrizni kell a hígítás és beadás előtt, hogy nincsenek-e benne szemcsék. Ha szemcsék észlelhetők benne és/vagy az injekciós üvegben a folyadék nem színtelen, nem tiszta vagy enyhén opaleszkáló, az injekciós üveget nem szabad felhasználni.
- A TYSABRI oldatos intravénás (IV) infúzió elkészítésénél aseptikus technikát kell alkalmazni. Távolítsa el a lepattintható kupakot az injekciós üvegről. Szűrje be a fecskendő tűjét az injekciós üvegbe, a gumidugó közepén keresztül, és szívjon fel 15 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot.

- A 15 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot adja hozzá 100 ml injekcióhoz való 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldathoz. Óvatosan fordítsa meg az TYSABRI oldatot, hogy teljesen összekeveredjen. Nem szabad rázni.
- A TYSABRI-t tilos más gyógyszerekkel vagy oldószerekkel keverni.
- A beadás előtt nézze meg a hígított gyógyszert, hogy nem találhatók-e benne szemcsék vagy nincs-e elszíneződve. Elszíneződés vagy idegen szemcsék jelenléte esetén nem szabad felhasználni.
- A hígított gyógyszert lehetőség szerint minél hamarabb, de legkésőbb a hígítást követő 8 órán belül fel kell használni. Ha a hígított gyógyszert 2°C - 8°C között tárolták (nem fagyasztható), az infúzió beadása előtt hagyni kell, hogy az oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.
- A hígított oldatot infúzió formájában, intravénásan kell beadni, 1 órán keresztül, körülbelül 2 ml/perc sebességgel.
- Az infúzió beadása után az intravénás kanült át kell mosni, injekcióhoz való 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal.
- Minden injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/346/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. június 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. április 18.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

<ÉÉÉÉ. hónap>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)  
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK  
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Biogen Inc  
5000 Davis Drive  
Research Triangle Park  
NC 27709-4627  
USA

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Dánia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Dánia

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Attól függően, hogy országos szinten jelenleg hogyan figyelik meg a TYSABRI-val kezelt betegeket, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának tárgyalnia és egyeztetnie kell az illetékes országos hatóságokkal a jelenlegi monitorozási rendszer (például nyilvántartások, forgalomba hozatal utáni surveillance vizsgálatok) további fejlesztését célzó, szükség szerinti intézkedésekről. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az illetékes országos hatóságokkal megállapodott határidőn belül gondoskodnia kell a monitorozást célzó egyeztetett intézkedések meghozataláról.

*A forgalomba hozatali engedély jogosultja – miután tárgyalásokat folytatott és egyeztetett az összes olyan tagállam illetékes hatóságával, amelyekben a TYSABRI-t forgalmazni fogják – köteles gondoskodni arról, hogy a TYSABRI-t felíró orvosok a következőket tartalmazó, orvosoknak szóló dokumentumcsomagot megkapják:*

- Alkalmazási előírás és betegtájékoztató
- Orvosoknak szóló tájékoztató a TYSABRI-ról
- Betegfigyelmeztető kártya
- Nyomtatványok a kezelés megkezdéséhez és folytatásához
- Nyomtatvány a kezelés leállításához

Az orvosoknak szóló tájékoztató a TYSABRI-ról a következő kulcsfontosságú pontokra tér ki:

- A TYSABRI-terápiát olyan szakorvosnak kell megkezdenie és folyamatosan felügyelnie, aki jártas a neurológiai betegségek diagnosztizálásában és kezelésében, és ennek olyan intézményben kell történnie, amelyben lehetőség van MRI-vizsgálatok időben történő elvégzésére.
- Tájékoztatót kell tartalmaznia arra vonatkozóan, hogy atípusos/opportunista fertőzések, különösen PML fordulhatnak elő TYSABRI-kezelés mellett, és szerepelniük kell az alábbi információknak:
  - o A PML kockázata a kezelés időtartamával nő, és a 24 hónapon túli kezelés további kockázattal jár és a PML kialakulásának fokozott kockázatával összefüggő egyéb tényezők a következők
    - JC-vírus ellenes antitestek jelenléte
    - Az antitest válasz mértéke (index) a korábban immunszuppresszív terápiában nem részesült betegek esetén
    - TYSABRI-kezelés előtti immunszuppresszív terápia
  - o A PML kialakulásának kockázati elemzése a kimutatott kockázati tényezők alapján, és a kezelés egy adott időintervallumán belüli PML-kockázat bemutatása a kumulatív PML-kockázattal együtt
  - o A tünetekkel járó és tünetmentes PML diagnosztizálása és prognózisa
    - a PML és az SM elkülönítése
  - o A PML kezelési algoritmusa
  - o Az ajánlás, miszerint a betegeknél MRI-vizsgálatot kell végezni a következő időpontokban:
    - A TYSABRI-kezelés megkezdése előtt 3 hónapon belül
    - A TYSABRI-kezelés alatt évente
    - Gyakrabban végzett MR-vizsgálat (pl. 3-6 havi rendszerességgel) a PML kockázatának nagy mértékben kitétt betegek esetén.
    - PML lehetőségét felvető bármilyen tünet első jelének észlelésekor.

- o Az MRI protokoll leírása a kiindulási és a rutin szűrővizsgálatok, valamint PML gyanúja esetén
- o JCV ellenes antitest vizsgálat, annak gyakorisága, a mennyiségi és minőségi eredmények értelmezése, a JCV antitestek szeroprevalenciája és a szerokonverziós ráta az idő függvényében
- o Monitorozásra vonatkozó stratégia a TYSABRI-kezelés leállítását követően
- o A betegeket tájékoztatni kell a TYSABRI-kezelés előnyeiről és kockázatairól, és át kell adni nekik a következőket:
  - A kezelés megkezdésére vonatkozó nyomtatvány egy példányát
  - A CHMP-vel egyeztetett szöveget tartalmazó betegfigyelmeztető kártyát
- o Ha a kezelést 24 hónavnál hosszabb ideig kell folytatni, akkor a betegeket tájékoztatni kell a PML megnövekedett kockázatáról, és át kell adni nekik a kezelés folytatására vonatkozó nyomtatvány egy példányát
- o Egyéb oportunisták fertőzések lehetősége
- o Az illetékes nemzeti hatóság értesítésének szükségessége az esetleges PML-es esetekről
- Tájékoztatás a következő mellékhatásokról:
  - o Infúziós reakciók
  - o Túlérzékenységi reakciók
  - o Antitestképződés
- Tájékoztatás a tagállamban bevezetett bármilyen nyilvántartásról vagy egyéb monitorozó rendszerről, és a betegadatok bevitelének módja

A kezelés megkezdésére vonatkozó nyomtatványnak a következő elemeket kell tartalmaznia:

- Azt, hogy a kezelés megkezdésére vonatkozó nyomtatvány célja, hogy tájékoztatást nyújtson a betegnek a PML-ről és az IRIS-ről
- A PML-re és az IRIS-re vonatkozó tájékoztatást, beleértve a PML kialakulásának kockázatát a TYSABRI-kezelés során, figyelembe véve a korábbi immunszuppresszív terápia és JC-vírussal való fertőzés kockázatát.
- Amennyiben a kezelést PML gyanújának felmerülése után leállítják, annak igazolását, hogy az orvos megbeszélte a beteggel a PML kockázatait, valamint az IRIS kockázatait
- Annak igazolását, hogy a beteg tudatában van a PML kockázatainak, és megkapta a nyomtatvány egy példányát, valamint a betegfigyelmeztető kártyát
- A beteg adatait, aláírását és a dátumot
- A gyógyszer felíró orvos nevét, aláírását és a dátumot
- A kezelés megkezdésének dátumát

A kezelés folytatására vonatkozó nyomtatványnak a kezelés megkezdésére vonatkozó nyomtatvány elemeit, valamint ezen kívül azt az állítást kell tartalmaznia, miszerint a PML kockázatai a kezelés időtartamával nőnek, és a kezelés 24 hónapon túli folytatása további kockázattal jár.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
natalizumab

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

300 mg natalizumab, 15 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként (20 mg/ml). Hígítva az oldatos infúzió megközelítőleg 2,6 mg/ml natalizumabot tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 × 15 ml injekciós üveg

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra.

