

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tysabri 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- α 4-integrin antitest, amelyet rekombináns DNS technológiával egér sejtvonalon állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok

2,3 mmol (52 mg) nátriumot és 3 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként (további információkért lásd a 4.4 pontot).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Színtelen, tiszta vagy enyhén opalizáló oldat.

pH: 5,8–6,4.

Ozmolalitás: 268–308 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

- Olyan betegeknél, akiknél legalább egy teljes és megfelelően lefolytatott betegségmódosító kezelés (DMT) ellenére nagyon aktív a betegség (a kivételeket és a kimosási periódusokkal kapcsolatos információt lásd a 4.4 és 5.1 pontban)
- vagy
- Olyan betegeknél, akiknél a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex gyorsan súlyosbodik, azaz 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt, és 1 vagy több 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 részesülhettek (például mitoxantron, ciklofoszfamid, azatioprim). Ezen gyógyszerek potenciálisan elhúzódó 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 Tysabri 300 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátumot intravénás infúzió formájában 4 hetente egyszer alkalmazzák.

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

A natalizumab két évig tartó alkalmazásával kapcsolatban rendelkezésre álló biztonságossági és hatásossági adatok kontrollos, kettős vak vizsgálatokból származnak. Két év után a kezelést csak a potenciális 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 gyógyszer 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.

Az alkalmazás módja

A készítmény intravénásan alkalmazandó.

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

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 Tysabri-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 Tysabri 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 kezelésből következően 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 könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML)

A gyógyszer 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 készítménnyel 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 készítményt 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 Tysabri dózisainak beadása között eltelt időtartam növelésével (adagolás átlagosan körülbelül 6 hetente) a PML kockázata feltehetően alacsonyabb az engedélyezett adagolási gyakorisághoz viszonyítva. A dózisok beadása 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, „6 hetente 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 gyógyszert 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 ismételten megvizsgálni. Az alacsony indexértékkel rendelkező, korábban immunszuppresszív terápiában nem részesült betegek ismételt vizsgálata 6 havonta ajánlott, amint elérték a két éves kezelési időpontot.

A JCV-ellenes antitest assay (ELISA) nem használható a PML diagnózisára.

Plazmaferézis/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 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 (például 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 0,9 vagy alacsonyabb, és jelentősen megnő 1,5 felett olyan betegek esetén, akik már több mint 2 éve kapják a készítményt (további információért lásd az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumot).

A PML differenciáldiagnózisát meg kell fontolni bármely olyan Tysabri-t kapó sclerosis multiplexben (SM-es) szenvedő 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 betegeknek 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.

A szakorvosnak 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 (például 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 gyógyszer abbahagyása után olyan betegeknek, akiknél a kezelés leállításakor a vizsgálati eredmények nem utaltak PML-re. A betegeknek és az orvosoknak a Tysabri abbahagyását követően is követniük kell ugyanazt a monitorozási protokollt, és körülbelül 6 hónapon át továbbra is figyelniük kell valamennyi új 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 betegeknek 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 gyulladásos szindróma)

A készítménnyel kezelt PML-es betegek csaknem mindegyikénél kialakul az IRIS a gyógyszeres kezelés leállítása vagy a gyógyszer szervezetből történő eltávolítása után. Az IRIS a PML-ben szenvedő betegeknek vélhetően az immunfunkció regenerálódásának eredménye, ami súlyos neurológiai szövödményekhez 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 opportunist fertőzéseket is

A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban egyéb opportunist 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 opportunist fertőzések kockázata, akiknél ezek a kísérőbetegségek nem állnak fenn. Opportunist fertőzéseket olyan SM-es betegeknél is megfigyeltek, akiket monoterápia formájában kezeltek ezzel a gyógyszerrel (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 multiplexben szenvedő 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 retinacrosis (ARN) a retina ritka, fulmináns vírusfertőzése, amelyet a herpesvírusok családjába tartozó vírusok (például varicella zoster) okoznak. A készítményt alkalmazó betegeknél ARN-t figyeltek meg, amely potenciálisan vakságot okozhat. A szemtüneteket, például csökkent látásélességet, a szem bevörösödését, illetve szemfájdalmat mutató betegeket ARN irányában történő retinavizsgálatra kell küldeni. Ezeknél a betegeknél az ARN klinikai diagnózisának felállítása után megfontolandó a kezelés leállítása.

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

Ha a gyógyszert kapó betegnél opportunist 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 betegekkel 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 készítménnyel 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 ismételt kezeltek. Mindazonáltal a túlérzékenységi reakciók kockázatát minden beadott infúzióknál mérlegelni kell.

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

A túlérzékenység első 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 gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát más immunszuppresszív és antineoplasztikus terápiával kombinálva nem mutatták ki teljes mértékig. Ezeknek a gyógyszereknek a natalizumabbal 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.

Egy megfigyeléses vizsgálat adatai azt mutatták, hogy a fingolimodról, dimetil-fumarátról vagy teriflunomidról natalizumabra átálló betegek csoportjában nem nőtt a PML kialakulásának kockázata a béta-interferonról vagy glatiramer-acetátról átálló betegek csoportjához képest.

Nem végeztek a natalizumab biztonságosságát értékelő vizsgálatokat olyan betegeknél, akiket a béta-interferonon, a glatiramer-acetáton, a fingolimodon, a dimetil-fumaráton és a teriflunomidon kívül más DMT-ről állítottak át natalizumabra. Nem ismert, hogy az egyéb kezelésről natalizumabra átálló betegeknél magasabb-e a PML kialakulásának kockázata azokhoz képest, akik a fent említett DMT-kről álltak át, ezért ezeket a betegeket gyakrabban kell monitorozni (ugyanúgy, mint az immunszuppresszáns gyógyszerekről natalizumabra átálló betegeket).

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 átállításkor 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 (például cytopenia) megszűntek.

A betegeket béta-interferonról vagy glatiramer-acetátról közvetlenül át lehet állítani natalizumabra, amennyiben nem állnak fenn az adott kezeléssel összefüggő rendellenességek, például 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 exacerbációja vagy az infúzióval kapcsolatos események a natalizumab-ellenes antitestek kialakulását jelezhetik. Ilyen esetekben vizsgálni kell az antitestek jelenlétét, és ha a legalább 6 hét múlva elvégzett ellenőrző vizsgálat is pozitív, a kezelést le kell állítani, mivel a perzisztáló antitestek összefüggésben vannak a gyógyszer 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 natalizumab-ellenes 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 ismételten előfordult. Néhány betegnél, akiknek az anamnézisében 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 (például 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 farmakodinámiai hatásai lesznek (például emelkedett lymphocytaszám) az utolsó dózis beadását követően körülbelül 12 hétig. Eközben más kezelés indítása egyidejű natalizumab-expozícióval jár. Az olyan gyógyszerekkel kapcsolatban, mint amilyen az interferon és a glatiramer-acetát, az ez idő alatti egyidejű expozíció a klinikai vizsgálatok alatt nem járt biztonságossági kockázattal. SM-es betegeknél nem áll rendelkezésre egyidejű immunszuppresszáns gyógyszerekkel történő expozícióra vonatkozó adat. Ezen gyógyszerek alkalmazása röviddel a

natalizumab adagolásának abbahagyása után additív immunszuppresszív hatást eredményezhet. Minden esetet külön-külön gondosan mérlegelni kell és jó döntés lehet kimosási (wash out) periódust hagyni. A klinikai vizsgálatokban a relapszusok kezelésére alkalmazott rövid időtartamú szteroidkezelés nem függött össze a fertőzések megnövekedett számával.

Poliszorbát 80- (E433) tartalom

Ez a gyógyszer 3 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

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. 100 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal hígítva ez a gyógyszer 406 mg nátriumot tartalmaz dózisonként. Ezt figyelembe kell venni azoknál a betegeknél, akik nátriumszegény diétát követnek.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

Immunizálások

Egy 60, relapszáló SM-ben szenvedő beteggel végzett randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban a 6 hónapon át ezzel a készítménnyel 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

Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós 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.

Az elkészült prospektív Tysabri terhességi nyilvántartás 355 ismert kimenetelű terhességet tartalmazott. 316 élveszületést regisztráltak, melyből 29 esetről 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 gyógyszerrel összefüggő jellegzetes születési rendellenességre nincs bizonyíték.

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

A forgalomba hozatalt követően thrombocytopeniáról és anaemiáról számoltak be olyan nők csecsemőinél, akik a terhesség során natalizumab-expozícióban részesültek. A terhességük során natalizumabnak kitett nők újszülöttjeinél javasolt a thrombocytaszám, a hemoglobinszint és a hematokritérték monitorozása.

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 dózis alkalmazása esetén a natalizumab befolyásolná az emberi fertilitást.

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

A Tysabri kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A gyógyszer 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	meningo-encephalitis herpetica JCV szemcsesejtes neuropathia nekrotizáló herpeszes retinopathia
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		anaemia	thrombocytopenia immun-thrombocytopenias purpura (ITP) eosinophilia	haemoliticus anaemia magvas vörösvérsejtek	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		túlérzékenység	anaphylaxiás reakció az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma		
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	szédülés fejfájás				
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		kipirulás			
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		dyspnoe			
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	hányinger	hányás			
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>				hyperbilirubinaemia	májsérülés
<i>A bőr és bőralatti szövet betegségei és tünetei</i>		viszketés bőrkiütés csalánkiütés		angioödéma	

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>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	ízületi fájdalom				
<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		
<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				

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 az ezt a gyógyszert 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 2 évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatokban az SM-es betegek 10%-ánál figyeltek meg natalizumab-ellenes antitesteket. Perzisztáló natalizumab-ellenes antitestek (egy pozitív teszt, amely reprodukálható a legalább 6 hét múlva végzett ismételt vizsgálatnál) a betegek körülbelül 6%-ánál alakultak ki. Az antitestek a betegek további 4%-ánál csak egy alkalommal voltak kimutathatók. A perzisztáló antitesteket összefüggésbe hozták a 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 vizsgálatnál 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 opportunista 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 betegeknél. A fertőzések természete általában hasonló volt a natalizumabbal, illetve a placebóval kezelt betegeknél. Az SM klinikai vizsgálatok során egy *cryptosporidium* okozta hasmenés-esetet jelentettek. Más klinikai vizsgálatokban további opportunista fertőzések eseteit jelentették, melyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak. A betegek többsége nem szakította meg a natalizumab terápiát a fertőzés alatt és a megfelelő kezelés mellett gyógyulás következett be.

A klinikai vizsgálatok során herpeszes fertőzések (varicella zoster vírus, herpes simplex vírus) kissé gyakrabban fordultak elő a natalizumabbal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél. A forgalomba hozatalt követően natalizumabbal kezelt sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél 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 gyógyszert kapó betegeknél. Néhány eset olyan betegeknél jelentkezett, akik herpeszvírusok okozta központi idegrendszeri fertőzésekben (például herpeszvírus okozta meningitis és encephalitis) szenvedtek. Az ARN súlyos – csak az egyik vagy mindkét szemet érintő – esetei néhány betegnél vaksághoz vezettek. A beszámolók szerint ezekben az esetekben a kezelés antivirális terápiából és néhány esetben műtéti beavatkozásból állt (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követő megfigyelések és passzív felügyelet során PML-eseteket jelentettek. A PML általában súlyos egészségkárosodást vagy halált okoz (lásd 4.4 pont). Továbbá JCV GCN eseteit is jelentették a forgalomba hozatalt követő Tysabri-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 készítménnyel kezelt betegeknél.

