

**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

Tyruko 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg natalizumabot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

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

A natalizumab egy rekombináns humanizált anti- $\alpha$ 4-integrin antitest, amelyet rekombináns DNS technológiával, kínai hörcsög ovárium (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) sejtvonalon állítanak elő.

### Ismert hatású segédanyag

2,3 mmol (52 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként (további információkért lásd a 4.4 pontot).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Színtelen, tiszta vagy enyhén opalizáló oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Tyruko 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 gadolínium-dúsulással járó lézió volt az agyi MR-en, vagy jelentős növekedés volt a T2-léziókban a legutóbbi MR-hez képest.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Az ezzel a készítménnyel kezelt betegek számára biztosítani kell a betegkártyát, és tájékoztatni kell őket a gyógyszer alkalmazásával járó kockázatokról (lásd még a betegtájékoztatót). Két éves kezelést követően a betegeket ismét tájékoztatni kell a kezelés kockázatairól, különös tekintettel a PML (progresszív multifokális leukoencephalopathia) emelkedett kockázatára, valamint ismertetni kell a betegekkal és gondozóikkal a PML okozta korai jeleket és tüneteket.

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

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

### Adagolás

A Tyruko 300 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátumot intravénás infúzió formájában négyhetente 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 előny és kockázat ismételt felmérése után szabad folytatni. A betegeket ismét tájékoztatni kell a PML olyan kockázati tényezőiről, mint a kezelés időtartama, a gyógyszerrel való 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 biztonságosságra vonatkozó információkat lásd a 4.4 pontban).

### Különleges betegcsoportok

#### Idősek

A készítmény alkalmazása 65 évesnél idősebb betegek számára nem ajánlott 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 natalizumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

## Az alkalmazás módja

A készítmény intravénásan alkalmazandó.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd (6.6 pont).

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

Az első 12 dózis beadását követően a betegeket továbbra is megfigyelés alatt kell tartani az infúzió beadása alatt. Ha a betegek nem tapasztaltak infúzióval összefüggő reakciót, a beadást követő megfigyelési idő csökkenthető vagy elhagyható a klinikai állapot megítélése alapján.

A natalizumab-kezelést 6 hónapos vagy annál hosszabb kezelési szünet után újrakezdő betegeknél az infúzió beadása alatt és az infúzió beadásának befejezését követően 1 órán keresztül monitorozni kell a túlérzékenységi reakciók jeleit és tüneteit a kezelés újrakezdését követő első 12 intravénás infúzió beadása során.

A Tyruko 300 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tilos bolus injekció formájában alkalmazni!

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML).

Azon betegek, akiknél az opportunista fertőzések kockázata nagyobb, beleértve az immunhiányos állapotú betegeket is (beleértve azokat is, akik jelenleg immunszuppresszív terápiában részesülnek, vagy akik valamilyen előző kezeléssel követően immunhiányos állapotúak (lásd 4.4 és 4.8 pont)). Kombináció más DMT-vel.

Ismert aktív daganatok, kivéve a bazálsejtes bőrrákban szenvedő betegek.

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

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

#### Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML)

A natalizumab alkalmazását összefüggésbe hozták a PML fokozott kockázatával, a JC-vírus által okozott opportunista fertőzéssel, amely halálos lehet, vagy súlyos egészségkárosodáshoz vezethet. A PML kialakulásának fokozott kockázata miatt a kezelés előnyeit és kockázatait a szakorvosnak és a betegnek egyénileg újra kell mérlegelnie; 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 a natalizumabbal 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 kezeléssel járó esetleges PML kockázatáról.
- A kezelés előtti immunszuppresszív terápia.

A JCV-ellenes antitestpozitív betegeknél nagyobb a PML kialakulásának kockázata, mint a JCV-ellenes antitestnegatív betegeknél. A PML mindhárom kockázati tényezőjével rendelkező betegeknél (vagyis akik JCV antitestpozitívak és több mint 2 éve kapják a natalizumabot és korábban immunszuppresszív terápiában részesültek) lényegesen nagyobb a PML kockázata.

A JCV-ellenes antitestpozitív natalizumab-kezelésben részesülő olyan betegek esetén, akik korábban nem részesültek immunszuppresszív terápiában, a JCV-ellenes antitestválasz mértéke (index) összefügg a PML kockázatának mértékével.

A JCV-ellenes antitestpozitív betegeknél a natalizumab adagjainak beadása között eltelt időtartam növelésével (adagolás átlagosan kb. hathetente) a PML kockázata feltehetően alacsonyabb az engedélyezett adagolási gyakorisághoz viszonyítva. Az adagok között eltelt időtartam növelése körültekintést igényel, mert a hosszabb időközönként történő adagolás hatásosságát nem igazolták és az erre vonatkozó előny/kockázat profil jelenleg nem ismert (lásd 5.1 pont, „*hathetente alkalmazott intravénás kezelés*”). További információkért lásd az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumot.

A nagy kockázatnak kitett betegeknél a kezelést csak akkor szabad folytatni, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat. Kérjük, hogy a különböző betegcsoportok PML-kockázatának becslésekor vegye figyelembe az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumot.

#### JCV-ellenes antitestek vizsgálata

A JCV-ellenes antitestek vizsgálata kiegészítő információt szolgáltat a kezelés kockázatának stratifikálásához. A szérumban megjelenő JCV-ellenes antitest vizsgálata ajánlott a terápia megkezdése előtt vagy a gyógyszerrel kapó, ismeretlen antiteststátuszú betegek esetében. A JCV-ellenes antitestnegatív betegek esetében egy újabb JCV-fertőzés, a fluktuáló antiteststátusz vagy az álnegatív teszteredmények következtében a PML kockázata továbbra sem zárható ki. A JCV-ellenes antitestnegatív 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. Plazmaferezis/plazmacsere (PLEX) vagy intravénás immunglobulin (IVIg) alkalmazása jelentősen befolyásolhatja a szérumban JCV-ellenes antitestvizsgálat eredményének értelmezését. A betegeknél nem végezhető JCV-ellenes antitestvizsgálat 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 ötszöröse).

A szérumban megjelenő JCV-ellenes antitestek vizsgálatát CE-jelzéssel ellátott, megfelelő rendeltetésű in vitro diagnosztikai eszközzel (IVD) kell elvégezni. Ha nem áll rendelkezésre CE-jelzéssel ellátott IVD, akkor a szérumban megjelenő JCV-ellenes antitestek vizsgálatát egy alternatív validált teszttel kell elvégezni.

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

#### A PML szűrése MR-rel

A kezelés megkezdéséhez friss (általában 3 hónapnál nem régebbi) MR-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 antitestpozitívak és több mint 2 éve kapják a készítményt és korábban immunszuppresszív terápiában részesültek),  
vagy
- azok a betegek, akik magas JCV-ellenes antitest-indexértékkel rendelkeznek, már több mint 2 éve kapják a készítményt és korábban nem részesültek immunszuppresszív terápiában.

A jelenlegi bizonyítékok alapján a PML kockázata alacsony, ha az indexérték alacsony, és magas indexértékeknel jelentősen megnő olyan betegek esetén, akik már több mint 2 éve kapják a natalizumabot. Az alacsony/magas PML-kockázathoz tartozó indexhatárértékek attól függenek, hogy milyen anti-JCV antitesttesztet használtak (további információért lásd az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumot).

A betegek immunszuppresszáns hatású DMT-ről való átállításakor a natalizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Nem ismert, hogy az ilyen kezelésről a natalizumabra átálló betegeknel magasabb-e a PML kockázata, ezért ezeket a betegeket gyakrabban kell monitorozni (ugyanúgy, mint az immunszuppresszáns gyógyszerekről natalizumabra átálló betegeket).

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

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

**Amennyiben PML vagy JCV GCN gyanúja áll fenn, 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, akkor azok 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 MR-vizsgálatot (összehasonlítva a kezelés előtti, kiindulási MR-rel), a liquor JC virális DNS-vizsgálatát és a neurológiai vizsgálatok megismétlését az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek”-ben leírtak szerint (lásd Ajánlás a betegek felvilágosítására). Amint az orvos kizárta a PML és/vagy a JCV GCN lehetőségét (szükség esetén a klinikai, képalkotó és/vagy laboratóriumi vizsgálatok megismétlésével, ha a klinikai gyanú fennmarad), folytatni lehet az adagolást.