Az infúzió a beadás előtt felhígítandó.

Hígítás után nem szabad rázni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/346/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
natalizumab  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Az infúzió beadása előtt felhígítandó. Hígítás után nem szabad rázni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

15 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz natalizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

Ezen a tájékoztatóon kívül kap még egy betegfigyelmeztető kártyát, amely olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, amiket ismernie kell, mielőtt TYSABRI (ejtsd tiszabri) kezelésben részesül, illetve a TYSABRI-kezelés alatt.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót és a betegfigyelmeztető kártyát, mert a bennük szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet. A betegtájékoztató és a figyelmeztető kártya mindig legyen Önnél a kezelés alatt, és a TYSABRI utolsó adagját követő 6 hónapig, mivel még a kezelés abbahagyását követően is jelenhetnek meg mellékhatások.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TYSABRI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TYSABRI alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a TYSABRI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TYSABRI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a TYSABRI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A TYSABRI hatóanyaga a natalizumab. Ezt a hatóanyagot monoklonális antitestnek nevezik. Ezek az ellenanyagok úgy hatnak, hogy a szervezetben hozzákötődnek bizonyos fehérjékhez, és így azok káros hatása nem érvényesülhet.

A TYSABRI-t szklerózis multiplex (SM) kezelésére alkalmazzák. Az SM gyulladást okoz az agyban, ami károsítja az idegsejteket. A TYSABRI megakadályozza, hogy a gyulladást okozó sejtek bejussanak az agyba. Ez csökkenti az SM által okozott idegi károsodást.

#### Mik a szklerózis multiplex tünetei?

Az SM tünetei különböznek az egyes betegek esetében, és lehet, hogy tapasztal közülük néhányat, de lehet, hogy egyet sem.

**A tünetek lehetnek:** járási nehézségek, az arc, karok vagy lábak zsibbadása, látással kapcsolatos zavarok, fáradtság, egyensúlyvesztés vagy szédülékenység, hólyag- vagy bélproblémák, gondolkodási és koncentrációs nehézségek, levertség, akut vagy krónikus fájdalom, szexuális zavarok, izommerevség és izomgörcsök. Amikor a tünetek fellángolnak, relapsusról beszélünk (más néven

exacerbáció vagy roham). Amikor egy relapszus kezdődik, a tüneteket hirtelen, néhány órán belül észlelheti, vagy azok lassan, több napon keresztül is súlyosbodhatnak. Ezután általában a tünetek fokozatos javulása következik be (ezt hívjuk remisszióknak).

**A klinikai vizsgálatok során** a TYSABRI körülbelül felére csökkentette az SM rokkantságot okozó hatásainak előrehaladását, és körülbelül kétharmaddal csökkentette az SM rohamok számát is. Elképzelhető, hogy nem érez semmilyen javulást a TYSABRI alkalmazásakor, de lehet, hogy a TYSABRI működik, és azzal megelőzi az SM állapotának rosszabbodását.

## 2. Tudnivalók a TYSABRI alkalmazása előtt

Mielőtt megkezdi a TYSABRI alkalmazását, fontos, hogy Ön és kezelőorvosa megbeszélje a kezelés várható előnyeit, és az azzal együtt járó kockázatokat.