A laboratóriumi eredményekre gyakorolt hatás

SM-es betegeken végzett, 2 évig tartó, kontrollos 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 készítménnyel történő intravénás kezelés alatt a hemoglobinnal (átlagos csökkenés 0,6 g/dl), hematokrit (átlagos csökkenés 2%) és vörösvértestszám (átlagos csökkenés $0,1 \times 10^6/l$) kismértékű csökkenését figyelték meg. Minden hematológiai paraméter általában a gyógyszer utolsó dózisának beadását 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 Túlادagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív szerek, monoklonális antitestek, ATC-kód: L04AG03

Farmakodinámiás hatások

A natalizumab egy szelektív adhézións molekulainhibitor, és a humán integrinek $\alpha 4$ alegységéhez kapcsolódik, amely nagymértékben expresszálódik minden leukocyta felszínén, kivéve a neutrophilokat. A natalizumab specifikusan az $\alpha 4\beta 1$ -integrinhez kötődik, ezáltal megakadályozza az interakciót annak rokon receptorával, a vascularis sejtadhézións molekula-1-gyel (VCAM-1), az osteopontin ligandokkal, és egy alternatív összekapcsolódás eredményeként képződött fibronectin

doménnel, az összekötő szegmens-1-gyel (CS-1). A natalizumab megakadályozza az $\alpha 4\beta 7$ -integrin interakcióját a mucosalis addressin 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 gyulladásos 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 gyulladásos aktivitást, és megakadályozhatja további immunsejtek bejutását a gyulladt szövetekbe.

SM esetén a léziók megjelenését annak tulajdonítják, hogy az aktivált T-lymphocyták átlépnek a vér-agy gáton. A vér-agy gáton keresztüli leukocyta-migráció része, hogy az inflammatorikus sejteken elhelyezkedő adhézións 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 adhéziónsát és transzmigrációját, és esetlegesen a központi idegrendszeri szövetben lévő gyulladásos kaskád fennmaradását mediálja. Az $\alpha 4\beta 1$ és célpontjainak molekuláris interakciójának megakadályozása csökkenti SM-ben az agyban előforduló gyulladásos aktivitást, 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 Tysabri-t (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.

2. táblázat: AFFIRM vizsgálat: Főbb jellemzők és eredmények		
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 években, medián (szélső értékek)	37 (19–50)	36 (18–50)

2. táblázat: AFFIRM vizsgálat: Főbb jellemzők és eredmények		
SM-előzmény években, medián (szélső értékek)	6,0 (0–33)	5,0 (0–34)
A diagnózis óta eltelt idő években, medián (szélső értékek)	2,0 (0–23)	2,0 (0–24)
Relapszusok az előző 12 hónapban, medián (szélső értékek)	1,0 (0–5)	1,0 (0–12)
EDSS kiindulási érték, medián (szélső értékek)	2 (0–6,0)	2 (0–6,0)
EREDMÉNYEK		
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; 95%-os CI: 0,26–0,41	
Két év	Gyakoriság aránya: 0,32; 95%-os CI: 0,26–0,40	
Relapszusmentes		
Egy év elteltével	53%	76%
Két év elteltével	41%	67%
Funkcióvesztés		
Súlyosbodó esetek aránya ¹ (12 hetes megerősítés; elsődleges kimenetel)	29%	17%
	Relatív hazard: 0,58; 95%-os CI: 0,43–0,73; p < 0,001	
Súlyosbodó esetek aránya ¹ (24 hetes megerősítés)	23%	11%
	Relatív hazard: 0,46; 95%-os CI: 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)
Gadoliniumdúsulással járó léziók átlagos száma	1,2	0,1 (p < 0,001)

¹ 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.

Tysabri Megfigyelési Program (TOP, IMA-06-02)

A Tysabri Megfigyelési Program (*Tysabri Observational Program* – TOP, IMA-06-02) egy multicentrikus, egykaros vizsgálat volt, amelyet 2007-ben indítottak a Tysabri SM-betegeknél történő valós alkalmazása során nyert biztonságossági és hatásossági eredmények értékelésére, a betegek körülbelül 15 éves utánkövetési adatai alapján. A vizsgálatban 17 ország 6319 betegről gyűjtöttek adatokat, köztük 1145 olyan betegről, akik legfeljebb 10 éven át, és 102 olyan betegről, akik legfeljebb 15 éven át kaptak kezelést.

Összességében a TOP-elemzések biztonságossági eredményei összhangban voltak a natalizumab ismert biztonságossági profiljával. A betegeknél az éves relapszusráta (*annualised relapse rate* – ARR) csökkent a kezelés előtti értékhez képest, függetlenül a korábbi relapszusok számától, a kiindulási EDSS-pontszámtól, az immunszuppresszánsok korábbi alkalmazásától vagy a natalizumab-kezelés megkezdése előtt alkalmazott betegségmódosító kezelések számától. A teljes populációban az ARR 0,17 volt (95%-os CI: 0,17–0,18) a 15 éves utánkövetés során. A natalizumabbal kezelt betegek átlagos EDSS-pontszámai hasonlóak voltak a kiindulástól (3,5; SD = 1,61) a 15. évig (3,4, SD = 1,97).

Összesen 5635 beteg kapott más betegségmódosító kezelést a natalizumab-kezelés megkezdése előtt. A béta-interferonról, a glatiramer-acetról vagy a fingolimodról átállított betegek hasonló hatásossági eredményeket mutattak, mint a natalizumabbal kezelt teljes populáció.

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 Tysabri-t intravénásan kapó betegek adatait elemezték (TOUCH gyógyszerfelírási adatbázis), 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 körülbelül 6 hetente) 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 házárd = 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/farmakodinámiás statisztikai modellezés és szimuláció arra utal, hogy az SM-betegségaktivitás kockázata a hosszabb időközönként történő adagolásra átállított betegek közül magasabb lehet azoknál, akik 7 hetente 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 „6 hetente alkalmazott intravénás kezelés”).

6 hetente 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 6 hetente kapták. A vizsgálat célja a 6 hetenkénti és a 4 hetenkénti 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 4 hetente, 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, 4 hetente alkalmazott intravénás natalizumab-kezelésről 6 hetenkénti adagolásra tértek át, a továbbra is 4 hetente 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 6 hetenkénti és a 4 hetenkénti adagolást alkalmazó kezelési karok között.

3. táblázat - NOVA vizsgálat: Főbb jellemzők és eredmények		
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. 4 hetente	Natalizumab 300 mg iv. 6 hetente
Randomizálva	248	251
EREDMÉNYEK		
mITT ^a 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 ^{b,c}	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%

3. táblázat - NOVA vizsgálat: Főbb jellemzők és eredmények		
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%
^a mITT-populáció, amely magában foglalta az összes olyan randomizált beteget, akik a vizsgálati készítményből legalább 1 dózist (natalizumab 4 hetente 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. ^b Negatív binomiális regresszió alkalmazásával becslve, amely során osztályozásként a kezelést, kovariánsként pedig a következőket alkalmazták: kiindulási testtömeg (≤ 80 vs. >80 kg), kiindulási natalizumab-expozíció időtartama (≤ 3 vs. > 3 év), és régió (Észak-Amerika, Egyesült Királyság, Európa és Izrael, illetve Ausztrália). ^c 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 4 hetenkénti adagolásra, a 4 hetenkénti és a 6 hetenkénti 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. * A két kezelési csoport között az új vagy újonnan növekedésnek indult léziók számában észlelt különbség háttérben a 6 hetenkénti-kezelési kar 2 vizsgálati alanyánál előforduló nagy számú lézió állt. Az egyik vizsgálati alanynál három hónappal a kezelés leállítását követően alakultak ki léziók, a másik vizsgálati alanyánál pedig a 72. héten tünetmentes PML-t diagnosztizáltak. ** 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 betegeknél a 300 mg dózisú natalizumab ismételt intravénás adagolását követően a megfigyelt átlagos maximális szérumkoncentráció 110 ± 52 mikrogramm/ml volt. A 4 hetente történő adagolás esetén az egyensúlyi natalizumab-koncentráció átlagos minimuma az adagolás időtartama során 23 mikrogramm/ml és 29 mikrogramm/ml között mozgott. A 6 hetente történő adagolás mellett az átlagos minimumkoncentrációk bármely időpontban körülbelül 60–70%-kal alacsonyabbak voltak, mint 4 hetenkénti adagolás esetén. Az egyensúlyi állapot beállásáig 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: 5,59–6,38 l).

Elimináció

A populációs lineáris clearance mediánjának becsült értéke 6,08 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, natalizumab-ellenes antitestek jelenléte és gyógyszerforma – farmakokinetikára gyakorolt hatásait. Azt találták, hogy csak a testtömeg, a natalizumab-ellenes 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 natalizumab-ellenes antitestek jelenléte a natalizumab clearance-ét megközelítőleg 2,45-

szorosára emelte, a perzisztáló antitestpozitív betegeknel megfigyelt csökkent szérumbatalizumab-koncentrációval megegyezően.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

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

Veseelégség

A natalizumab farmakokinetikáját veseelégségben szenvedő betegeknel nem vizsgálták.

Májelégség

A natalizumab farmakokinetikáját májelégségben szenvedő betegeknel nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogénitási, reprodukciós-, 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 α 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 reprodukciósra gyakorolt hatásait öt, három tengerimalacokkal és két *cynomolgus* majmokkal végzett vizsgálatban értékelték. Ezek a vizsgálatok nem bizonyítottak teratogén vagy az utód növekedésére gyakorolt hatást. Egy tengerimalacokkal végzett vizsgálatban kis mértékű csökkenést figyeltek meg az utódok túlélési arányában. Egy majmokkal 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* majmokkal végzett vizsgálat szerint a natalizumabbal kapcsolatos változások a magzatban a következők voltak: enyhe anaemia, csökkent vérlemezkeszám, a lép tömegének növekedése és csökkent máj- és thymus-tömeg. Ezek a változások összefüggésben voltak a megemelkedett splenicus extramedullaris haematopoesissal, thymus atrophiaival és csökkent hepaticus haematopoesissal. 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* majmokban néhány állat tejében kis mennyiségű natalizumabot találtak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát
nátrium-klorid
poliszorbát 80 (E 433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Hígított oldat

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C–8 °C-on, valamint legfeljebb 30 °C-on tárolva 72 órán át igazolt.

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 (klórbutil gumi) és lepattintható sapkával ellátott alumínium kupakkal lezárt injekciós üvegben.

Csomagolási egység: egy injekciós üveg dobozonként.

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

Alkalmazási utasítás:

- 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-es (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-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal.
- Minden injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/06/346/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg natalizumabot tartalmaz milliliterenként.