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 betegeknek azt kell tanácsolni, hogy tájékoztassák partnerüket vagy ápolóikat a kezelésükről, mivel ők észrevehetnek olyan tüneteket, amiket a betegek nem.

PML-ről számoltak be a natalizumab abbahagyása után olyan betegeknel, akiknél a kezelés leállításakor a vizsgálati eredmények nem utaltak PML-re. A betegeknek és az orvosoknak a Tyruko abbahagyását követően is követniük kell ugyanazt a monitorozási protokollt, és körülbelül 6 hónapon át továbbra is figyelniük kell valamennyi új jelre vagy tünetre, amely PML-re utalhat.

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

Immunhiányos állapotú, PML-ben szenvedő betegeknel az immunrendszer helyreállása után az állapot

javulása volt megfigyelhető.

A natalizumab engedélyezése óta eltelt időszakban natalizumabbal kezelt betegek adatainak retrospektív elemzése alapján a PML diagnózisát követő 2 éves túlélés tekintetében nem figyeltek meg különbséget azok között, akiknél PLEX-et alkalmaztak és akiknél nem. A PML kezelésével kapcsolatos további megfontolásokat lásd az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumban.

#### PML és IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladáshoz vezető szindróma)

A natalizumabbal kezelt PML-es betegek csaknem mindegyikénél kialakul az IRIS a gyógyszeres kezelés leállítására vagy a gyógyszer szervezetből történő eltávolítása után. Az IRIS a PML-ben szenvedő betegeknél vélhetően az immunfunkció regenerálódásának eredménye, ami súlyos neurológiai szövődményekhez vezethet és halálos lehet. Az IRIS kialakulását folyamatosan monitorozni kell és a PML-ből történő gyógyulás során a társuló gyulladásra megfelelő kezelést kell alkalmazni (a további információkat lásd az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumban).

#### Fertőzések, beleértve az egyéb opportunisták fertőzéseket is

A natalizumab alkalmazásával kapcsolatban egyéb opportunisták fertőzéseket jelentettek, elsősorban olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik vagy immunkompromittáltak voltak, vagy akiknél jelentős kísérőbetegség állt fenn. Ugyanakkor jelenleg nem zárható ki, hogy a gyógyszer alkalmazásakor azoknál a betegeknél is megnő az egyéb opportunisták fertőzések kockázata, akiknél ezek a kísérőbetegségek nem állnak fenn. Opportunisták fertőzéseket olyan SM-es betegeknél is megfigyeltek, akiket monoterápia formájában kezelték natalizumabbal (lásd 4.8 pont).

A kezelés fokozza a herpes simplex és a varicella zoster vírusok okozta encephalitis és meningitis kialakulásának kockázatát. A kezelésben részesült 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 retinaneerosis (ARN) a retina ritka, fulmináns vírusfertőzése, amelyet a herpesvírusok családjába tartozó vírusok (például varicella zoster) okoznak. A natalizumabot alkalmazó betegeknél ARN-t figyeltek meg, amely potenciálisan vakságot okozhat. A tüneteket, 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 kezelés leállítása.

A gyógyszert felíró orvosnak tisztában kell lennie azzal, hogy a kezelés alatt egyéb opportunisták fertőzések is felléphetnek, és hogy a natalizumabbal kezelt betegeknél kialakuló fertőzések differenciáldiagnosztikájának ezekre is ki kell terjednie. Ha opportunisták fertőzés gyanúja merül fel, az adagolást fel kell függeszteni, amíg ezeket a fertőzéseket a további vizsgálatokkal ki lehet zárni.

Ha a gyógyszert kapó betegnél opportunisták fertőzés alakul ki, az adagolást véglegesen abba kell hagyni.

#### Ajánlás a betegek felvilágosítására

Minden, a gyógyszert felírni szándékozó orvos köteles ismerni az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentum tartalmát.

Az orvosoknak meg kell beszélniük a betegeikkel a natalizumab-kezelés előnyét és kockázatát és át kell nekik adniuk a betegkártyát. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ha bármilyen fertőzés alakul

ki náluk, tájékoztassák orvosukat, hogy ezzel a gyógyszerrel kezelik őket.

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

### Túlérzékenység

A natalizumabban kapcsolatban túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg, beleértve a súlyos szisztémás reakciókat is (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók általában az infúzió beadása alatt vagy az infúzió befejezését követő 1 órán belül léptek fel. A túlérzékenység kockázata a korai infúzióknál és olyan betegeknél volt a legnagyobb, akiket a kezdeti rövid expozíció (egy vagy két infúzió) és hosszabb, kezelés nélküli időszak (három hónap vagy több) után ismételtlen kezeltek. Mindazonáltal a túlérzékenységi reakciók kockázatát minden beadott infúzióknál mérlegelni kell.

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

A túlérzékenység első tüneteinek vagy jeleinek a készítmény alkalmazását fel kell függeszteni és megfelelő terápiát kell indítani.

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

### Párhuzamos immunszuppresszív terápia

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

A natalizumab intravénás infúzióval SM-ben végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok során a relapszusok egyidejű, rövid ideig tartó kortikoszteroid-kezelése nem járt a fertőzések arányának növekedésével. Rövid ideig tartó kortikoszteroid-kezelés alkalmazható ezzel a gyógyszerrel kombinációban.

### Korábbi immunszuppresszív vagy immunmoduláns terápia

Azoknál a betegeknél, akik korábban immunszuppresszív kezelésben részesültek, a PML kockázata nagyobb lehet. A betegek immunszuppresszáns hatású DMT-ről való átállításakor a gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Nem ismert, hogy az ilyen kezeléssel natalizumabra átálló betegeknél magasabb-e a PML kockázata, ezért ezeket a betegeket gyakrabban kell monitorozni (ugyanúgy, mint az immunszuppresszáns gyógyszerekről natalizumabra átálló betegeket, lásd „A PML szűrése MR-rel”).

Körültekintően kell eljárni azokkal a betegekkal, akik előzőleg immunszuppresszánsokat kaptak, elegendő időt kell hagyni az immunfunkció regenerálódására. Az orvosnak a 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 erre a gyógyszerre 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 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 natalizumabra, amennyiben nem állnak fenn az adott kezeléssel összefüggő rendellenességek, pl. neutropenia és lymphopenia.

Dimetil-fumarátról való átállításkor a kimosási periódusnak elég hosszúnak kell lennie ahhoz, hogy a 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 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 erre a gyógyszerre 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 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 natalizumabellenes 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 natalizumab hatásosságának jelentős csökkenésével és a túlérzékenységi reakciók gyakoribb előfordulásával (lásd 4.8 pont).

Mivel azoknak a betegeknek, akik kezdetben egy rövid natalizumab-expozícióban részesültek, és utána egy hosszabb kezelés nélküli időszak következett, az ismételt alkalmazás során nagyobb az esélyük a natalizumabellenes antitestek és/vagy túlérzékenység kialakulására, ezért náluk vizsgálni kell az antitestek jelenlétét, és ha a legalább 6 héttel a kezelés után elvégzett ellenőrző vizsgálat is pozitív, akkor a beteg nem kaphat további natalizumab-kezelést (lásd 5.1 pont).

### Hepatikus események

Spontán súlyos mellékhatásként májkárosodást jelentettek a posztmarketing fázisban (lásd 4.8 pont). Ilyen májkárosodás a kezelés során bármikor előfordulhat, akár az első dózis beadását követően is. Néhány esetben a nemkívánatos reakció a kezelés újbóli megkezdését követően ismételt előfordult. Néhány betegnél, akiknek a kórtörténetében kóros májfunkciós laborértékek szerepeltek, a kezelés során a kóros májfunkciós értékek kiújulását tapasztalták. Szükség esetén a betegeknél ellenőrizni kell a májfunkció romlását, és tájékoztatni kell őket, hogy májkárosodásra utaló jelek és tünetek (pl. hányás, icterus) esetén forduljanak orvoshoz. Jelentős májkárosodás esetén a kezelés felfüggesztése szükséges.

### Thrombocytopenia

A natalizumab alkalmazásával összefüggésben thrombocytopeniáról, azon belül immunthrombocytopeniás purpuráról (ITP) számoltak be. A thrombocytopenia késedelmes diagnózisa és kezelése súlyos és életveszélyes szövődményekkel járhat. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal keressék fel orvosukat, ha szokatlan vagy hosszan tartó vérzés, petechiák vagy spontán véraláfutás jeleit tapasztalják. Thrombocytopenia igazolódása esetén meg kell fontolni a natalizumab-kezelés abbahagyását.