### Ne alkalmazza a TYSABRI-t

- ha allergiás a natalizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta, hogy progresszív multifokális leukoencefalopátiája (PML) van. A PML egy ritka agyi fertőzés.
- ha kezelőorvosa szerint súlyos problémák vannak az immunrendszerével (betegség, például HIV következtében, vagy valamilyen gyógyszer miatt, amit szed vagy szedett).
- ha más, az immunrendszert gátló vagy annak működését módosító gyógyszereket szed, ideértve más, az SM kezelésére szolgáló gyógyszereket is. Ezek a gyógyszerek nem alkalmazhatók a TYSABRI-val együtt (lásd lentebb az „Egyéb gyógyszerek és a TYSABRI” részt).
- ha aktív daganata van (kivéve a bazálsejtes karcinóma nevű bőrrák-típust).

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A TYSABRI alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

### Fertőzések

**Azonnal** mondja el kezelőorvosának, ha biztos benne vagy azt gyanítja, hogy valamilyen fertőzése van (lásd a mellékhatásoknál). A PML-en kívül más fertőzések is súlyosak lehetnek, amelyeket vírusok, baktériumok vagy egyéb tényezők okozhatnak.

A TYSABRI-t kapó betegeknél egy ritka agyi fertőzés, PML (progresszív multifokális leukoencefalopátia) esetei fordultak elő. A PML súlyos rokkantsághoz vagy halálhoz vezethet.

- A PML tünetei hasonlóak lehetnek a szklerózis multiplex kiújulásához (pl. gyengeség vagy látászavarok). Ezért, ha Ön úgy érzi, hogy betegsége súlyosbodik, vagy bármilyen új tünetet észlel a TYSABRI-kezelés alatt, vagy a TYSABRI-kezelés abbahagyását követő 6 hónapban, nagyon fontos, hogy a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával.
- Beszéljen partnerével vagy ápolóival, és tájékoztassa őket a kezeléséről. Olyan tünetek is megjelenhetnek, amelyeket önmagán nem venne észre, így például hangulat- vagy magatartásváltozás, emlékezetkiesés, beszéd- és kommunikációs nehézségek, amelyeket a kezelőorvosnak a PML kizárása céljából tovább kell vizsgálnia. A tünetek jelentkezésére a TYSABRI-kezelés abbahagyását követő 6 hónapban is figyelnie kell.



- Ezt az információt a betegfigyelmeztető kártyán is megtalálja, amit kezelőorvosa adott Önnek. Fontos, hogy megtartsa ezt a figyelmeztető kártyát, és megmutassa partnerének vagy ápolójának is.

A PML kialakulása a JC-vírus agyban történő nagymértékű elszaporodásával hozható összefüggésbe, bár annak oka nem ismert, hogy TYSABRI-val kezelt egyes betegek esetén ez miért következik be. A JC-vírus a JCV GCN (JC-vírus szemcsesejtes neuronopátia) nevű állapot kialakulásáért is felelős, amely előfordult néhány TYSABRI-t kapó betegnél. A JCV GCN tünetei hasonlóak a PML tüneteivel. A JC-vírus gyakori vírus, sok embert megfertőz, de általában nem okoz észlelhető betegséget.

A TYSABRI-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa vérvizsgálattal ellenőrizheti, hogy megtalálható-e a vérben a JC-vírus ellenanyaga. Ezek az antitestek azt jelzik, hogy a szervezete JC-vírussal fertőzött. Kezelőorvosa megismételheti a vérvizsgálatot a TYSABRI-kezelés alatt, hogy ellenőrizze, történt-e változás.

#### **A PML kockázata a TYSABRI mellett nagyobb:**

- Ha a vérben megtalálhatók a JC-vírus ellenes antitestek.
- Minél hosszabb ideig tart a kezelés, különösen, ha meghaladja a két évet.
- Ha korábban immunrendszert gyengítő gyógyszert szedett. Ezek a gyógyszerek csökkentik a szervezet immunrendszerének működését.

#### **Ha Önnél mind a három fenti kockázat fennáll, nagyobb a PML kialakulásának esélye.**

Ha korábban nem kezelték immunrendszert gyengítő gyógyszerrel, és a TYSABRI-kezelést 2 éve, vagy annál hosszabb ideje kapja, a JCV ellenes antitest válasza összefüggésben állhat a PML kialakulásának kockázatával.