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

Ismert hatású segédanyag

0,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1 ml oldatos injekciót tartalmazó előretöltött fecskendőnként (további információkért lásd a 4.4 pontot).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Színtelen vagy világossárga, enyhén opálos vagy opálos oldat.

pH: 5,8–6,4.

Ozmolalitás: 114–144 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

- Olyan betegeknél, akiknél legalább egy teljes és megfelelően lefolytatott betegségmódosító kezelés (DMT) ellenére nagyon aktív a betegség (a kivételeket és a kimosási periódusokkal kapcsolatos információt lásd a 4.4 és 5.1 pontban)
- vagy
- Olyan betegeknél, akiknél a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex gyorsan súlyosbodik, azaz 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt, és 1 vagy több 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. A betegeknél monitorozni kell a progresszív multifokális leucoencephalopathia (PML) korai jeleit és tüneteit.

Az ezzel a készítménnyel kezelt betegek számára biztosítani kell a betegkártyát, és tájékoztatni kell őket a gyógyszer alkalmazásával járó kockázatokról (lásd még a betegtájékoztatót).

Abban az esetben, ha az injekciók beadását a kijelölt intézményen kívül más egészségügyi szakember, a beteg saját maga vagy a beteg gondozója végzi (lásd alább), a betegnek át kell adni a beadás előtti ellenőrzőlistát (lásd a „Ajánlás a betegek felvilágosítására” című részt a 4.4 pontban).

Két éves kezelést követően a betegeket ismét tájékoztatni kell a kezelés kockázatairól, különös tekintettel a PML) 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. A Tysabri-val korábban nem kezelt betegpopulációnál a szubkután alkalmazásra vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).

Egyes betegek immunszuppresszív kezelésben részesülhettek (például mitoxantron, ciklofoszfamid, azatioprim). Ezen gyógyszerek potenciálisan elhúzódó 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

Szubkután alkalmazás esetén a javasolt dózis 300 mg 4 hetente. Mivel minden előretöltött fecskendő 150 mg natalizumabot tartalmaz, két előretöltött fecskendő tartalmát kell beadni.

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

A natalizumab (intravénás infúzió) 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).

A gyógyszer alkalmazási módjai között történő váltásra az előző dózis beadása után 4 héttel kerülhet sor.

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 gyógyszer 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.

Az alkalmazás módja

A Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben tartalma kizárólag subcutan (sc.) injekcióban történő beadásra szolgál. Intravénás (iv.) infúzió formájában nem alkalmazható.

Két előretöltött fecskendő tartalmát (összesen 300 mg) kell beadni egymás után, jelentősebb késedelem nélkül. A második injekciót az első után legfeljebb 30 perccel be kell adni.

A szubkután injekció beadási helyei a comb, a has (legalább 6 cm távolságra a köldöktől) vagy a felkar hátsó része (ez utóbbi csak egészségügyi szakember vagy gondozó által beadott injekció esetén). Az injekció nem adható be olyan területre, ahol a bőr irritált, kipirosodott, véraláfutásos, fertőzött vagy sebes. Amikor a fecskendőt eltávolítja az injekció beadási helyéről, engedje el a dugattyút, miközben a tűt egyenes vonalban kihúzza. A dugattyú elengedése lehetővé teszi, hogy a tűvédő befedje a tűt. A második injekció beadási helyének 3 cm-nél nagyobb távolságra kell lennie az első injekció beadási helyétől (lásd a beadásra vonatkozó utasításokat a betegtájékoztató végén).

A natalizumabbal korábban nem kezelt betegeket az első hat dózis beadásakor az injekció okozta reakciók, köztük a túlérzékenység jeleinek és tüneteinek felismerése érdekében az injekció beadása közben, és azt követően 1 órán át megfigyelés alatt kell tartani. Azoknál a betegeknél, akiket jelenleg is natalizumabbal kezelnek, és már legalább hat dózist kaptak, az első hat natalizumab-dózis beadási módjától függetlenül, az azt követően alkalmazott szubkután injekciók esetén a beadást követő 1 órás megfigyelés csökkenthető vagy elhagyható a klinikai megítélésnek megfelelően, amennyiben a beteg nem tapasztalt injekció/infúzió okozta reakciót.

A kijelölt intézményen kívül, más egészségügyi szakember által történő beadás

A natalizumab-injekció a sclerosis multiplex kezelésére kijelölt intézményen kívül (például otthon), egészségügyi szakember által történő alkalmazása megfontolható olyan betegek esetében, akik a natalizumab legalább hat dózisát korábban jól tolerálták, azaz nem tapasztaltak túlérzékenységi reakciókat. A kijelölt intézményen kívül történő gyógyszerbeadásra vonatkozó döntést a szakorvos értékelése és ajánlása után kell meghozni. Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a PML korai jeleire és tüneteire (a PML-re vonatkozó további információkat és a betegek felvilágosítására vonatkozó ajánlást lásd a 4.4 pontban).

Öninjekciózás vagy gondozó által történő beadás

A beteg öninjekciózása vagy az injekciók gondozó által történő beadása megfontolható azon betegek esetében, akik a natalizumab legalább hat dózisát korábban jól tolerálták, azaz nem tapasztaltak túlérzékenységi reakciókat. A döntést a szakorvos értékelése és javaslata után kell meghozni.

A betegeknek vagy gondozóknak legalább két szubkután dózist (egyenként két injekció) egészségügyi szakember irányítása mellett kell beadniuk. Fel kell hívni a figyelmüket, hogy minden egyes dózis beadása előtt olvassák el a betegkártyát, és tekintsék át a beadás előtti ellenőrzőlistát. A betegeket vagy gondozóikat figyelmeztetni kell arra, hogy figyeljenek a PML korai jeleire és tüneteire (a PML-re vonatkozó további információkat és a betegek felvilágosítására vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.4 pontban), és ha túlérzékenységi reakció lép fel, hagyják abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljanak orvoshoz.

3 hónapos vagy annál hosszabb kezelési szünet után a következő hat dózist egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni a túlérzékenységi reakciók kialakulásának kockázata miatt.

4.3 Ellenjavallatok

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

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML).

Azon betegek, akiknél az opportunisták 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 könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML)

A gyógyszer alkalmazását összefüggésbe hozták a PML fokozott kockázatával, a JC-vírus által okozott opportunisták 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 készítménnyel 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 készítményt 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 dózisainak beadása között eltelt időtartam növelésével (adagolás átlagosan körülbelül 6 hetente) a PML kockázata feltehetően alacsonyabb az engedélyezett adagolási gyakorisághoz viszonyítva. A dózisok beadása 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). A PML kockázatának csökkenése intravénás alkalmazás során gyűjtött adatokon alapul. Szubkután alkalmazás esetén a hosszabb időközönként történő adagolás tekintetében nem állnak rendelkezésre sem a hatásosságra, sem a biztonságosságra vonatkozó klinikai adatok. 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 gyógyszerterápia 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 immunosuppresszív terápiában nem részesült betegek ismételt vizsgálata 6 havonta ajánlott, amint elérték a két éves kezelési időpontot.

A JCV-ellenes antitest assay (ELISA) nem használható a PML diagnózisára.

Plazmaferézis/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 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 (például 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 immunosuppresszív 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 immunosuppresszív terápiában.

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

A PML differenciáldiagnózisát meg kell fontolni bármely olyan natalizumabot kapó sclerosis multiplexben (SM) szenvedő 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 betegeknél 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.

A szakorvosnak 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 (például 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 gyógyszer abbahagyása után olyan betegeknél, akiknél a kezelés leállításakor a vizsgálati eredmények nem utaltak PML-re. A betegeknek és az orvosoknak a natalizumab 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 gyógyszer adagolását véglegesen abba kell hagyni.

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

A 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 gyulladásos szindróma)

A készítménnyel kezelt PML-es betegek csaknem mindegyikénél kialakul az IRIS a gyógyszeres kezelés leállítása vagy a gyógyszer szervezetből történő eltávolítása után. Az IRIS a PML-ben szenvedő betegeknél vélhetően az immunfunkció regenerálódásának eredménye, ami súlyos neurológiai szövödményekhez 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 opportunist fertőzéseket is

A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban egyéb opportunist 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 opportunist fertőzések kockázata, akiknél ezek a kísérőbetegségek nem állnak fenn. Opportunist fertőzéseket olyan SM-es betegeknél is megfigyeltek, akiket monoterápia formájában kezeltek ezzel a gyógyszerrel (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 multiplexben szenvedő 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 retinanecrosis (ARN) a retina ritka, fulmináns vírusfertőzése, amelyet a herpesvírusok családjába tartozó vírusok (például varicella zoster) okoznak. A készítményt alkalmazó betegeknél

ARN-t figyeltek meg, amely potenciálisan vakságot okozhat. A szemszűkületet, 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 opportunistafertőzések is felléphetnek, és hogy a Tysabri-val kezelt betegeknél kialakuló fertőzések differenciáldiagnosztikájának ezekre is ki kell terjednie. Ha opportunistafertőzés gyanúja merül fel, az adagolást fel kell függeszteni, amíg ezeket a fertőzéseket a további vizsgálatokkal ki lehet zárni.

Ha a gyógyszert kapó betegnél opportunistafertőzés 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).

A natalizumab subcutan injekciót az SM kezelésére kijelölt intézményen kívül (például otthon) alkalmazó egészségügyi szakembereknek minden beteg esetében, minden egyes beadás előtt át kell olvasniuk a beadás előtti ellenőrzőlistát. Abban az esetben, ha a beteg vagy gondozó adja be az injekciót, fel kell hívni a figyelmüket, hogy minden dózis beadása előtt olvassák el a beadás előtti ellenőrzőlistát.

Túlérzékenység

A készítménnyel kapcsolatban túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg, beleértve az intravénás infúzió alkalmazása során megfigyelt súlyos szisztémás reakciókat is (lásd 4.8 pont).

Ezek a reakciók általában a beadást követő egy órán belül jelentkeztek. 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 (3 hónap vagy több) után ismételt kezeltek. Mindazonáltal a túlérzékenységi reakciók kockázatát minden beadásnál mérlegelni kell.

A betegeknél a szubkután injekció beadása alatt és azt követően 1 órán keresztül meg kell figyelni az injekció okozta reakciók jeleit és tüneteit, beleértve a túlérzékenységet is (lásd 4.2 és 4.8 pont). Gondoskodni kell a túlérzékenységi reakciók kezeléséhez szükséges eszközök és anyagok hozzáférhetőségéről. Ha a beteg vagy gondozó adja be az injekciót, tájékoztatni kell őket a túlérzékenységi reakciók jeleiről és tüneteiről. A betegeket vagy gondozóikat figyelmeztetni kell, hogy túlérzékenységi reakció kialakulása esetén hagyják abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljanak orvoshoz.

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.

A Tysabri-val korábban nem kezelt betegpopulációnál a szubkután alkalmazásra vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).

Párhuzamos immunszuppresszív terápia

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

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

Korábbi immunszuppresszív vagy immunmoduláns terápia

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

Egy megfigyeléses vizsgálat adatai azt mutatták, hogy a fingolimodról, dimetil-fumarátról vagy teriflunomidről natalizumabra átálló betegek csoportjában nem nőtt a PML kialakulásának kockázata a béta-interferonról vagy glatiramer-acetátról átálló betegek csoportjához képest.