## A kezelés leállítása

Ha döntés születik a natalizumab-kezelés leállításáról, az orvosnak tisztában kell lennie azzal, hogy natalizumab a vérben marad, és farmakodinámiás 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 immunosuppresszáns gyógyszerekkel történő expozícióra vonatkozó adat. Ezen gyógyszerek alkalmazása röviddel a natalizumab adagolásának abbahagyása után additív immunosuppresszív 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.

## Nátriumtartalom

Hígítás előtt ez a gyógyszer 52 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,6%-ának felnőtteknél.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A natalizumab más DMT-ekkel való együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd a 4.3 pontban).

## Immunizálások

Egy 60, relapszáló SM-ben szenvedő beteggel végzett randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban a 6 hónapon át a natalizumabbal kezelt betegek és a kezeletlen kontrollcsoport 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**

#### Fogamzóképes korú nők

Amennyiben a gyógyszerrel való kezelés során egy nőbeteg teherbe esik, a kezelés leállítását meg kell fontolni. A készítmény terhesség alatt történő alkalmazásának előny/kockázat értékelése során figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát, valamint a betegségaktivitás esetleges visszatérését a gyógyszeres kezelés abbahagyását követően.

## Terhesség

Állatkísérletek során reprodukcióra kifejtett 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 natalizumab-expozíció hatással lenne a terhesség kimenetelére.

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

A natalizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem végeztek megfelelő és jól kontrollált vizsgálatokat.

A forgalomba hozatalt követően trombocytopeniáról és anaemiáról számoltak be a terhesség ideje alatt natalizumabot kapó nők csecsemőinél. A terhesség alatt natalizumabot kapó nők újszülöttjeinél ajánlott a vérlemezkeszám és a hemoglobinszint ellenőrzése.

Ez a gyógyszer terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha egyértelműen szükség van rá. Ha egy nő a natalizumab alkalmazása alatt teherbe esik, meg kell fontolni a natalizumab-kezelés leállítását.

### Szoptatás

A natalizumab kiválasztódik a humán anyatejbe. A natalizumab hatása az újszülött gyermekre/csecsemőre nem ismert. A natalizumab 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 Tyruko kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A natalizumab alkalmazását követően szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A placebokontrollos vizsgálatok során 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 klinikai vizsgálatokban 6786 (intravénás infúzió és szubkután injekció formájában) natalizumabbal kezelt betegnél a natalizumab-kezeléssel kapcsolatban leggyakrabban előforduló mellékhatások a fejfájás (32%), a nasopharyngitis (27%), a fáradtság (23%), a húgyúti fertőzés (16%), a hányinger (15%), az ízületi fájdalom (14%) és a szédülés (11%) voltak.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokból, a forgalomba hozatali engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatokból, és a spontán bejelentésekből származó mellékhatásokat az alábbi, 1. táblázat tartalmazza. A mellékhatások a szervrendszereken belül az alábbi kategóriák szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**1. táblázat: Mellékhatások**

MedDRA szervrendszeri kategória	A mellékhatások gyakorisága				
	<i>Nagyon gyakori</i>	<i>Gyakori</i>	<i>Nem gyakori</i>	<i>Ritka</i>	<i>Nem ismert</i>
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	nasopharyngitis húgyúti fertőzés	herpes fertőzés	progresszív multifokális leukoencephalopathia	herpes ophthalmicus	meningoencephalitis herpetica JCV szemcsesejtes neuropathia nekrotizáló herpeszes retinopathia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		túlérzékenység	anaphylaxiás reakció		
			az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma		
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		anaemia	thrombocytopenia immunthrombocytopeniás purpura (ITP) eosinophilia	haemoliticus anaemia magvas vörösvérsejtek	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>				hyperbilirubinaemia	májsérülés
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		emelkedett májenzimszint gyógyszer-specifikus antitest jelenléte			
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>	infúzióval összefüggő reakció				
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		nehézlégzés			
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	hányinger	hányás			
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	fáradtság	láz hidegrázás az infúzió beadási helyén fellépő reakciók az injekció beadási helyén fellépő reakciók	arcödéma		

MedDRA szervrendszeri kategória	A mellékhatások gyakorisága				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
<i>A bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		viszketés bőrkiütés csalánkiütés		angioödéma	
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		kipirulás			
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Szédülés fejfájás				
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	ízületi fájdalom				

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

#### Az infúzióval kapcsolatos reakciók

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

#### Túlérzékenységi reakciók

A 2 évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatok során az SM-es betegeknél túlérzékenységi reakciók a betegek legfeljebb 4%-ánál léptek fel. Anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók a natalizumabot kapó betegek kevesebb mint 1%-ánál alakultak ki. A túlérzékenységi reakciók általában az infúzió beadása közben 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: vérnyomáscsökkenés, vérnyomás-emelkedés, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfortérzés, légszomj és angioödéma.

#### Immunogenitás

A natalizumab-kezelés során natalizumab elleni antitestek alakulhatnak ki. A perzisztáló antitesteket összefüggésbe hozták a natalizumab hatásosságának lényeges csökkenésével és a túlérzékenységi reakciók megnövekedett incidenciájával. Az infúzióra adott, a perzisztáló antitestekkel összefüggő további reakciók a hidegrázás, a hányinger, a 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 betegeknél, 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 az SM-es betegeknél a fertőzések aránya

körülbelül 1,5 volt betegévenként mind a natalizumabbal, mind a placebóval kezelt betegekénél. A fertőzések természete általában hasonló volt a natalizumabbal, illetve a placebóval kezelt betegekénél. Az SM klinikai vizsgálatok során egy *cryptosporidium* okozta hasmenés-esetet jelentettek. Más klinikai vizsgálatokban további opportunist 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 betegekénél, mint a placebóval kezeltéknél. A forgalomba hozatalt követően natalizumabbal kezelt sclerosis multiplexes betegekénél súlyos, életveszélyes és olykor halálos kimenetelű, a herpes simplex vagy a varicella zoster vírusok okozta encephalitis és meningitis eseteiről számoltak be, amelyek megjelenésekor a natalizumab-kezelés időtartama néhány hónaptól több évig terjedt (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően ARN ritka eseteit figyelték meg a natalizumabot kapó betegekénél. Néhány eset olyan betegekénél 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 egészségkárosodást vagy halált okoz (lásd 4.4 pont). Továbbá JCV GCN eseteit is jelentették a forgalomba hozatalt követő natalizumab-alkalmazással összefüggésben. A JCV GCN tünetei a PML-éhez hasonlóak.

#### Hepatikus események

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

#### Anaemia és haemoliticus anaemia

Posztmarketing megfigyeléses vizsgálatok során anaemia és haemoliticus anaemia ritka, súlyos eseteiről számoltak be a natalizumabbal kezelt betegekénél.

#### Daganatok

A 2 év kezelési idő alatt nem észleltek különbséget a natalizumabbal, illetve a placebóval kezelt betegekénél kialakult daganatok incidenciárányaiban, 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, kontrolllos klinikai vizsgálatok során a natalizumab-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 iv. beadás esetén. A natalizumabbal történő intravénás kezelés alatt a hemoglobin (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 natalizumab 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 terápiát abbahagyták, megszűnt az eosinophilia.

## Thrombocytopenia

A forgalomba hozatalt követően thrombocytopenia és immunthrombocytopeniás purpura (ITP) nem gyakori előfordulásáról számoltak be.

## Gyermekek és serdülők

A súlyos nemkívánatos eseményeket egy metaanalízisbe bevont 621, SM-es gyermeknél és serdülőnél értékelték (lásd még 5.1 pont). Ezen adatok korlátain belül új biztonságossági szignált nem azonosítottak ebben a betegpopulációban. A metaanalízisben 1 herpes meningitis esetről számoltak be. A metaanalízis során PML-esetet nem azonosítottak, ugyanakkor a forgalomba hozatalt követően natalizumabbal kezelt gyermekeknél és serdülőknél 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 Túladagolás**

A 300 mg-nál nagyobb dózisok biztonságosságát megfelelő körülmények között nem értékelték. A natalizumab biztonságosan alkalmazható maximális dózisát nem állapították meg.