Ha Önnél alacsonyabb a PML kockázata, kezelőorvosa rendszeresen megismételheti a vizsgálatot, hogy ellenőrizze, történt-e változás, ha:

- nincs JC-vírus ellenes antitest a vérben VAGY
- már több mint 2 éve kapja a kezelést és a vérben alacsony a JCV antitestek szintje.

#### **A kezelés megkezdése előtt, illetve amikor már több mint két éve kapja a TYSABRI-kezelést, beszélje meg a kezelőorvosával, hogy a TYSABRI-kezelés a legmegfelelőbb-e az Ön számára.**

PML-ben szenvedő betegeknél a PML kezelését követően fennáll az úgynevezett IRIS (az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladáshoz szindróma) reakció fellépésének valószínűsége, ahogy a TYSABRI-t eltávolítják a szervezetből. Az IRIS következtében romolhat a beteg állapota, beleértve az agyműködés romlását is.

#### **Allergiás reakciók**

Néhány beteg allergiás reakcióval reagált a TYSABRI-ra. A kezelőorvosa az infúzió alatt és azt követően 1 órán át ellenőrzi Önnél az allergiás reakció kialakulását.

#### **A TYSABRI mindig hatásos?**

Néhány TYSABRI-t kapó betegnél az idő múlásával a szervezet természetes védekezése megakadályozhatja a TYSABRI megfelelő működését (a testben TYSABRI ellenes ellenanyagok termelődnek). A kezelőorvosa egy vérvizsgálat segítségével eldöntheti, hogy megfelelően hat-e a TYSABRI, és szükség esetén leállítja a TYSABRI-kezelést.

#### **Egyéb gyógyszerek és a TYSABRI**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- **Nem** kaphat TYSABRI-kezelést, ha Ön jelenleg más gyógyszereket kap az SM kezelésére.

- Elképzelhető, hogy nem kaphatja a TYSABRI-t, ha korábban az immunrendszerét befolyásoló gyógyszeres kezelést kapott, vagy jelenleg is ilyen kezelés alatt áll.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Ha terhes, **ne alkalmazza** a TYSABRI-t, amennyiben nem beszélte ezt meg kezelőorvosával. Feltétlenül és azonnal értesítse kezelőorvosát, ha terhes, ha azt gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez.
- **Ne szoptasson** a TYSABRI alkalmazása alatt. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy a szoptatást válassa vagy a TYSABRI alkalmazását.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A TYSABRI-nak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásait nem vizsgálták. Ha azonban szédülést tapasztal, ami gyakori mellékhatás, ne vezessen gépjárművet, vagy ne kezeljen gépeket.

### **A TYSABRI nátriumot tartalmaz**

A TYSABRI 2,3 mmol (52 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. A felhasználáshoz való hígítás után ez a gyógyszer dózisonként 17,7 mmol (406 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a TYSABRI-t?**

A TYSABRI-t az SM kezelésében jártas orvos adja be Önnek. Kezelőorvosa Önt közvetlenül átállíthatja egy másik, az SM kezelésére szolgáló gyógyszerről a TYSABRI-ra, ha nincsenek az előző kezelése által okozott rendellenességekre utaló jelek. Kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, hogy kimutassa a rendellenességeket, valamint, hogy Önnél jelen vannak-e JC-vírus ellenes ellenanyagok. Egyes SM kezelésére szolgáló gyógyszerekről történő átálláskor kezelőorvosa azt tanácsolhatja, hogy bizonyos ideig várjon, amíg az előző gyógyszer kiürül a szervezetéből. A TYSABRI-kezelés megkezdése alemtuzumab-kezelés után általában nem javasolt. Ha Önt alemtuzumabbal kezelték, alapos értékelésre és kezelőorvosával történő megbeszélésre van szükség annak eldöntéséhez, hogy a TYSABRI-ra való átállás megfelelő-e az Ön számára.