Nem végeztek a natalizumab biztonságosságát értékelő vizsgálatokat olyan betegeknél, akiket a béta-interferonon, a glatiramer-acetáton, a fingolimodon, a dimetil-fumaráton és a teriflunomidon kívül más DMT-ről állítottak át natalizumabra. Nem ismert, hogy az egyéb kezelésről natalizumabra átálló betegeknél magasabb-e a PML kialakulásának kockázata azokhoz képest, akik a fent említett DMT-kről álltak át, ezért ezeket a betegeket gyakrabban kell monitorozni (ugyanúgy, mint az immunszuppresszáns gyógyszerekről natalizumabra átálló betegeket).

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 (például cytopenia) megszűntek.

A betegeket béta-interferonról vagy glatiramer-acetátról közvetlenül át lehet állítani natalizumabra, amennyiben nem állnak fenn az adott kezeléssel összefüggő rendellenességek, például neutropenia és lymphopenia.

Dimetil-fumarátról való átállításakor 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 teriflunomidről 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 exacerbációja vagy az injekcióval kapcsolatos események a natalizumab-ellenes antitestek kialakulását jelezhetik. Ilyen esetekben vizsgálni kell az antitestek jelenlétét, és ha a legalább 6 hét múlva elvégzett ellenőrző vizsgálat is pozitív, a kezelést le kell állítani, mivel a perzisztáló antitestek összefüggésben vannak a gyógyszer 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 natalizumab-ellenes 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 az anamnézisében 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 (például 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 farmakodinámiai hatásai lesznek (például emelkedett lymphocytaszám) az utolsó dózis beadását követően körülbelül 12 hétig. Eközben más kezelés indítása egyidejű natalizumab-expozícióval jár. Az olyan gyógyszerekkel kapcsolatban, mint amilyen az interferon és a glatiramer-acetát, az ez idő alatti egyidejű expozíció a klinikai vizsgálatok alatt nem járt biztonságossági kockázattal. SM-es betegeknél nem áll rendelkezésre egyidejű immunszuppresszáns gyógyszerekkel történő expozícióra vonatkozó adat. Ezen gyógyszerek alkalmazása röviddel a natalizumab adagolásának abbahagyása után additív immunszuppresszív hatást eredményezhet. Minden esetet külön-külön gondosan mérlegelni kell és jó döntés lehet kimosási (wash out) periódust hagyni. A klinikai vizsgálatokban a relapszusok kezelésére alkalmazott rövid időtartamú szteroidkezelés nem függött össze a fertőzések megnövekedett számával.

Poliszorbát 80- (E433) tartalom

Ez a gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami 0,8 mg poliszorbát 80-nak felel meg dózisonként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként (300 mg natalizumab), azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

A natalizumab más DMT-kkel való együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd a 4.3 pont).

Immunizálások

Egy 60, relapszáló SM-ben szenvedő beteggel végzett randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban a 6 hónapon át ezzel a készítménnyel 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

Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós 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.

Az elkészült prospektív Tysabri terhességi nyilvántartás 355 ismert kimenetelű terhességet tartalmazott. 316 élveszületést regisztráltak, melyből 29 esetről 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 gyógyszerrel összefüggő jellegzetes születési rendellenességre nincs bizonyíték.

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

A forgalomba hozatalt követően thrombocytopeniáról és anaemiáról számoltak be olyan nők csecsemőinél, akik a terhesség során natalizumab-expozícióban részesültek. A terhességük során natalizumabnak kitett nők újszülöttjeinél javasolt a thrombocytaszám, a hemoglobinszint és a hematokritérték monitorozása.

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 gyermekekre/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 dózis alkalmazása esetén a natalizumab befolyásolná az emberi fertilitást.

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

A Tysabri 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 szubkután alkalmazott natalizumab biztonságossági profilja megegyezett az intravénásan alkalmazott natalizumab ismert biztonságossági profiljával, kivéve az injekció beadási helyén jelentkező fájdalmat. Az injekció beadási helyén jelentkező fájdalom összesített gyakorisága gyakori (4%; 3/71) volt azoknál a betegeknél, akik 4 hetente 300 mg natalizumabot kaptak szubkután alkalmazva.

A placebokontrollos vizsgálatok során (intravénás infúzióban alkalmazott) natalizumabbal kezelt 1617 SM-es betegnél, akik legfeljebb 2 évig 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 a 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	meningo-encephalitis herpetica JCV szemcsesejtes neuropathia nekrotizáló herpeszes retinopathia
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		anaemia	thrombocytopenia immun-thrombocytopeniás purpura (ITP) eosinophilia	haemoliticus anaemia magvas vörösvérsejtek	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		túlérzékenység	anaphylaxiás reakció az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma		
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	szédülés fejfájás				
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		kipirulás			
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		dyspnoe			
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	hányinger	hányás			
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>				hyperbilirubinaemia	májsérülés
<i>A bőr és bőralatti szövet betegségei és tünetei</i>		viszketés bőrkíütés csalánkiütés		angioödéma	

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>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	ízületi fájdalom				
<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		
<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				

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenységi reakciók

A túlérzékenységi reakciók általában a szubkután injekció beadását követő egy órán belül jelentkeztek. A DELIVER és a REFINE vizsgálatokban elemzett betegek száma alacsony volt (lásd 5.1 pont).

A 2 évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatok során az intravénás natalizumabot kapó SM-es betegeknél túlérzékenységi reakciók a betegek legfeljebb 4%-ánál léptek fel. Anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók az ezt a gyógyszert 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 2 évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatokban az intravénás natalizumabot kapó SM-es betegek 10%-ánál figyeltek meg natalizumab-ellenes antitesteket. Perzisztáló natalizumab-ellenes antitestek

(egy pozitív teszt, amely reprodukálható a legalább 6 hét múlva végzett ismételt vizsgálatnál) a betegek körülbelül 6%-ánál alakultak ki. Az antitestek a betegek további 4%-ánál csak egy alkalommal voltak kimutathatók. A perzisztáló antitesteket összefüggésbe hozták a 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). A 32 hetes, natalizumabot korábban nem kapó SM-es betegekkel végzett DELIVER vizsgálatban a 26 szubkután natalizumab-kezelésben részesült beteg közül 1 betegnél (4%) alakultak ki perzisztáló natalizumab-ellenes antitestek. Másik 5 beteg (19%) esetében csak egy alkalommal észleltek antitesteket. A 60 hetes, SM-es betegekkel végzett REFINE vizsgálatban azon betegek közül, akik a natalizumab intravénás alkalmazásáról szubkután alkalmazásra váltottak (136 beteg), egy betegnél sem volt kimutatható natalizumab-ellenes antitest a vizsgálat során (lásd 5.1 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 vizsgálatnál 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 (intravénásan), mind a placebóval kezelt betegeknél. A fertőzések természete általában hasonló volt a natalizumabbal, illetve a placebóval kezelt betegeknél. Az SM klinikai vizsgálatok során egy *cryptosporidium* okozta hasmenés-esetet jelentettek. Más klinikai vizsgálatokban további opportunistá fertőzések eseteit jelentették, melyek néhány esetben halálos kimenetűek voltak. A betegek többsége nem szakította meg a natalizumab terápiát a fertőzés alatt és a megfelelő kezelés mellett gyógyulás következett be.

A klinikai vizsgálatok (intravénás készítmény) során herpeszes fertőzések (varicella zoster vírus, herpes simplex vírus) kissé gyakrabban fordultak elő a natalizumabbal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél. A forgalomba hozatalt követően natalizumabbal kezelt sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél súlyos, életveszélyes és olykor halálos kimenetű, 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 gyógyszert kapó betegeknél. Néhány eset olyan betegeknél jelentkezett, akik herpeszvírusok okozta központi idegrendszeri fertőzésekben (például herpeszvírus okozta meningitis és encephalitis) szenvedtek. Az ARN súlyos – csak az egyik vagy mindkét szemet érintő – esetei néhány betegnél vaksághoz vezettek. A beszámolók szerint ezekben az esetekben a kezelés antivirális terápiából és néhány esetben műtéti beavatkozásból állt (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követő megfigyelések és passzív felügyelet során PML-eseteket jelentettek. A PML általában súlyos egészségkárosodást vagy halált okoz (lásd 4.4 pont). Továbbá JCV GCN eseteit is jelentették a forgalomba hozatalt követő gyógyszeralkalmazással 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 készítménnyel kezelt betegeknek.

A laboratóriumi eredményekre gyakorolt hatás

SM-es betegeken végzett, 2 évig tartó, kontrollos 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 intravénás infúzióban történő beadás esetén. A készítménnyel történő 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 gyógyszer utolsó dózisának beadását 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 dózist 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, monoklonális antitestek, ATC-kód: L04AG03

Farmakodinámiás hatások

A natalizumab egy szelektív adhézíós 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 sejtadhézíós 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 sejtadhézíós 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 gyulladásos 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 gyulladásos 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 adhézíós 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 adhézíóját és transzmigrációját, és esetlegesen a központi idegrendszeri szövetben lévő gyulladásos kaskád fennmaradását mediálja. Az $\alpha 4\beta 1$ és célpontjainak molekuláris interakciójának megakadályozása csökkenti SM-ben az agyban előforduló gyulladásos aktivitást, és meggátolja a gyulladt szövetekbe további immunsejtek bevonását, így csökkentve az SM-léziók kialakulását vagy növekedését.

A natalizumab becslült EC50 értéke az $\alpha 4\beta 1$ -integrin kötés esetében egy populációs farmakokinetikai/farmakodinámiás modell alapján 2,04 mg/l. A 4 hetente adott 300 mg natalizumab-dózis szubkután és intravénás alkalmazása között nem volt különbség az $\alpha 4\beta 1$ -integrin kötés tekintetében. Az átlagos PD (mononukleáris lymphocytasejtek alfa-4 szaturációja) hasonló volt a 6 hetenkénti és a 4 hetenkénti adagolású intravénás kezelés esetében, az átlagos alfa-4 szaturáció százalékos különbsége 9–16% volt.

Klinikai hatásosság

Az intravénás és szubkután alkalmazás farmakokinetikai és farmakodinámiás jellemzőinek hasonlósága alapján az intravénás infúzióra vonatkozó hatásossági adatok is bemutatásra kerülnek, csakúgy mint a szubkután injekciót kapó betegektől származó adatok.

AFFIRM klinikai vizsgálat

Intravénás infúzió formájában alkalmazott 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 gadolinium (Gd)-dúsulással járó léziók és a T2-hiperintenzív léziók vizsgálatára.