A natalizumab túladagolásának nincs ismert ellenszere. Túladagolás esetén az adagolást meg kell szakítani és szükség szerint támogató kezelést kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív szerek, szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AA23

A Tyruko egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

### Farmakodinámiás hatások

A natalizumab egy szelektív adhéziós molekulainhibitor, és a humán integrinek  $\alpha 4$  alegységéhez kapcsolódik, amely nagymértékben expresszálódik minden leukocytá felszínén, kivéve a neutrophilokat. A natalizumab specifikusan az  $\alpha 4\beta 1$ -integrinhez kötődik, ezáltal megakadályozza az interakciót annak rokon receptorával, a vascularis sejtadhéziós molekula-1-gyel (VCAM-1), az osteopontin ligandokkal, és egy alternatív összekapcsolódás eredményeként képződött fibronektin doménnel, az összekötő szegmens-1-gyel (CS-1). A natalizumab megakadályozza az  $\alpha 4\beta 7$ -integrin interakcióját a mucosalis addressin sejtadhéziós 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 gyulladási 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 gyulladási 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 leukocytá-migráció része, hogy az inflammatorikus sejteken elhelyezkedő adhéziós molekulák interakcióba lépnek az érfal endothelsejtjeivel. Az  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 és célpontjainak interakciója fontos része a patológiás gyulladásnak az agyban, és ezen interakciók megszakítása a gyulladás csökkenéséhez vezet. Rendes körülmények között a VCAM-1 az agy parenchymában nem expresszálódik. Azonban proinflammatorikus citokinek jelenlétében az endothelsejteken, és lehet, hogy a gyulladás helyéhez közeli gliasejteken a VCAM-1 upregulációja következik be. Az SM-ben előforduló központi idegrendszeri gyulladás 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 adhézióját és transzmigrációját, és esetlegesen a központi idegrendszeri szövetben lévő gyulladást fennmaradását mediálja. Az  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 és célpontjainak molekuláris interakciójának megakadályozása csökkenti SM-ben az agyban előforduló gyulladást, és meggátolja a gyulladt szövetekbe további immunsejtek bevonását, így csökkentve az SM-léziók kialakulását vagy növekedését.

## Klinikai hatásosság

### AFFIRM klinikai vizsgálat

Monoterápiaként a hatásosságot egy 2 évig tartó, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AFFIRM vizsgálat) értékelték, amelyet olyan relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő 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 natalizumabot (n = 627), illetve a placebót (n = 315) minden 4. héten, legfeljebb 30 infúziót kapó csoportokba. Minden 12 hétben, és relapszus gyanúja esetén neurológiai vizsgálatot végeztek. Évente mágneses rezonanciás képalkotó (MR-) vizsgálatot végeztek a T1-súlyozott gadolínium (Gd)-dúsulással járó léziók és a T2-hiperintenzív léziók vizsgálatára.

A vizsgálat jellemzői és az eredmények a 2. táblázatban kerülnek bemutatásra.

<b>2. táblázat: AFFIRM vizsgálat: Főbb jellemzők és eredmények</b>		
Vizsgálati terv	Monoterápia; randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportú, 120 hetes vizsgálat	
Vizsgálati alanyok	RRSM (McDonald kritériumok alapján)	
Kezelés	Placebo / Natalizumab 300 mg iv. minden 4. héten	
Egyéves végpont	Relapszusok gyakorisága	
Kétéves végpont	EDSS-pontszám emelkedése	
Másodlagos végpontok	Relapszusok gyakoriságából eredő változók / MR-változók	
Vizsgálati alanyok	Placebo	Natalizumab
Randomizálva	315	627
1 évet teljesítők	296	609
2 évet teljesítők	285	589
Életkor éveiben, medián (szélső értékek)	37 (19–50)	36 (18–50)
SM-előzmény éveiben, medián (szélső értékek)	6,0 (0–33)	5,0 (0–34)
A diagnózis óta eltelt idő éveiben, medián (szélső értékek)	2,0 (0–23)	2,0 (0–24)

<b>2. táblázat: AFFIRM vizsgálat: Főbb jellemzők és eredmények</b>		
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	
MR (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)
T1-hipointenzív léziók átlagos száma	4,6	1,1 (p < 0,001)
Gadolíniumdúsulással 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-pontszámában, amennyiben a kiindulási EDSS ≥ 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 az RRSM gyors súlyosbodása miatt volt javallt (betegek 2 vagy több relapszussal és 1 vagy több Gd+ lézióval), a relapszusok egy évre vonatkoztatott aránya a natalizumabbal kezelt csoportban 0,282 (n = 148), a placebót kapó csoportban 1,455 (n = 61) volt (p < 0,001). A funkcióvesztés progressziójának relatív hazardja 0,36 volt (95%-os CI: 0,17, 0,76), p = 0,008. Ezek az eredmények *post hoc* analízisből származnak, és értelmezésük körültekintést igényel. A betegek vizsgálatba való bevonása előtti relapszusainak súlyosságáról nem állnak rendelkezésre információk.

### Natalizumab megfigyelési program

Egy folyamatban lévő natalizumab megfigyelési program, egy IV. 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) natalizumabra 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 natalizumabra átálló betegek esetén megfigyelt hatásossági eredményekkel összhangban a fingolimodról erre a készítményre 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 natalizumab-expozícióját.

### Gyermekek és serdülők

A forgalomba hozatalt követően 621, natalizumabbal kezelt SM-es gyermek és serdülő (medián életkor 17 év, tartomány: 7–18 év, 91%  $\geq 14$  év) adatainak felhasználásával egy metaanalízist 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%-os CI: 1,337; 1,604) 0,110-re (95%-os CI: 0,094; 0,128) történő csökkenését igazolták.

### Hosszabb időközönként történő adagolás

Egy előre meghatározott, retrospektív elemzésben, amelyben amerikai egyesült államokbeli, JCV-ellenes antitestpozitív, a natalizumabot intravénásan kapó betegek adatait elemezték, a PML kockázatát az engedélyezett adagolási gyakorisággal kezelt, és az utolsó 18 hónapos expozíció alapján meghatározott, hosszabb időközönként történő adagolás (extended interval dosing – EID; adagolás átlagosan kb. hathetente) alkalmazásával kezelt betegek között hasonlították össze. Az EID szerint kezelt betegek többségét (85%) legalább 1 évig az engedélyezett adagolási gyakorisággal kezelték az EID szerinti kezelésre történő átállítás előtt. Az elemzésben az EID szerint kezelt betegek esetén a PML kockázata alacsonyabb volt (relatív hazard = 0,06 [95%-os CI: 0,01–0,22]).

A hatásosságot olyan betegeknél modellezték, akiket a legalább 1 éven át az engedélyezett adagolási gyakorisággal alkalmazott, intravénás natalizumab-kezelés után hosszabb időközönként történő adagolásra állítottak át és akiknél az átállítás előtti évben nem lépett fel relapszus. A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai/farmakodinámiai statisztikai modellezés és szimuláció arra utal, hogy az SM-betegségaktivitás kockázata a hosszabb időközönként történő adagolásra átállított betegek közül magasabb lehet azoknál, akik héthetente vagy még ritkábban kapják a kezelést. Ezen eredmények validálására még nem végeztek prospektív klinikai vizsgálatot.

A natalizumab hatásosságát EID szerinti alkalmazás esetén nem igazolták, ezért az EID előny/kockázat profilja nem ismert (lásd „*hathetente alkalmazott intravénás kezelés*”).

### Hathetente alkalmazott intravénás kezelés

A hatásosságot és a biztonságosságot egy prospektív, randomizált, beavatkozással járó, kontrolllos, nyílt elrendezésű, az értékelő számára vak, nemzetközi, III. fázisú vizsgálatban értékelték (NOVA, 101MS329), amelybe olyan, a 2017-es McDonald kritériumok szerint definiált relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegeket vontak be, akik az intravénásan alkalmazott natalizumabot hathetente kapták. A vizsgálat célja a hathetenkénti és a négyhetenkénti adagolás hatásossága közötti különbség becslése volt.

A vizsgálatba 499, 18–60 év közötti beteget randomizáltak, akiknek az EDSS-pontszáma a szűréskor legfeljebb 5,5 volt, legalább 1 éven keresztül kaptak intravénás natalizumab-kezelést négyhetente, és klinikailag stabilak voltak (az előző 12 hónapban nem volt relapszusuk, szűréskor nem volt gadolínium [Gd]-dúsulással járó T1-léziójuk). A vizsgálatban azokat a vizsgálati alanyokat, akik a legalább 1 évig tartó, négyhetente alkalmazott intravénás natalizumab-kezelésről hathetenkénti

adagolásra tértek át, a továbbra is négyhetente alkalmazott intravénás kezelést kapó vizsgálati alanyokkal összehasonlítva értékelték.