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

- A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek 300 mg 4 hetente egyszer.
- A TYSABRI-t fel kell hígítani, mielőtt beadják Önnek. Cseppenként adják be egy vénába (intravénás infúzióban), általában a karjába. Ez körülbelül 1 órát vesz igénybe.
- A TYSABRI elkészítésével és beadásával kapcsolatos, orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szóló információk a betegtájékoztató végén található.
- Fontos, hogy folytassa a gyógyszeres kezelését mindaddig, amíg Ön és kezelőorvosa úgy gondolja, hogy az segíti állapotát. A TYSABRI folyamatos adagolása fontos, különösen a kezelés első hónapjaiban. Ez azért van, mert azoknál a betegeknél, akik egy vagy két TYSABRI adagot kaptak és utána egy három hónapos vagy még hosszabb szünet következett a kezelésben, a kezelés újrakezdésekor nagyobb valószínűséggel észleltek allergiás reakciót.

## **Ha elfelejtette alkalmazni a TYSABRI-t**

Ha elfelejtette alkalmazni a TYSABRI-t, egyeztessen kezelőorvosával, hogy a lehető leghamarabb megkaphassa azt. Ezután továbbra is 4 hetente megkaphatja a TYSABRI adagját.

Ha bármilyen további kérdése van a TYSABRI alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, amennyiben az alábbi tünetek bármelyikét észleli:**

**Súlyos fertőzések tünetei, beleértve a következőket is:**

- nem megmagyarázható láz
- súlyos hasmenés
- légszomj
- tartós szédülés
- fejfájás
- fogyás
- kedvetlenség
- látászavar
- szemfájdalom vagy a szem(ek) bevörösödése

**Egy súlyos agyi fertőzés által kiváltott tünetcsoport, beleértve a következőket:**

- a személyiség és a viselkedés megváltozása, például zavartság, gondolkodási zavar (delírium) vagy eszméletvesztés, görcsrohamok, fejfájás, hányinger/hányás, nyakmerevség, az erős fényre való fokozott érzékenység, láz, kiütések (bárhol a testen).

Lehetséges, hogy ezeket a tüneteket egy agyi fertőzés (*agyvelőgyulladás*) vagy az agyat burkoló hártya fertőzése (*agyhártyagyulladás*) okozza.

**A TYSABRI-ra adott allergiás reakció tünetei az infúzió beadása alatt vagy röviddel azután:**

- viszkető kiütések (csalánkiütés)
- az arc, ajkak vagy nyelv megduzzadása
- légzési nehézség
- mellkasi fájdalom vagy diszkomfort-érzés
- vérnyomás-emelkedés vagy -csökkenés (a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja ezt észrevenni vérnyomásméréskor).

**Esetleges májkárosodásra utaló jelek:**

- a bőr vagy a szemfehérje sárgasága
- szokatlanul sötét vizelet.

## **A TYSABRI egyéb mellékhatásokat is okozhat.**

Az alább felsorolt mellékhatások aszerint vannak csoportosítva, hogy milyen gyakran jelentették őket a klinikai vizsgálatok során:

**Gyakori mellékhatások**, amelyek 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- húgyúti fertőzés,
- torokfájás és orrfolyás vagy orrdugulás,
- hidegrázás,
- viszkető kiütések (csalánkiütés),
- fejfájás,
- szédülés,
- hányinger,
- hányás,
- ízületi fájdalom,
- láz,
- fáradtság

**Nem gyakori mellékhatások**, amelyek 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- súlyos allergia (túlérzékenység)
- progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML)

**Ritka mellékhatások**, amelyek 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- szokatlan fertőzések (úgynevezett „opportunistika fertőzések”)
- súlyos vérszegénység (a vörösvértestek számának csökkenése a vérben, amely sápadtsággal, légszomjjal vagy gyengeséggel járhat).

A lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, valamilyen fertőzése van. Mutassa meg a figyelmeztető kártyát és ezt a betegájékoztatót minden orvosnak, aki Önt kezeli, ne csak ideggyógyászáknak!