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

2. táblázat AFFIRM vizsgálat: Főbb jellemzők és eredmények		
Vizsgálati terv	Monoterápia; randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportú, 120 hetes vizsgálat	
Vizsgálati alanyok	RRSM (McDonald kritérium)	
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 években, medián (szélső értékek)	37 (19–50)	36 (18–50)
SM-előzmény években, medián (szélső értékek)	6,0 (0–33)	5,0 (0–34)
A diagnózis óta eltelt idő években, medián (szélső értékek)	2,0 (0–23)	2,0 (0–24)
Relapszusok az előző 12 hónapban, medián (szélső értékek)	1,0 (0–5)	1,0 (0–12)
EDSS kiindulási érték, medián (szélső értékek)	2 (0–6,0)	2 (0–6,0)
EREDMÉNYEK		
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; 95%-os CI: 0,26–0,41	
Két év	Gyakoriság aránya: 0,32; 95%-os CI: 0,26–0,40	
Relapszusmentes		
Egy év elteltével	53%	76%
Két év elteltével	41%	67%
Funkcióvesztés		
Súlyosbodó esetek aránya ¹ (12 hetes megerősítés; elsődleges kimenetel)	29%	17%
	Relatív házár: 0,58; 95%-os CI: 0,43–0,73, p < 0,001	
Súlyosbodó esetek aránya ¹ (24 hetes megerősítés)	23%	11%
	Relatív házár: 0,46; 95%-os CI: 0,33–0,64, p < 0,001	

2. táblázat AFFIRM vizsgálat: Főbb jellemzők és eredmények		
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 ($p < 0,001$)
¹ A funkcióvesztés progressziójának definíciója: legalább 1,0 pont növekedés az EDSS-pontszámban, amennyiben a kiindulási EDSS $\geq 1,0$, és ez 12 vagy 24 héten keresztül fennáll, vagy legalább 1,5 pont EDSS-emelkedés, kiindulási EDSS = 0 esetén, 12 vagy 24 héten keresztül.		

Azon betegek alcsoportjában, akiknél a kezelés az RISM gyors súlyosbodása miatt volt javallt (betegek 2 vagy több relapsussal 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 házárda 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.

Tysabri Megfigyelési Program (TOP, IMA-06-02)

A Tysabri Megfigyelési Program (Tysabri Observational Program – TOP, IMA-06-02) egy multicentrikus, egykaros vizsgálat volt, amelyet 2007-ben indítottak a Tysabri SM-betegeknél történő valós alkalmazása során nyert biztonságossági és hatásossági eredmények értékelésére, a betegek körülbelül 15 éves utánkövetési adatai alapján. A vizsgálatban 17 ország 6319 betegéről gyűjtöttek adatokat, köztük 1145 olyan betegről, akik legfeljebb 10 éven át, és 102 olyan betegről, akik legfeljebb 15 éven át kaptak kezelést.

Összességében a TOP-elemzések biztonságossági eredményei összhangban voltak a natalizumab ismert biztonságossági profiljával. A betegeknél az éves relapszusráta (*annualised relapse rate* – ARR) csökkent a kezelés előtti értékhez képest, függetlenül a korábbi relapszusok számától, a kiindulási EDSS-pontszámtól, az immunszuppresszánsok korábbi alkalmazásától vagy a natalizumab-kezelés megkezdése előtt alkalmazott betegségmódosító kezelések számától. A teljes populációban az ARR 0,17 volt (95%-os CI: 0,17–0,18) a 15 éves utánkövetés során. A natalizumabbal kezelt betegek átlagos EDSS-pontszámai hasonlóak voltak a kiindulástól (3,5; SD = 1,61) a 15. évig (3,4, SD = 1,97).

Összesen 5635 beteg kapott más betegségmódosító kezelést a natalizumab-kezelés megkezdése előtt. A béta-interferonról, a glatiramer-acetról vagy a fingolimodról átállított betegek hasonló hatásossági eredményeket mutattak, mint a natalizumabbal kezelt teljes populáció.

Gyermekek és serdülők

A forgalomba hozatalt követően 621, natalizumabbal kezelt SM-es gyermek és serdülő (medián életkor 17 év, tartomány: 7–18 év, 91% ≥ 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 Tysabri-t intravénásan kapó betegek adatait elemezték (TOUCH gyógyszerfelírási adatbázis), 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 körülbelül 6 hetente) 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 házár = 0,06 [95%-os CI: 0,01–0,22]). A gyógyszer hatásosságát EID szerinti alkalmazás esetén nem igazolták, ezért az EID előny/kockázat profilja nem ismert (lásd 4.4 pont).

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/farmakodinámiás statisztikai modellezés és szimuláció arra utal, hogy az SM-betegségaktivitás kockázata a hosszabb időközönként történő adagolásra átállított betegek közül magasabb lehet azoknál, akik 7 hetente vagy még ritkábban kapják a kezelést. Ezen eredmények validálására még nem végeztek prospektív klinikai vizsgálatot.

Szubkután alkalmazás esetén a hosszabb időközönként történő adagolás tekintetében nem állnak rendelkezésre sem a hatásosságra, sem a biztonságosságra vonatkozó klinikai adatok.

REFINE klinikai vizsgálat (szubkután adagolás az alkalmazást megelőzően legalább 12 hónapon át intravénás natalizumab-kezelésben részesült betegeknél)

A szubkután alkalmazást egy randomizált, vak, párhuzamos csoportos, II. fázisú vizsgálatban (REFINE) értékelték, amely a natalizumab többféle adagolási rendjének (300 mg intravénásan 4 hetente, 300 mg szubkután 4 hetente, 300 mg intravénásan 12 hetente, 300 mg szubkután 12 hetente, 150 mg intravénásan 12 hetente és 150 mg szubkután 12 hetente) biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát vizsgálta relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben szenvedő felnőtt betegeknél (n = 290) egy 60 hetes időszak során. A betegek legalább 12 hónapig kaptak natalizumabot és a randomizálás előtt 12 hónapig nem jelentkezett náluk relapszus. A vizsgálat elsődleges célja a natalizumab többféle adagolási rendjének a betegség aktivitására és a biztonságosságra kifejtett hatásainak feltárása volt RRSM-es betegeknél. A vizsgálat elsődleges végpontja a kombinált egyedi aktív (CUA, combined unique active) MR-léziók összesített száma volt (az agyi MR-en megjelenő új Gd+ léziók, valamint a T1-súlyozott felvételeken megjelenő olyan új vagy újonnan növekedésnek indult T2-hiperintenzív léziók összessége, amelyek nincsenek összefüggésben a Gd+ léziókkal). A CUA középértéke a 4 hetente szubkután 300 mg-ot kapó kar esetében alacsony volt (0,02), és hasonló a 4 hetente intravénásan 300 mg-ot kapó kezelési karon tapasztalathoz (0,23). A CUA a 12 hetenként kezelt karokon szignifikánsan magasabb volt, mint a 4 hetenként kezelt karokon, ami a 12 hetenként kezelt karok esetén a kezelés idő előtti abbahagyásához vezetett. A vizsgálat feltáró jellege miatt szabályszerű hatásossági összehasonlításokat nem végeztek.

DELIVER klinikai vizsgálat (szubkután adagolás natalizumab-kezelésben korábban nem részesült betegeknél)

A natalizumab hatásosságát és biztonságosságát szubkután alkalmazás esetén a natalizumab-kezelésben még nem részesült SM-populációban egy I. fázisú randomizált, nyílt elrendezésű, dózistartomány-vizsgálatban (DELIVER) értékelték. A szubkután kezelési karokba 12 RRSM-es beteget és 14 szekunder progresszív SM-ben szenvedő beteget válogattak be. A vizsgálat elsődleges célja az egyszeri, szubkután vagy intramuszkulárisan alkalmazott 300 mg-os natalizumab-dózisok és az intravénás infúzióban adott 300 mg-os natalizumab-dózisok farmakokinetikájának (PK) és farmakodinámiájának (PD) összehasonlítása volt SM-es betegek esetében. A másodlagos célok között szerepeltek az ismételt adagolású szubkután és intramuszkuláris natalizumab-dózisok biztonságosságának, tolerálhatóságának és immunogenitásának vizsgálata. A vizsgálat egyik feltáró

végpontja az agyi MR-en megjelenő új Gd⁺ léziók számának megállapítása volt a kiindulástól a 32. hétig. Egyetlen natalizumabbal kezelt betegnél sem találtak Gd⁺ léziókat a vizsgálat megkezdését követően, függetlenül a betegség stádiumától (RRSM vagy szekunder progresszív SM), az alkalmazás módjától vagy a kiinduláskor jelen lévő Gd⁺ lézióktól. Az RRSM-es és szekunder progresszív SM-es betegpopulációkban a 300 mg natalizumabot szubkután alkalmazó vizsgálati csoportban 2 beteg tapasztalt relapszust, szemben a 300 mg natalizumabot intravénás infúzióban kapó csoport 3 betegével. A kis mintaméret, valamint a betegek közötti és a betegeken belüli nagy változékonyság nem teszi lehetővé a hatásossági adatok csoportok közötti értékelhető összevetését.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A natalizumab farmakokinetikáját szubkután alkalmazás esetén 2 vizsgálatban értékelték. A DELIVER egy I. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, dózistartomány-vizsgálat volt, amely a szubkután és intramuszkulárisan alkalmazott natalizumab farmakokinetikáját értékelte SM-es (RRSM vagy szekunder progresszív SM) (n = 76) betegeknél (a REFINE vizsgálat leírását lásd az 5.1 pontban).

Frissített populációs farmakokinetikai analízist végeztek, amely 11 (szubkután és intravénásan alkalmazott natalizumabbal végzett) vizsgálatot és olyan sorozatos farmakokinetikai mintavétellel nyert adatokat foglalt magába, amelyeket egy, az iparágban szabványos vizsgálati módszerrel határoztak meg. Az elemzésbe több, mint 1286 vizsgálati alanyt vontak be, akik 1–6 mg/ttkg dózisokat, valamint 150 mg vagy 300 mg-os fix dózisokat kaptak.

Felszívódás

Szubkután alkalmazást követően az injekció beadásának helyéről a szisztémás keringésbe történő felszívódást elsőrendű felszívódással jellemezték egy olyan modell segítségével, amelyben a becsült késleltetés 3 óra volt. Nem azonosítottak kovariánsokat.

A natalizumab biohasznosulása szubkután alkalmazást követően 84% volt, amelyet a frissített populációs farmakokinetikai analízissel becsültek meg. A 300 mg natalizumab szubkután beadását követően a plazma-csúcskoncentráció (C_{max}) körülbelül 1 hét múlva alakult ki (t_{max} : 5,8 nap, tartomány: 2–7,9 nap).

Az RRSM-es résztvevők átlagos C_{max} -értéke 35,44 mikrogramm/ml volt (tartomány: 22,0–47,8 mikrogramm/ml), ami az iv. adagolást követően elért csúcserőtekek 33%-a.

A többszörösen, 4 hetente szubkután beadott 300 mg-os dózis hasonló C_{trough} -szintet eredményezett (C_{trough} : a hatóanyag koncentrációja a vérben egyensúlyi állapotban, közvetlenül a következő dózis beadása előtt), mint a 4 hetente intravénásan beadott 300 mg-os dózis. Az egyensúlyi állapot kialakulásának várható időtartama körülbelül 24 hét volt. Mind az intravénásan, mind a szubkután (4 hetente) alkalmazott natalizumab esetén a C_{trough} -értékek hasonló $\alpha\beta 1$ -integrin kötést eredményeztek.