A kiindulási demográfiai jellemzők – életkor, nem, natalizumab-expozíció időtartama, ország, testtömeg, JCV-ellenes antiteststátusz és az első dózis beadását megelőző 1 év alatt előforduló relapszusok száma, a natalizumab-kezelés alatt előforduló relapszusok száma, korábbi DMT-k száma és típusa – hasonlóak voltak a hat- és négyhetenkénti adagolást alkalmazó kezelési karok között.

<b>3. táblázat - NOVA vizsgálat: Főbb jellemzők és eredmények</b>		
Vizsgálati terv	Monoterápia; IIIb. fázisú, prospektív, randomizált, beavatkozással járó, kontrolllos, nyílt elrendezésű, az értékelő számára vak, nemzetközi vizsgálat	
Vizsgálati alanyok	RRSM (McDonald kritériumok alapján)	
Kezelés alkalmazása (1. szakasz)	Natalizumab 300 mg iv. négyhetenként	Natalizumab 300 mg iv. hathetenként
Randomizálva	248	251
<b>EREDMÉNYEK</b>		
mITT <sup>a</sup> populáció az 1. szakaszban, a 72. héten	242	247
Új vagy újonnan növekedésnek indult T2-léziók a kiindulástól a 72. hétig Adott számú lézióval rendelkező vizsgálati alanyok = 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%)
nincs adat	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Új vagy újonnan növekedésnek indult T2-hiperintenzív léziók korrigált átlaga (elsődleges végpont)* 95%-os CI <sup>b,c</sup>	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Új vagy újonnan növekedésnek indult T2-léziókkal rendelkező vizsgálati alanyok aránya	4,1%	4,3%
T1-hipointenzív léziókkal rendelkező vizsgálati alanyok aránya	0,8%	1,2%
Gd-dúsulással járó léziókkal rendelkező vizsgálati alanyok aránya	0,4%	0,4%
Korrigált éves relapszusráta	0,00010	0,00013
Relapszusmentes vizsgálati alanyok aránya**	97,6%	96,9%
A 24 hetes igazolt EDSS- rosszabbodástól mentes vizsgálati alanyok aránya	92%	90%

### 3. táblázat - NOVA vizsgálat: Főbb jellemzők és eredmények

- <sup>a</sup> mITT-populáció, amely magában foglalta az összes olyan randomizált beteget, akik a vizsgálati készítményből legalább 1 dózist (natalizumab négyhetente vagy natalizumab EID) kaptak, és a kiindulási vizsgálati eredményeken kívül rendelkezésre állt legalább 1, a vizsgálat megkezdését követően elvégzett, a következő klinikai hatásossági értékelésekből származó vizsgálati eredmény: MR hatásossági értékelés, relapszusok, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI-skála.
- <sup>b</sup> Negatív binomiális regresszió alkalmazásával becsülve, amely során osztályozásként a kezelést, kovariánsként pedig a következőket alkalmazták: kiindulási testtömeg ( $\leq 80$  vs.  $>80$  kg), kiindulási natalizumab-expozíció időtartama ( $\leq 3$  vs.  $> 3$  év), és régió (Észak-Amerika, Egyesült Királyság, Európa és Izrael, illetve Ausztrália).
- <sup>c</sup> Az elemzés során a megfigyelt léziókat az egyidejű eseményektől függetlenül is figyelembe veszik, míg a hatásosság vagy biztonságosság miatt hiányzó értékeket (6 vizsgálati alany tért át négyhetenkénti adagolásra, a négyhetenkénti és a hathetenkénti kezelési karokon pedig 1-1 vizsgálati alany hagyta abba a kezelést) az ugyanazon a viziten, ugyanabban a kezelési csoportban részt vevő, legrosszabb eredménnyel rendelkező beteg értékeivel helyettesítik, vagy többszörös imputációt alkalmaznak.
- <sup>\*</sup> A két kezelési csoport között az új vagy újonnan növekedésnek indult léziók számában észlelt különbség háttérben a hathetenkénti -kezelési kar 2 vizsgálati alanyánál előforduló nagy számú lézió állt. Az egyik vizsgálati alanynál három hónappal a kezelés leállítása után alakultak ki léziók, a másik vizsgálati alanyánál pedig a 72. héten tünetmentes PML-t diagnosztizáltak.
- <sup>\*\*</sup> Relapszusok – a klinikai relapszusokat a következőként határozták meg: lázzal vagy fertőzéssel nem járó és legalább 24 órán át fennálló új vagy kiújuló neurológiai tünetek.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

SM-es betegeknel a 300 mg dózisú natalizumab ismételt intravénás adagolását követően a megfigyelt átlagos maximális szérumkoncentráció  $110 \pm 52$  mikrogramm/ml volt. Négyhetenkénti adagolás esetén az egyensúlyi natalizumab-koncentráció átlagos minimuma az adagolás időtartama során 23 mikrogramm/ml és 29 mikrogramm/ml között mozgott. Hathetenkénti adagolás mellett az átlagos minimumkoncentrációk bármely időpontban körülbelül 60–70%-kal alacsonyabbak voltak, mint négyhetenkénti adagolás esetén. Az egyensúlyi állapot beállításáig szükséges időt 24 hétre becsülték. A populációs farmakokinetikai analízisbe 12 vizsgálatot és 1781 vizsgálati alanyt vontak be, akik 1–6 mg/ttkg dózisokat, valamint 150 mg vagy 300 mg-os fix dózisokat kaptak.

### Eloszlás

A medián eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban 5,96 l volt (95%-os CI: 4,59–6,38 l).

### Elimináció

A populációs lineáris clearance mediánjának becsült értéke 6,1 ml/óra (95%-os CI: 5,75–6,33 ml/óra), a becsült medián felezési idő pedig 28,2 nap volt. A terminális felezési idő 95. percentilisének intervalluma 11,6–46,2 nap.

Az 1781 beteggel végzett populációs analízis feltérképezte a kiválasztott változók – testtömeg, életkor, nem, natalizumabellenes antitestek jelenléte és gyógyszerforma – farmakokinetikára gyakorolt hatásait. Azt találták, hogy csak a testtömeg, a natalizumabellenes antitestek jelenléte és a II. fázisú vizsgálatokban használt gyógyszerforma befolyásolta a natalizumab viselkedését. A natalizumab clearance-e a testtömeggel nem arányosan, hanem annál kisebb mértékben nőtt, azaz a testtömeg  $\pm 43\%$ -os változása a clearance mindössze  $-33\%$  és  $30\%$  közötti változását eredményezte. A perzisztáló natalizumabellenes antitestek jelenléte a natalizumab clearance-ét megközelítőleg 2,45-szorosára emelte, a perzisztáló antitestpozitív betegeknel megfigyelt csökkent szérum natalizumab-koncentrációval megegyezően.

### Különleges betegcsoportok

#### Gyermekek és serdülők

A natalizumab farmakokinetikáját SM-es gyermekeknel és serdülőknel nem igazolták.

### Vesekárosodás

A natalizumab farmakokinetikáját veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

### Májkárosodás

A natalizumab farmakokinetikáját májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

## **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-emelkedésen és a megemelkedett léptömegben egyaránt szemmel látható volt. Ezek a változások reverzibilisek voltak, és úgy tűnt, hogy nem jártak semmilyen negatív toxikológiai következménnyel.

Egerekkel 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 öt, három tengerimalacokon és két *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/ttkg natalizumab-kezelést kapó csoportnál megduplázódott a nekik megfelelő kontrollcsoportokhoz 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 abortuszráta 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 haematopoesissel, thymus atrophíával és csökkent hepaticus haematopoesissel. A vérlemezkeszám azoknál az utódoknál is csökkent, akik anyját az ellésig natalizumabbal kezelték, bár ezeknél az utódoknál nem találtak anaemiára utaló jeleket. Az összes változást a humán dózissal 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-klorid,  
hisztidin,  
hisztidin-monoklorid,  
poliszorbát 80 (E 433),  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást polipropilén fecskendővel, polivinil-klorid, polietilén vagy polipropilén zsákokkal, valamint polivinil-klorid vagy poliuretán infúziós vezetékkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból 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 24 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 (brómbutil 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**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Alkalmazási utasítás

- Hígítás és beadás előtt az injekciós üveget ellenőrizze, 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.