Ezeket az információkat azon a betegfigyelmeztető kártyán is megtalálja, amit a kezelőorvosa adott Önnek.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a TYSABRI-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

### **Felbontatlan injekciós üveg:**

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**Hígított oldat:**

A hígítás után azonnali felhasználás javasolt. Ha nem használják fel azonnal, a hígított oldatot 2°C és 8°C között kell tárolni, és a hígítás után 8 órán belül infúzióban be kell adni.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha szemcséket lát a folyadékban és/vagy az injekciós üvegben található folyadék elszíneződött.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk****Mit tartalmaz a TYSABRI?**

A készítmény hatóanyaga a natalizumab. 300 mg natalizumab, 15 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként (20 mg/ml). Hígítva az oldatos infúzió körülbelül 2,6 mg/ml natalizumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,  
Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát,  
Nátrium-klorid (lásd 2. pont, „A TYSABRI nátriumot tartalmaz”),  
Poliszorbát 80 (E433)  
Injekcióhoz való víz

**Milyen a TYSABRI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A TYSABRI tiszta, színtelen vagy enyhén opálos folyadék.  
Mindegyik doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Hollandia

**Gyártó**

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Dánia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium N.V./S.A.  
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

**България**  
ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

**Česká republika**  
Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: +420 255 706 200

**Danmark**  
Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: +45 77 41 57 57

**Deutschland**  
Biogen GmbH  
Tel: +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**  
Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**  
Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

**France**  
Biogen France SAS  
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

**Hrvatska**  
Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**  
Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**  
Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Biogen Italia s.r.l.  
Tel: +39 02 584 9901

**Κύπρος**  
Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22 769946

**Luxembourg/Luxemburg**  
Biogen Belgium N.V./S.A.  
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

**Magyarország**  
Biogen Hungary Kft.  
Tel.: +36 (1) 899 9883

**Malta**  
Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

**Nederland**  
Biogen Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 542 2000

**Norge**  
Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**  
Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**  
Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 351 51 00

**Portugal**  
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica  
Unipessoal, Lda  
Tel: +351 21 318 8450

**România**  
Johnson & Johnson Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**  
Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: +386 1 511 02 90

**Slovenská republika**  
Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**  
Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: +358 207 401 200

**Sverige**  
Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Latvija**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**  
Biogen Idec Limited  
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}.**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---

### **Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

1. A TYSABRI injekciós üvegét ellenőrizni kell a hígítás és beadás előtt, hogy nincsenek-e benne szemcsék. Ha szemcsék észlelhetők benne és/vagy az injekciós üvegben a folyadék nem színtelen, nem tiszta vagy enyhén opaleszkáló, az injekciós üveget nem szabad felhasználni.
2. A TYSABRI oldatos intravénás (iv.) infúzió elkészítésénél aseptikus technikát kell alkalmazni. Távolítsa el a lepattintható kupakot az injekciós üvegről. Szúrja be a fecskendő tűjét az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül, és szívjon fel 15 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot.
3. A 15 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot adja hozzá 100 ml injekcióhoz való 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldathoz. Óvatosan fordítsa meg az oldatot, hogy teljesen összekeveredjen. Nem szabad rázni.
4. A TYSABRI-t tilos más gyógyszerekkel vagy oldószerekkel keverni.
5. A beadás előtt nézze meg a hígított gyógyszert, hogy nem találhatók-e benne szemcsék vagy nincs-e elszíneződve. Elszíneződés vagy idegen szemcsék jelenléte esetén nem szabad felhasználni.
6. A hígított gyógyszert lehetőség szerint minél hamarabb, de legkésőbb a hígítást követő 8 órán belül fel kell használni. Ha a hígított gyógyszert 2°C – 8°C között tárolták (nem fagyasztható), az infúzió beadása előtt hagyni kell, hogy az oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.
7. A hígított oldatot infúzió formájában, intravénásan kell beadni, 1 órán keresztül, körülbelül 2 ml/perc sebességgel.
8. Az infúzió beadása után az intravénás kanült át kell mosni, injekcióhoz való 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal.
9. Minden injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni.
10. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.