Eloszlás

Az eloszlási farmakokinetikai paraméterek (CL , V_{ss} és $t_{1/2}$) és a kovariáns csoportok intravénás és szubkután alkalmazás esetén is megegyeztek a frissített populációs farmakokinetikai analízisben leírtakkal.

A medián eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban 5,58 l volt (95%-os CI: 5,27–5,92 l).

Elimináció

A populációs lineáris clearance mediánjának becsült értéke 6,21 ml/óra (95%-os CI: 5,60–6,70 ml/óra), a becsült medián felezési idő pedig 26,8 nap volt. A terminális felezési idő 95. percentilisének intervalluma 11,6–46,2 nap.

Az 1286 beteggel végzett populációs analízis feltérképezte a kiválasztott változók – testtömeg, életkor, nem, natalizumab-ellenes antitestek jelenléte és gyógyszerforma – farmakokinetikára gyakorolt hatásait. Azt találták, hogy csak a testtömeg, a natalizumab-ellenes 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 -38% és 36% közötti változását eredményezte. A perzisztáló natalizumab-ellenes antitestek jelenléte a natalizumab clearance-ét megközelítőleg 2,54-szorosára emelte, a perzisztáló antitestpozitív betegeknel megfigyelt csökkent szérumban natalizumab-koncentrációval megegyezően.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós-, 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 tengerimalacokkal és két *cynomolgus* majmokkal végzett vizsgálatban értékelték. Ezek a vizsgálatok nem bizonyítottak teratogén vagy az utód növekedésére gyakorolt hatást. Egy tengerimalacokkal végzett vizsgálatban kis mértékű csökkenést figyeltek meg az utódok túlélési arányában. Egy majmokkal 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 kohorszban ezt nem figyelték meg. Egyetlen más vizsgálatban sem jegyezték fel az abortuszráta gyakorolt hatást. Egy vemhes *cynomolgus* majmokkal végzett vizsgálat szerint a natalizumabbal kapcsolatos változások a magzatban a következők voltak: enyhe anaemia, csökkent vérlemezkeszám, a lép tömegének növekedése és csökkent máj- és thymus-tömeg. Ezek a változások összefüggésben voltak a megemelkedett splenicus extramedullaris haematopoesissal, thymus atrophiaival és csökkent hepaticus haematopoesissal. 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 dózisnál nagyobb dózisoknál figyelték meg, és azok a natalizumab kiürülése után reverzibilisek voltak.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát
nátrium-klorid
poliszorbát 80 (E 433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozukban.

Az előretöltött fecskendők összesen legfeljebb 24 órán át tárolhatók szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), beleértve a szobahőmérsékletre történő felmelegedés időtartamát is, ami a beadás előtt szükséges. A fecskendőket vissza lehet tenni a hűtőszekrénybe, és a címkén és a dobozon jelzett lejáratási idő előtt fel lehet használni. A hűtőszekrényből történő kivétel dátumát és időpontját fel kell jegyezni a dobozon. Dobja el a fecskendőket, ha azokat több mint 24 órán át hűtőszekrényen kívül tárolták. Az előretöltött fecskendő felmelegítéséhez ne használjon külső hőforrást, például forró vizet.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1A típusú üvegből készült, 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő gumidugóval és hőre lágyuló merev tűvédővel ellátva. A fecskendőhöz egy 27 G (0,360 mm) átmérőjű tű van csatlakoztatva. Az előretöltött fecskendő tűvédő rendszerrel van ellátva, amely automatikusan befedi a tűt a dugattyú teljes lenyomásakor.

Csomagolási egység: két előretöltött fecskendő 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.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/06/346/002

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

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Biogen MA Inc.
5000 Davis Drive
Morrisville
North Carolina 27560
Amerikai Egyesült Államok

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dánia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Attól függően, hogy nemzeti szinten jelenleg hogyan figyelik meg a Tysabri-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 Tysabri-t forgalmazzák, minden egészségügyi szakember, aki Tysabri-t írhat fel és minden olyan beteg/ápoló, aki a Tysabri-t alkalmazhatja, megkapja a lent felsorolt oktatási anyagokat. Az oktatási anyagok terjesztését megelőzően a forgalombahozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási anyagok tartalmát és formátumát, ideértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztési módokat és az oktatási program minden egyéb szempontját.

- Egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagok:
 - alkalmazási előírás;
 - orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek;
 - a Tysabri sc. injekciót az SM kezelésére kijelölt intézményen kívül alkalmazó egészségügyi szakemberek részére:
 - beadás előtti ellenőrzőlista;
 - kiegészítő tájékoztató egészségügyi szakemberek számára.
- Betegeknek szóló információs csomag:
 - betegtájékoztató;
 - betegkártya;
 - nyomtatványok a kezelés megkezdéséhez és folytatásához;
 - nyomtatvány a kezelés leállításához;
 - a Tysabri sc. injekciót beadó betegek és gondozók számára: beadás előtti ellenőrzőlista.

Ezek az oktatási anyagok a következő kulcsfontosságú pontokra térnek ki:

Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek:

- Általános tájékoztatás a Tysabri-kezelés mellett esetlegesen előforduló atípusos/opportunista fertőzések, különösen a PML megnövekedett kockázatáról, ideértve a Tysabri-kezelésben részesülő betegeknél kialakuló PML-re vonatkozó adatok (köztük az **epidemiológia, az etiológia és a patológia**) részletes bemutatását is.
- A Tysabri-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. A PML kockázatának csökkenése intravénás alkalmazásból származó adatokon alapul. Szubkután alkalmazás esetén a 6 hetente történő adagolás

tekintetében nem állnak rendelkezésre sem a hatásosságra, sem a biztonságosságra vonatkozó klinikai adatok.

- 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 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 fennállásától vagy hiányától függetlenül a PML fokozott klinikai megfigyelésére van szükség minden betegnél, aki Tysabri-kezelésben részesül, valamint a **kezelés abbahagyása** után még 6 hónapig.
- Tájékoztatás arra vonatkozóan, hogy a PML kockázatának jellemzésére vonatkozó összes adatot iv. alkalmazás során gyűjtötték. A hasonló farmakodinámiás jellemzőket figyelembe véve feltételezhető, hogy a PML kockázata és a vonatkozó kockázati tényezők a különböző alkalmazási módok esetén megegyeznek.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy a Tysabri-kezelés előny-kockázat értékelését meg kell beszélni a betegekkel, és át kell adni nekik a betegeknek szóló információs csomagot.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy a kezelő szakorvos felelőssége annak rendszeres időközönként történő megállapítása, hogy a beteg alkalmas-e arra, hogy a Tysabri sc. injekciót az SM kezelésére kijelölt intézményen kívül kapja meg, valamint a PML megfelelő monitorozásának (beleértve a kockázati tényezőket és az MR-rel végzett szűrést) biztosítása.
- Tájékoztatás arra vonatkozóan, hogy a Tysabri sc. injekció az SM kezelésére kijelölt intézményen kívül történő alkalmazása nem helyettesíti a beteget kezelő szakorvossal való rendszeres kapcsolattartást, és az általa végzett klinikai monitorozás szükségességét.

Beadás előtti ellenőrzőlista:

- A beadás előtti ellenőrzőlista célja, hogy az injekciót beadó egészségügyi szakembereket és betegeket/gondozókat segítse a PML kockázati tényezőinek, valamint korai jeleinek és tüneteinek azonosításában.
- A beadás előtti ellenőrzőlistát mind a Tysabri sc. injekciót a kijelölt intézményen kívül beadó egészségügyi szakembereknek, mind a Tysabri sc. injekciót beadó betegeknek és gondozóknak alkalmazniuk kell, és azt minden Tysabri sc. injekció beadása előtt át kell tekinteniük.
- A beteg/gondozó válaszai alapján az ellenőrzőlista útmutatást ad arra, hogy milyen esetben szükséges felvenni a kapcsolatot a kezelést felügyelő szakorvossal. Ha a PML jeleinek, tüneteinek vagy új kockázati tényezőinek gyanúja áll fenn, a Tysabri beadásáról történő döntés és a beadás időpontjának meghatározása továbbra is a szakorvos felelőssége.
- Nyilatkozat arra vonatkozóan, hogy az adatlap nem helyettesíti a kezelést végző szakorvossal történő konzultációt.

Kiegészítő tájékoztató egészségügyi szakemberek számára:

- Általános tájékoztatás a PML-ről, amely az egészségügyi szakember számára megkönnyíti a beadás előtti ellenőrzőlista értelmezését és alkalmazását.
- A Tysabri-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.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy a PML kockázati tényezőinek fennállásától vagy hiányától függetlenül a PML fokozott klinikai megfigyelésére van szükség minden betegnél, aki Tysabri-kezelésben részesül, valamint a **kezelés abbahagyását** követően még 6 hónapig.
- A PML klinikai értékelésére vonatkozó részletek, ideértve azokat a klinikai jellemzőket is, amelyek segíthetnek megkülönböztetni az SM-léziókat a PML-től.
- Tájékoztatás arra vonatkozóan, hogy a PML kockázatának jellemzésére vonatkozó összes adatot iv. alkalmazás során gyűjtötték. A hasonló farmakodinámiás jellemzőket figyelembe véve feltételezhető, hogy a PML kockázata és a vonatkozó kockázati tényezők a különböző alkalmazási módok esetén megegyeznek.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy a betegnek meg kell kapnia a betegkártyát, és a kártya a Biogen helyi képviselőjétől igényelhető.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy a kezelő szakorvos felelőssége annak rendszeres időközönként történő megállapítása, hogy a beteg alkalmas-e arra, hogy a Tysabri sc. injekciót az SM kezelésére kijelölt intézményen kívül kapja meg, valamint a PML megfelelő monitorozásának (beleértve a kockázati tényezőket és az MR-rel végzett szűrést) biztosítása.
- Tájékoztatás arra vonatkozóan, hogy a Tysabri sc. injekció az SM kezelésére kijelölt intézményen kívül történő alkalmazása nem helyettesíti a beteget kezelő szakorvossal való rendszeres kapcsolattartást, és az általa végzett klinikai monitorozás szükségességét.

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 Tysabri utolsó dózisának beadását követően még 6 hónapig maguknál kell tartaniuk.
- Emlékeztető a betegek számára, hogy a Tysabri alkalmazása előtt figyelmesen olvassák el a betegtájékoztatót, és ne kezdjék el a Tysabri alkalmazását, ha súlyos immunrendszeri problémájuk van.
- Emlékeztető a betegek számára, hogy semmilyen más tartós gyógyszeres kezelést nem kaphatnak az SM-betegségekre, amíg Tysabri-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 Tysabri-kezelés megkezdésének dátuma.
- A Tysabri sc. injekciót önmaguknak beadó betegek és a gyógyszert beadó gondozók számára emlékeztető arra vonatkozóan, hogy minden Tysabri sc. injekció beadása előtt tekintsék át a

beadás előtti ellenőrzőlistát. Ha a PML bármely tünetét észlelik, a Tysabri sc. injekció nem adható be, és azonnal értesíteni kell a gyógyszer felíró orvost.