- Az intravénás (iv.) infúziós oldat elkészítésénél aszeptikus 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%-os) nátrium-klorid-oldathoz. Óvatosan fordítsa meg az oldatot, hogy teljesen összekeveredjen. Nem szabad rázni.
- A gyógyszer 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 24 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%-os) nátrium-klorid-oldattal.

Minden injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Ausztria

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/23/1745/001

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. szeptember 22.

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

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- 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. BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Ausztria

## **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 (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat 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 (MAH) 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Attól függően, hogy nemzeti szinten jelenleg hogyan figyelik meg a Tyruko-val kezelt betegeket, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) tárgyalnia és egyeztetnie kell az illetékes nemzeti 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 nemzeti hatóságokkal megállapodott határidőn belül gondoskodnia kell a monitorozást célzó egyeztetett intézkedések meghozataláról.

Az oktatási program célja, hogy tájékoztassa az egészségügyi szakembereket és a betegeket/gondozókat a PML kialakulásának lehetséges kockázati tényezőiről, a PML diagnózisáról és kezeléséről, valamint a lehetséges következmények felismeréséről és kezeléséről.

A MAH-nak biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Tyruko-t forgalmazzák, minden egészségügyi szakember, aki Tyruko-t írhat fel és minden olyan beteg/ápoló, aki a Tyruko-t használhatja, megkapja a következő oktatási anyagokat:

- Orvosoknak szóló oktatási anyagok:
  - Alkalmazási előírás
  - Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek
- Betegeknek szóló információs csomag:
  - Betegtájékoztató
  - Betegkártya
  - Nyomtatványok a kezelés megkezdéséhez és folytatásához
  - Nyomtatvány a kezelés leállításához

Ezek az oktatási anyagok a következő kulcsfontosságú pontokra térnek ki:

#### **Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek:**

- Háttérinformáció a Tyruko-kezelés mellett esetlegesen előforduló atípusos/opportunista fertőzések, különösen a PML megnövekedett kockázatáról, ideértve a Tyruko-kezelésben részesülő betegeknél kialakuló PML-re vonatkozó adatok (köztük az **epidemiológia, az etiológia és a patológia**) részletes bemutatását is.
- A Tyruko-val összefüggő PML **kockázati tényezőinek azonosítására** vonatkozó információk, beleértve a PML kockázatbecslési algoritmusára vonatkozó részleteket, amely a PML kockázatát a kockázati tényezők (John Cunningham-vírus [JCV]-ellenes antiteststátusz, korábbi immunszuppresszáns-alkalmazás és a kezelés időtartama [kezelési években megadva]) szerint összegzi, és ahol értelmezhető, indexérték szerint rétegezi ezt a kockázatot.
- **A PML kockázatcsökkentése érdekében alkalmazható, hosszabb időközönként történő adagolásra vonatkozó információ**, beleértve az engedélyezett adagolási gyakoriságra vonatkozó emlékeztetőt is.
- Az MR-re és a JCV-ellenes antitestekre vonatkozó **monitorozási irányelvek** a PML kockázata alapján, beleértve a vizsgálatok javasolt időzítését, a protokollokat és az eredmények értelmezését.
- **A PML diagnózisára** vonatkozó részletek, beleértve az általános alapelveket, a klinikai értékelést (köztük az MR-t és a laboratóriumi vizsgálatokat), valamint a PML és az SM elkülönítését.
- **Kezelési** ajánlások feltételezett PML esetén, beleértve a PLEX-kezelés hatásosságára és a kapcsolódó IRIS (immunrekonstitúciós gyulladáshoz vezető szindróma) kezelésére vonatkozó

megfontolásokat.

- A PML **prognózisára** vonatkozó részletek, beleértve a tünetmentes PML-eseteknél megfigyelt, a betegség kedvezőbb kimenetelére vonatkozó információt.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy a PML kockázati tényezőinek meglététől vagy hiányától függetlenül az orvosoknak minden Tyruko-val kezelt betegnél fokozott figyelemmel kell lenniük a PML tekintetében, valamint a **kezelés abbahagyása** után még 6 hónapig.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy a Tyruko-kezelés előny/kockázat értékelését meg kell beszélni a betegekkel, és át kell adni nekik a betegeknek szóló információs csomagot.

### **Betegkártya:**

- Emlékeztető a betegek számára, hogy a kártyát minden, a kezelésükben részt vevő orvosnak és/vagy ápolónak meg kell mutatniuk, valamint, hogy a kártyát a Tyruko utolsó dózist követően még 6 hónapig maguknál kell tartaniuk.
- Emlékeztető a betegek számára, hogy a Tyruko alkalmazása előtt figyelmesen olvassák el a betegtájékoztatót, és ne kezdjék el a Tyruko alkalmazását, ha súlyos immunrendszeri problémájuk van.
- Emlékeztető a betegek számára, hogy semmilyen más tartós gyógyszeres kezelést nem kaphatnak az SM-betegségeikre, amíg Tyruko-kezelésben részesülnek.
- A PML leírása, a lehetséges tünetek és a PML kezelése.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy hogyan kell a mellékhatásokat bejelenteni.
- A beteg és a kezelőorvos adatai, valamint a Tyruko-kezelés megkezdésének dátuma.

### **A kezelés megkezdésére és a kezelés folytatására vonatkozó nyomtatványok:**

- A PML-re és az IRIS-re vonatkozó információk, beleértve a Tyruko-kezelés során kialakuló PML kockázatát, figyelembe véve a korábbi immunszuppresszív terápiát és a JCV-fertőzést.
- Annak igazolása, hogy az orvos megbeszélte a beteggel a PML kockázatait, valamint – amennyiben a kezelést feltételezett PML miatt leállítják – az IRIS kockázatait, továbbá annak igazolása, hogy a beteg megértette a PML kockázatát, és megkapta a kezelés megkezdésére vonatkozó nyomtatvány egy példányát, valamint a betegkártyát.
- A beteg adatai és a gyógyszert felíró orvos neve.

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

### **A kezelés leállítására vonatkozó nyomtatvány**

- A betegek tájékoztatása arról, hogy a Tyruko leállítása után még 6 hónapon belül beszámoltak PML-ről, és ezért a betegkártyát a kezelés befejezése után is maguknál kell tartaniuk.
- Emlékeztető a PML tüneteire és arra, hogy mikor lehet szükség MR-vizsgálatra.
- Mellékhatások bejelentése.

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

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Tyruko 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
natalizumab

#### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

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

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, hisztidin, hisztidin-monoklorid, poliszorbát 80 (E 433) és injekcióhoz való víz.  
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

koncentrátum oldatos infúzióhoz

300 mg/15 ml

1 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

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 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Ausztria

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/23/1745/001

**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**

Tyruko 300 mg steril koncentrátum  
natalizumab

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Intravénás használatra hígítást követően. Nem szabad felrázni.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

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

300 mg/15 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A címke rögzített részén feltüntetendő további információk:  
PC

A lehúzható címkén feltüntetendő információk:

Tyruko 300 mg  
natalizumab  
15 ml  
PC  
EXP  
Gy.sz.:

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Tyruko 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 elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

Ezen a betegtájékoztatóon kívül kap még egy betegkártyát is. A kártya fontos biztonsági információkat tartalmaz, amiket ismernie kell a Tyruko-kezelés előtt és alatt.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót és a betegkártyát, mert a bennük szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet. A betegtájékoztató és a betegkártya mindig legyen Önnél a kezelés alatt, és a gyógyszer utolsó adagjának beadását követően még 6 hónapig, mivel mellékhatások a kezelés abbahagyása után is megjelenhetnek.
- 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 Tyruko és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt a Tyruko-t beadják Önnek
3. Hogyan adják be a Tyruko-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tyruko-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Tyruko-t szklerózis multiplex (SM) kezelésére alkalmazzák. Hatóanyaga a natalizumab. Ezt monoklonális antitestnek nevezik.

Az SM gyulladást okoz az agyban, ami károsítja az idegsejteket. Ez a gyulladás akkor alakul ki, amikor a fehérvérsejtek bejutnak az agyba és a gerincvelőbe. Ez a gyógyszer megakadályozza, hogy a fehérvérsejtek bejussanak az agyba. Ez csökkenti az SM által okozott idegi károsodást.

#### A szklerózis multiplex tünetei

Az SM tünetei betegenként különböznek, és lehet, hogy tapasztal közülük néhányat, de lehet, hogy egyet sem.

**Ezek a következők lehetnek:** járási nehézségek, az arc, a kar vagy a láb zsibbadása; látással kapcsolatos zavarok; fáradtság; egyensúlyvesztés vagy szédülékenység; hólyag- vagy bélproblémák; gondolkodási és koncentrációs nehézségek; levertség; akut vagy krónikus fájdalom; szexuális zavarok; izommerevség; 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).

## Hogyan segíthet a Tyruko?

A vizsgálatok során ez a gyógyszer körülbelül felére csökkentette az SM által okozott egészségkárosodás kialakulását, és körülbelül kétharmaddal csökkentette az SM-rohamok számát. Elképzelhető, hogy a kezelés folyamán nem vesz észre semmilyen javulást, de a gyógyszer mégis kifejtetheti hatását Önnél az SM rosszabbodásának megelőzésében.

## 2. Tudnivalók, mielőtt a Tyruko-t beadják Önnek

Mielőtt a kezelést megkezdi, fontos, hogy Ön és kezelőorvosa megbeszéljék a kezelés várható előnyeit, és az azzal együtt járó kockázatokat.

### Nem kaphat Tyruko-t

- ha **allergiás** a natalizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnél **progresszív multifokális leukoencefalopátiát (PML) diagnosztizáltak**. A PML egy nem gyakori agyi fertőzés.
- ha súlyos problémák vannak az **immunrendszerével**. Ennek oka lehet egy betegség (például HIV) vagy valamilyen gyógyszer, amit szed vagy korábban szedett (lásd alább).
- ha olyan **gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják az immunrendszerét**, ideértve más, az SM kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszereket is. Ezek a gyógyszerek nem alkalmazhatók a Tyruko-val együtt.
- ha **daganatos betegségben szenved** (kivéve a *bazálsejtes karcinóma* nevű bőrráktípust).

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

**Meg kell beszélnie kezelőorvosával**, hogy a Tyruko alkalmazása a legmegfelelőbb kezelés-e az Ön számára. Ezt tegye meg a Tyruko alkalmazásának megkezdése előtt és akkor, ha már több mint két éve kapja a Tyruko-t.

### Lehetséges agyi fertőzés (PML)

Néhány betegnél (100-ból legfeljebb 1 beteg), akik ezt a gyógyszert kapták, egy nem gyakori agyi fertőzés, a *progresszív multifokális leukoencefalopátia* (PML) fordult elő. A PML súlyos egészségkárosodáshoz vagy halálhoz vezethet.

- A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos **minden betegnél vérvizsgálatot** rendel el a JC-vírus-fertőzés vizsgálatára. A JC-vírus egy gyakori vírus, ami normális esetben nem okoz megbetegedést. Azonban a PML összefügg az agyban jelen lévő JC-vírus mennyiségének növekedésével. Ennek oka néhány Tyruko-val kezelt beteg esetében nem tisztázott. A kezelés előtt és közben kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezteni Önnél annak ellenőrzésére, hogy a vérben jelen vannak-e a JC-vírus-ellenes antitestek, ami annak a jele, hogy Ön JC-vírussal fertőződött meg.
- Kezelőorvosa **mágneses rezonanciás képalkotó (MR)** vizsgálatot fog elrendelni, amelyet a PML kizárása érdekében a kezelés során megismételnek.
- **A PML tünetei** hasonlóak lehetnek a szklerózis multiplex kiújulásához (lásd a 4. *Lehetséges mellékhatások* pontot). A PML a Tyruko-kezelés befejezését követő 6 hónapban is kialakulhat.

- **A lehető leghamarabb mondja el kezelőorvosának**, ha úgy érzi, hogy betegsége súlyosbodik, vagy bármilyen új tünetet észlel a Tyruko-kezelés alatt, vagy az azt követő 6 hónapban.
- **Mondja el partnerének vagy ápolóinak**, hogy mire figyeljenek (lásd a 4. *Lehetséges mellékhatások* pontot). Néhány tünetet nehéz önmagán észrevennie, például a hangulat- vagy magatartásváltozást, zavartságot, beszéd- és kommunikációs nehézségeket. Ha ezek közül bármelyik jelentkezik Önnél, **további vizsgálatokra lehet szüksége**. A tünetek megfigyelését a Tyruko-kezelés abbahagyását követően még 6 hónapig folytassa.
- Tartsa meg a betegkártyát, amit kezelőorvosa adott Önnek. A kártya tartalmazza ezeket az információkat. Mutassa meg partnerének vagy ápolóinak is.

**A PML kialakulásának kockázatát három tényező növelheti** a Tyruko-kezelés alatt. Ha ezen kockázati tényezők közül Önnél kettő vagy több áll fenn, a kockázat tovább nő:

- Ha az Ön vérében **megtalálhatók a JC-vírus-ellenes antitestek**. Ez annak a jele, hogy a vírus jelen van a szervezetében. A Tyruko-kezelés előtt és alatt vizsgálatokat fognak Önnél végezni ennek meghatározására.
- **Ha hosszú ideje kezelik** Tyruko-val, különösen, ha több mint két éve.
- **Ha egy immunszuppresszánsnak nevezett gyógyszert szedett**, amely csökkenti az immunrendszerének működését.

**Egy másik állapotot**, amelyet *JC-vírus szemcsesejtes neuronopátiának* (JCV GCN) neveznek, szintén a JC-vírus okoz, és amely előfordult néhány Tyruko-t kapó betegnél. A JCV GCN tünetei hasonlóak a PML tüneteivel.

**Ha Önnél alacsonyabb a PML kockázata**, kezelőorvosa rendszeresen megismételheti a vizsgálatokat annak ellenőrzésére, hogy:

- továbbra sincs JC-vírus-ellenes antitest a vérében;
- ha már több mint 2 éve kapja a kezelést, a vérében továbbra is alacsony a JC-vírus-ellenes antitestek szintje.

### **Ha valakinél kialakul a PML**

A PML kezelhető, a Tyruko-kezelést pedig le fogják állítani. Azonban néhány embernél felléphet egy reakció, ahogy a Tyruko kiürül a szervezetből. Ezen reakció (amely IRIS vagy az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma néven ismert) következtében az Ön állapota romolhat, beleértve az agyműködés romlását is.

### **Figyeljen más fertőzésekre is**

A PML-en kívül más fertőzések is súlyosak lehetnek és kialakulásukat okozhatják vírusok, baktériumok és egyéb tényezők.

**Azonnal szóljon egy orvosnak vagy egészségügyi szakembernek**, ha úgy gondolja, hogy valamilyen fertőzése van (lásd a 4. *Lehetséges mellékhatások* pontot).

### **A vérlemezék számának változásai**

A natalizumab csökkentheti a vérben a véralvadásért felelős vérlemezék számát. Ez a trombocitopénia nevű állapothoz vezethet (lásd 4. pont), amely során a vér nem alvad meg elég gyorsan ahhoz, hogy megállítsa a vérzést. Ez véraláfutások megjelenését és más súlyosabb problémákat, például fokozott vérékenységet okozhat. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél a következők bármelyike jelentkezik: megmagyarázhatatlan eredetű véraláfutások, piros vagy lila foltok a bőrön (petechiák), bőrsérülés vérzése, amely nem áll el vagy a sebből szivárog a vér, hosszan tartó ínyvérzés vagy orrvérzés, véres vizelet vagy széklet, a szemfehérje bevérvése.

### Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek vagy serdülőknek.

### Egyéb gyógyszerek és a Tyruko

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

- Ezt a gyógyszert **tilos** Önnél alkalmazni, ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket kap, amelyek hatással vannak az **immunrendszerére**, beleértve más, az SM kezelésére használt bizonyos gyógyszereket is.
- Elképzelhető, hogy nem kaphatja ezt a gyógyszert, ha **korábban** bármilyen immunrendszert befolyásoló gyógyszeres kezelést kapott.

### Terhesség és szoptatás

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

- **Ha terhes, ne alkalmazza ezt a gyógyszert**, kivéve, ha azt kezelőorvosával megbeszélte. Feltétlenül és azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha teherbe esik, ha azt gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez.
- **A Tyruko alkalmazása alatt ne szoptasson.** Kezelőorvosa segíteni fog eldönteni, hogy a szoptatást vagy a gyógyszer alkalmazását hagyja-e abba.