A kezelés megkezdésére és a kezelés folytatására vonatkozó nyomtatványok:

- A PML-re és az IRIS-re vonatkozó információk, beleértve a Tysabri-kezelés során kialakuló PML kockázatát, figyelembe véve a korábbi immunosuppresszív 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 gyógyszer felíró orvos neve.
- A kezelés folytatására vonatkozó nyomtatványnak a kezelés megkezdésére vonatkozó nyomtatvány elemeit, valamint ezen kívül azt a tájékoztatást 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 Tysabri 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

TYSABRI 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-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium-klorid,
poliszorbát 80 (E 433) és injekcióhoz való víz.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db 15 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazásra.

Alkalmazás előtt hígítandó.

Hígítás után nem szabad rázni.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/06/346/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**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

TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
natalizumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt hígítandó. Hígítás után nem szabad rázni.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

15 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
natalizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

150 mg natalizumabot tartalmaz 1 ml-es előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80 (E 433) és injekciókhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

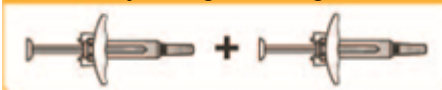
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Két 150 mg-os fecskendőt használjon.
Teljes adag = 300 mg.



8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozukban.

A fecskendők összesen legfeljebb 24 órán át tárolhatók szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on).

Jegyezze fel a hűtőszekrényen kívül történő tárolás teljes időtartamát.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/346/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tysabri 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

A FECSKENDŐT TARTALMAZÓ TÁLCA

1. EGYÉB

Két 150 mg-os fecskendőt használjon.

Teljes adag = 300 mg.

A tálcá fedelének eltávolítható részén feltüntetett szöveg:

2 × Tysabri 150 mg sc.

Lot

EXP

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Tysabri 150 mg injekció
natalizumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz natalizumab

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 Tysabri-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 Tysabri és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt a Tysabri-t beadják Önnek
3. Hogyan adják be a Tysabri-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tysabri-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Tysabri-t szklerózis multiplex (SM) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. 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 karok vagy a lábak 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 Tysabri?

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 Tysabri-t beadják Önnek

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

Nem kaphat Tysabri-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 Tysabri-val együtt.
- ha **daganatos betegségben szenved** (kivéve a bazálsejtes karcinóma nevű bőrráktípust).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a Tysabri alkalmazása a legmegfelelőbb kezelés-e az Ön számára. Ezt tegye meg a Tysabri alkalmazásának megkezdése előtt és akkor, ha már több, mint két éve kapja a Tysabri-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 Tysabri-val kezelt beteg esetében nem tisztázott. A kezelés előtt és közben kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végeztetni 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 Tysabri-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 Tysabri-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 Tysabri-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 Tysabri-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 Tysabri-kezelés előtt és alatt vizsgálatokat fognak Önnél végezni ennek meghatározására.
- **Ha hosszú ideje kezelik** Tysabri-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 Tysabri-t kapó betegnél. A JCV GCN tünetei hasonlóak a PML tüneteihez.

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 Tysabri-kezelést pedig le fogják állítani. Azonban néhány embernél felléphet egy reakció, ahogy a Tysabri 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 bevérvzése.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Tysabri

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 alkalmazott bizonyos gyógyszereket is.
- Elképzelhető, hogy nem kaphatja ezt a gyógyszert, ha **korábban** bármilyen immunrendszert befolyásoló gyógyszeres kezelést kapott.

Terhesség és szoptatás

- **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 Tysabri alkalmazása alatt ne szoptasson.** Kezelőorvosa segíteni fog eldönteni, hogy a szoptatást vagy a gyógyszer alkalmazását hagyja-e abba.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. 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 Tysabri poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 3 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A Tysabri 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 Tysabri-t?

A Tysabri intravénás infúziót az SM kezelésében jártas orvos adja be Önnek. Kezelőorvosa Önt közvetlenül átállíthatja egy másik, az SM kezelésére szolgáló gyógyszerről a Tysabri-ra, ha nincsenek az előző kezelése által okozott 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 4 hetente egyszer.
- A Tysabri-t fel kell hígítani, mielőtt beadják Önnek. Cseppenként adják be egy vénába (intravénás infúzióban), általában a karjába. Ez körülbelül 1 órát vesz igénybe.
- A gyógyszer elkészítésével és beadásával kapcsolatos, orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szóló információk a betegtájékoztató végén találhatók.

Ha idő előtt abbahagyja a Tysabri alkalmazását

Fontos a Tysabri 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 Tysabri-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 Tysabri-adagot

Ha kihagyott egy Tysabri-adagot, egyeztessen kezelőorvosával, hogy a lehető leghamarabb megkaphassa azt. Ezután továbbra is 4 hetente kaphatja a Tysabri-adagját.

A Tysabri mindig hatásos lesz?

Néhány Tysabri-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 Tysabri 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 bőrkíütés (*csalánkiütés*);
- az arc, az ajak vagy a nyelv duzzanata;
- nehézlégzés;
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi kellemetlen érzés;
- 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 besárgulása;
- 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 (*túlerzékenység*);
- hidegrázás;
- viszkető bőrkíütés (*csalánkiütés*);
- hányás;
- láz;
- nehézlégzés;
- az arc vagy a test kipirulása;
- herpeszfertőzések;
- kellemetlen 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);
- gyulladásos 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 „*opportunista 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 Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tysabri-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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 Tysabri?

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-dihidrogén-foszfát-monohidrát

dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

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

poliszorbát 80 (E 433)

injekcióhoz való víz

Milyen a Tysabri külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tysabri tiszta, színtelen vagy enyhén opálos folyadék.

Mindegyik doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Hollandia

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ

Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS

Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH

Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

1. Hígítás és beadás előtt a Tysabri 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-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldathoz. Óvatosan fordítsa meg az oldatot, hogy teljesen összekeveredjen. Nem szabad rázni.
4. A Tysabri-t tilos más gyógyszerekkel vagy oldószerekkel keverni.

5. A beadás előtt nézze meg a hígított gyógyszert, hogy nem találhatók-e benne szemcsék vagy nincs-e elszíneződve. Elszíneződés vagy idegen szemcsék jelenléte esetén nem szabad felhasználni.
6. A hígított gyógyszert lehetőség szerint minél hamarabb, de legkésőbb a hígítást követő 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-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal.
9. Minden injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni.
10. A biológiai gyógyszerek könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény (Tysabri) nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.
11. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben natalizumab

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, valamint – ha az injekciót önmagának adja be vagy gondozója adja be Önnek – egy beadás előtti ellenőrzőlistát is. Ezek fontos biztonsági információkat tartalmaznak, amiket ismernie kell a Tysabri-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. Ha Ön vagy gondozója adja be a gyógyszert, minden egyes adag beadása előtt tekintse át a beadás előtti ellenőrzőlistát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tysabri és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt a Tysabri-t beadják Önnek
3. Hogyan adják be a Tysabri-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tysabri-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A TYSABRI-t szklerózis multiplex (SM) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. 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 karok vagy a lábak 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 *remisszió*nak).

Hogyan segíthet a Tysabri?

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 Tysabri-t beadják Önnek

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

Nem kaphat Tysabri-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 Tysabri-val együtt.
- ha **daganatos betegségben szenved** (kivéve a bazálsejtes karcinóma nevű bőrráktípust).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Nyomonkövetés

A gyógyszer könnyebb nyomonkövethetősége érdekében kezelőorvosának vagy gyógyszerészének fel kell jegyeznie az Ön betegkartonjába a beadott gyógyszer nevét és gyártási tételszámát. Érdemes ezeket az adatokat Önnek is feljegyeznie arra az esetre, ha a jövőben kéri Öntől ezeket az információkat.

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 Tysabri-val kezelt beteg esetében nem tisztázott. A kezelés előtt és közben kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végeztetni Önnél annak ellenőrzésére, hogy a vérben jelen vannak-e a JC-vírus-ellenes antitestek, ami annak a jele, hogy Ön JC-víussal 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 Tysabri-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 Tysabri-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 Tysabri-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.
- Ha Ön vagy az Ön gondozója adja be a gyógyszert, **minden adag beadása előtt** tekintse át a beadás előtti ellenőrzőlistát.

A PML kialakulásának kockázatát három tényező növelheti a Tysabri-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 Tysabri-kezelés előtt és alatt vizsgálatokat fognak Önnél végezni ennek meghatározására.
- **Ha hosszú ideje kezelik** Tysabri-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 olyan betegnél, akik ezt a gyógyszert kapták. A JCV GCN tünetei hasonlóak a PML tüneteihez.

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 Tysabri-kezelést pedig le fogják állítani. Azonban néhány embernél felléphet egy reakció, ahogy a Tysabri 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 vérlemezkek számának változásai

A natalizumab csökkentheti a vérben a véralvadásért felelős vérlemezkek 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 Tysabri

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 alkalmazott bizonyos gyógyszereket is.
- Elképzelhető, hogy nem kaphatja ezt a gyógyszert, ha **korábban** bármilyen immunrendszert befolyásoló gyógyszeres kezelést kapott.

Terhesség és szoptatás

- **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 Tysabri alkalmazása alatt ne szoptasson.** Kezelőorvosa segíteni fog eldönteni, hogy a szoptatást vagy a gyógyszer alkalmazását hagyja-e abba.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. 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 Tysabri poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami adagonként 0,8 mg poliszorbát 80-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A Tysabri nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 300 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be a Tysabri-t?

A Tysabri injekciót az SM kezelésében jártas orvos írja fel Önnek. Kezelőorvosa Önt közvetlenül átállíthatja egy másik, az SM kezelésére szolgáló gyógyszerről a Tysabri-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.
- Ha állapota lehetővé teszi, kezelőorvosa megbeszélheti Önnel annak lehetőségét, hogy az injekciót az SM kezelésére kijelölt intézményen kívül (például otthon) is beadhatják Önnek. Ezeket az injekciókat beadhatja egy egészségügyi szakember, Ön vagy az Ön gondozója, feltéve, ha Ön megfelel bizonyos feltételeknek. **Önnek azonban továbbra is el kell mennie a SM kezelésére kijelölt intézménybe a szakorvossal egyeztetett időpontokban, beleértve a rendszeres vérvizsgálatok és MR-vizsgálatok időpontjait is.**
- Ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy Ön be tudja adni saját magának a gyógyszert (vagy gondozója be tudja azt adni), akkor az első két adag gyógyszer (egyenként 2 injekció) beadása egy egészségügyi szakember felügyelete mellett fog történni.
- A gondozását végző egészségügyi szakember részletes tájékoztatást ad Önnek vagy gondozójának, és megmutatja, hogyan kell előkészíteni és beadni a gyógyszert, mielőtt Ön először használná a fecskendőket.
- Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy Ön alkalmas arra, hogy önmaga vagy gondozója adja be a gyógyszert, **minden egyes adag beadása előtt** feltétlenül olvassa el a betegkártyán a PML tüneteinek felsorolását, valamint a beadás előtti ellenőrzőlistát. Ha bármilyen tünet jelentkezik vagy rosszabbodik, ne adja be az adagot, és azonnal forduljon kezelőorvosához.
- Felnőtteknek a készítmény ajánlott adagja 300 mg 4 hetente egyszer.
- Minden adagot **két injekció** formájában adnak be a bőr alá, a combjába, a hasába (legalább 6 cm távolságra a köldöktől) vagy a karja hátsó részébe (ez utóbbi csak egészségügyi szakember vagy gondozó által beadott injekció esetén). Ez legfeljebb 30 percet vesz igénybe.
- A gyógyszer előkészítésével és beadásával kapcsolatos információk a betegtájékoztató végén találhatók.