Kezelőorvosa figyelembe fogja venni a kezelés kockázatait a magzatra nézve és az előnyöket az anyára nézve.

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

A szédülés egy nagyon gyakori mellékhatás. Ha ezt tapasztalja, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

### A Tyruko nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény 2,3 mmol (52 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. A felhasználáshoz való hígítás után ez a gyógyszer 17,7 mmol (406 mg) nátriumot tartalmaz adagonként. Ezt kontrollált nátriumdiéta esetén figyelembe kell venni.

## 3. Hogyan adják be a Tyruko-t?

A Tyruko intravénás infúziót az SM kezelésében jártas orvos adja be Önnel. Kezelőorvosa Önt közvetlenül átállíthatja egy másik, az SM kezelésére szolgáló gyógyszerről a Tyruko-ra, ha nincsenek az előző kezelése által okozott problémák.

- Kezelőorvosa **vérvizsgálatot** fog kérni annak ellenőrzésére, hogy Önnél jelen vannak-e JC-vírus-ellenes antitestek és más lehetséges problémák.
- Kezelőorvosa **MR-vizsgálatot** fog rendelni, amelyet a kezelés során meg fognak ismételni.
- **Néhány SM-gyógyszerről történő átállításkor** kezelőorvosa arra figyelmeztetheti, hogy bizonyos ideig várnia kell, hogy az előző gyógyszer nagy része kiürüljön a szervezetéből.
- Felnőtteknek a készítmény ajánlott adagja 300 mg négyhetente egyszer.

- A Tyruko-t fel kell hígítani, mielőtt beadják Önnek. Cseppenként adják be egy vénába (intravénás infúzióban), általában a karjába. Ez körülbelül 1 órát vesz igénybe.
- A gyógyszer elkészítésével és beadásával kapcsolatos, orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szóló információk a betegtájékoztató végén található.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Tyruko alkalmazását**

Fontos a Tyruko rendszeres adagolása, különösen a kezelés első pár hónapja során. Fontos, hogy folytassa a gyógyszeres kezelését mindaddig, amíg Ön és kezelőorvosa úgy gondolják, hogy az segíti az Ön állapotát. Azoknál a betegeknél, akik egy vagy két Tyruko-adagot kaptak és utána egy három hónapos vagy még hosszabb szünet következett a kezelésben, a kezelés újrakezdésekor nagyobb valószínűséggel alakult ki allergiás reakció.

### **Az allergiás reakciók megfigyelése**

Néhány betegnél a gyógyszerrel szemben allergiás reakció lépett fel. Kezelőorvosa az infúzió beadása alatt és azt követően 1 órán át ellenőrizheti Önnél az allergiás reakciók kialakulását. Lásd még a 4. *Lehetséges mellékhatások* pontot.

### **Ha kihagyott egy Tyruko-adagot**

Ha kihagyott egy Tyruko-adagot, egyeztessen kezelőorvosával, hogy a lehető leghamarabb megkaphassa azt. Ezután továbbra is négyhetente kaphatja a Tyruko-adagját.

### **A Tyruko mindig hatásos lesz?**

Néhány Tyruko-t kapó betegnél a szervezet természetes védekezőrendszere idővel megakadályozhatja a gyógyszer megfelelő működését, mivel a szervezet antitesteket termel a gyógyszer ellen. Kezelőorvosa vérvizsgálat segítségével eldönti, hogy ez a gyógyszer megfelelően működik-e Önnél, és szükség esetén leállítja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a Tyruko alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát. Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, 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.

### **Agyi fertőzés jelei**

- a személyiség és a viselkedés megváltozása, például zavartság, önkívületi állapot vagy eszméletvesztés;
- görcsrohamok;
- fejfájás;
- hányinger vagy hányás;
- nyakmerevség;
- erős fényre való fokozott érzékenység;
- láz;
- bőrkiütés (bárhol a testen).

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

### **Egyéb súlyos fertőzések jelei**

- megmagyarázatlan eredetű láz;
- súlyos hasmenés;
- légszomj;
- tartós szédülés;
- fejfájás;
- testtömegcsökkenés;
- kedvetlenség;
- látászavar;
- szemfájdalom vagy a szem(ek) bevörösödése.

### **Allergiás reakció jelei**

- viszkető bőrkiütés (*csalánkiütés*);
- az arc, az ajak vagy a nyelv duzzanata;
- nehézlégzés;
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi diszkomfortérzés;
- vérnyomás-emelkedés vagy vérnyomáscsökkenés (kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja ezt észrevenni vérnyomásméréskor).

Ezek leginkább az infúzió beadása közben vagy röviddel azután fordulnak elő.

### **Lehetséges májkárosodásra utaló jelek**

- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése;
- szokatlanul sötét vizelet;
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények.

**Azonnal beszéljen egy orvossal vagy más egészségügyi szakemberrel**, ha a fent felsorolt mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja, vagy ha úgy gondolja, hogy fertőzés alakult ki Önnél. **Mutassa meg a betegkártyát** és ezt a betegtájékoztatót minden orvosnak vagy egészségügyi szakembernek, aki Önt kezeli, ne csak ideggyógyásának!

### **Egyéb mellékhatások**

**Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- húgyúti fertőzés;
- torokfájás és orrfolyás vagy orrdugulás;
- fejfájás;
- szédülés;
- hányinger;
- ízületi fájdalom;
- fáradtság;
- szédülés, hányinger, viszketés és hidegrázás az infúzió beadása során vagy röviddel utána.

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérszegénység (a vörösvértestek számának csökkenése a vérben, amely sápadtsággal és légszomjjal vagy gyengeséggel járhat);
- allergia (*túlérzékenység*);
- hidegrázás;
- viszkető bőrkiütés (*csalánkiütés*);
- hányás;
- láz;
- nehézlégzés;
- az arc vagy a test kipirulása;
- herpeszfertőzések;
- kényelmetlen érzés az infúzió beadásának helyén. Tapasztalhat véraláfutást, bőrpírt, fájdalmat,

viszketést vagy duzzanatot.

**Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- súlyos allergia (*anafilaxiás reakció*);
- progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML);
- gyulladásoos betegség a gyógyszer abbahagyása után;
- arcduzzanat;
- a fehérvérsejtek számának növekedése (*eozinofília*);
- a vérlemezkék számának csökkenése;
- könnyen kialakuló véraláfutások a bőrön (purpura).

**Ritka** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a szem herpeszfertőzése;
- súlyos vérszegénység (a vörösvértestek számának csökkenése a vérben, amely sápadtsággal és légszomjjal vagy gyengeséggel járhat);
- súlyos bőr alatti duzzanat;
- a vér magas bilirubinszintje (*hiperbilirubinémia*), amely a szemfehérje vagy a bőr besárgulását, lázat és fáradtságot okozhat.

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- szokatlan fertőzések (úgynevezett „*opportunist fertőzések*”);
- májkárosodás.

**A lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával**, ha úgy gondolja, hogy valamilyen fertőzése van. Ezeket az információkat azon a betegkártyán is megtalálja, amit kezelőorvosa adott Önnek.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban 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 Tyruko-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.

### **Bontatlan injekciós üveg:**

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

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

### **Hígított oldat:**

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 24 órán belül infúzióban be kell adni.

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Tyruko?

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

Egyéb összetevők:

nátrium-klorid (lásd 2. pont „A Tyruko nátriumot tartalmaz”)

hisztidin

hisztidin-monohidroklorid

poliszorbát 80 (E 433)

injekcióhoz való víz

### Milyen a Tyruko külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tyruko színtelen, tiszta vagy enyhén opalizáló oldat (steril koncentrátum).

Mindegyik doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Ausztria

### A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

### 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. Hígítás és beadás előtt a Tyruko injekciós üveget ellenőrizze, 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 gyógyszer elkészítésénél aszeptikus 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%-os) nátrium-klorid-oldathoz. Óvatosan fordítsa meg az oldatot, hogy teljesen összekeveredjen. Nem szabad rázni.
4. A Tyruko-t tilos más gyógyszerekkel vagy oldószerrel 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 24 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%-os) nátrium-klorid-oldattal.
9. Minden injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni.
10. A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és a gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.
11. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.