Ha idő előtt abbahagyja a Tysabri alkalmazását

Fontos a gyógyszer 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. **Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását anélkül, hogy kezelőorvosa ezt javasolná.** Azoknál a betegeknél, akik egy vagy két Tysabri-adagot kaptak és utána egy 3 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 injekciók beadása alatt és azt követően 1 órán át ellenőrizheti Önnél az allergiás reakciók kialakulását. Ha Ön vagy gondozója adja be a gyógyszert és allergiás reakciót tapasztal, hagyja abba az injekció beadását, és azonnal kérjen orvosi segítséget. Lásd még a 4. *Lehetséges mellékhatások* pontot.

Ha kihagyott egy Tysabri-adagot

Ha kihagyott egy Tysabri-adagot, egyeztessen kezelőorvosával, hogy a lehető leghamarabb megkaphassa azt. Ezután továbbra is 4 hetente kaphatja a Tysabri-adagját.

A teljes adag beadásához két fecskendő tartalmát kell felhasználni. Fontos, hogy **mindkét fecskendő tartalmát** beadja az előírt adagolási ütemterv szerint. Ha Ön vagy gondozója adja be az injekciót, és kihagyott egy adagot, vagy csak az egyik fecskendő tartalmát adta be, a lehető leghamarabb kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

A Tysabri mindig hatásos lesz?

Néhány Tysabri-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 Tysabri 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.

A fecskendő címkéjén az sc. rövidítés a szubkután alkalmazásra utal.

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 kellemetlen érzés;
- vérnyomás-emelkedés vagy vérnyomáscsökkenés (kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja ezt észrevenni vérnyomásméréskor).

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

Lehetséges májkárosodásra utaló jelek

- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása;
- 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 idegyógyászáának!

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- húgyúti fertőzés;
- torokfájás és orrfolyás vagy orrdugulás;
- fejfájás;
- szédülés;
- hányinger;
- ízületi fájdalom;
- fáradtság.

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 bőrkütiés (*csalánkiütés*);
- hányás;
- láz;
- nehézlégzés;
- az arc vagy a test kipirulása;
- herpeszfertőzések;
- kényelmetlen érzés az injekció beadásának helyén. Tapasztalhat fájdalmat, véraláfutást, bőrpírt, viszketést vagy duzzanatot.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- súlyos allergia (*anafilaxiás reakció*);
- progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML);
- gyulladásos 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)

- az agy és a szem szokatlan fertőzései;
- 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 Tysabri-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozban.

Az előretöltött fecskendők összesen legfeljebb 24 órán át tárolhatók szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), beleértve a szobahőmérsékletre történő felmelegedés időtartamát is, ami a beadás előtt szükséges. A fecskendőket vissza lehet tenni a hűtőszekrénybe, és a címkén és a dobozon jelzett lejárati idő előtt fel lehet használni. A hűtőszekrényből történő kivétel dátumát és időpontját fel kell jegyezni a dobozon. Dobja el a fecskendőket, ha azokat több mint 24 órán át hűtőszekrényen kívül tárolták. Az előretöltött fecskendő felmelegítéséhez ne használjon külső hőforrást, például forró vizet.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tysabri?

A készítmény hatóanyaga a natalizumab. 150 mg natalizumabot tartalmaz 1 ml-es előretöltött fecskendőnként.

Egyéb összetevők:

nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

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

poliszorbát 80 (E 433)

injekcióhoz való víz

Milyen a Tysabri külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tysabri színtelen vagy világossárga, enyhén opálos vagy opálos oldat.

Mindegyik doboz két fecskendőt tartalmaz.

A Tysabri 2 db fecskendőt tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Hollandia

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

België/Belgique/Belgien

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

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9880

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

Tysabri 150 mg oldatos injekció natalizumab

Injekció szubkután alkalmazásra

Teljes adag = két előretöltött fecskendő

A használati útmutató ismerteti, hogy hogyan kell az injekciót beadni a Tysabri előretöltött fecskendő segítségével.

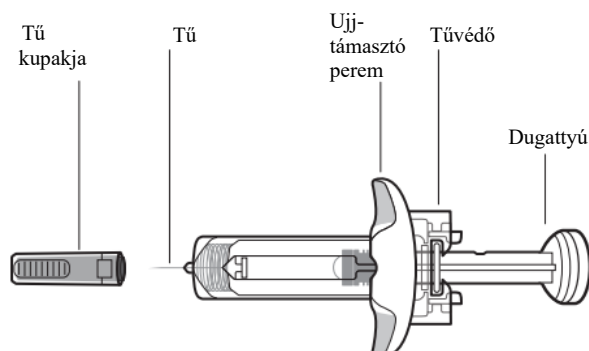
Olvassa el a használati útmutatót a Tysabri előretöltött fecskendő (amelyet ebben az útmutatóban „fecskendőnek” nevezünk) alkalmazásának megkezdése előtt, és minden alkalommal, amikor újból kiváltja a gyógyszert. Lehetnek benne új információk.

Ezek az információk nem helyettesítik a kezelőorvosával az Ön egészségügyi állapotáról vagy kezeléséről folytatott beszélgetést.

A Tysabri előretöltött fecskendő részei

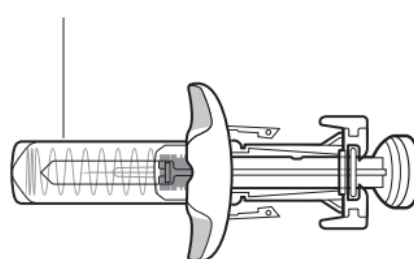
Ne távolítsa el az ujjtámasztó peremet. Az ujjtámasztó perem lehetővé teszi, hogy Ön biztosabban tudja tartani a fecskendőt az injekció beadása során.

Alkalmazás előtt



Alkalmazás után

A tűvédő úgy van kialakítva, hogy az egész tűt lefedje, amint a fecskendő kiürült és a dugattyú kiengedett.



Fontos információk, amelyeket tudnia kell a Tysabri injekció beadása előtt

A Tysabri előretöltött fecskendőben kerül forgalomba (ebben az útmutatóban „fecskendőnek” nevezzük). Minden Tysabri doboz két fecskendőt tartalmaz. Mindkét fecskendőt 30 percen belül fel kell használnia, hogy megkapja a teljes adagot.

- Ha a gyógyszert önmagának adja be vagy gondozója adja be Önnek, kezelőorvosának meg kell mutatnia Önnek vagy gondozójának, hogy hogyan kell előkészíteni a fecskendőket és beadni az injekciót, mielőtt ezt Ön az első alkalommal végezné. Ha Ön vagy gondozója adja be az injekciót, és kihagyott egy adagot, vagy csak az egyik fecskendő tartalmát adta be, forduljon gyógyszerészhöz vagy kezelőorvosához.
- A fecskendők kizárólag szubkután injekciós beadásra szolgálnak (közvetlenül a bőr alatti zsírrétegbe kell beadni).
- Minden fecskendő csak egyszer használható fel (egyszeri használatra szolgál). Nem használhatók fel újra.
- Ne ossza meg fecskendőjét mással, még akkor sem, ha a betegsége megegyezik az Önével. Megfertőzheti őket, vagy fertőzést kaphat tőlük.

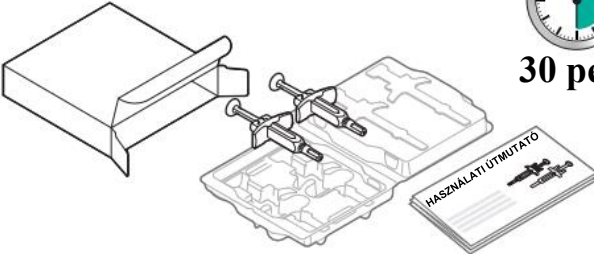
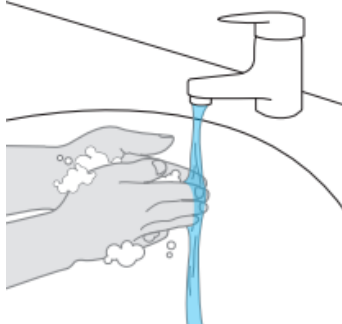
Megjegyzés egészségügyi szakemberek számára:

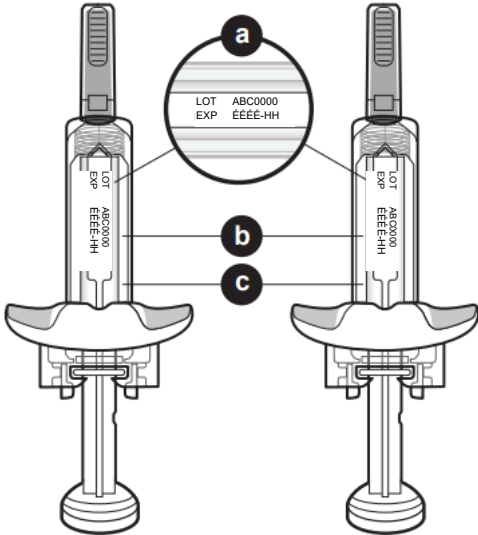
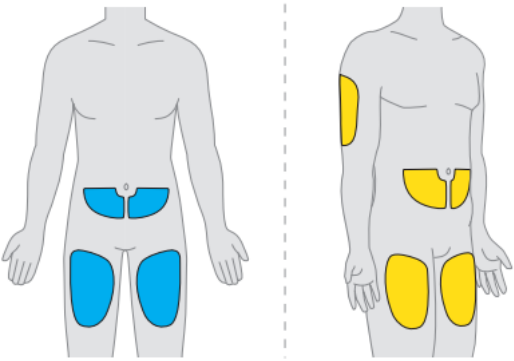
A betegeket **a szubkután injekció beadása közben és azt követően 1 órán keresztül megfigyelés alatt kell tartani** az injekció okozta reakciók jelei és tünetei miatt, beleértve a túlérzékenységet is. **Az első hat Tysabri-adag beadása után** (függetlenül ezek alkalmazási módjától) a betegeket a szubkután injekció beadását követően a klinikai megítélésnek megfelelően megfigyelés alatt kell tartani.

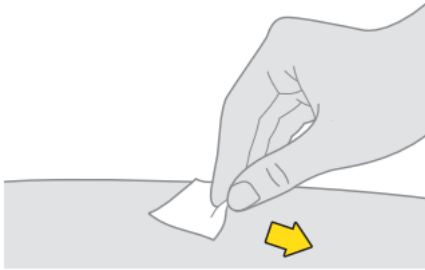
A Tysabri tárolása

- A fecskendő és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.
- A fecskendőket hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) kell tárolni.
- **Szükség esetén a fecskendőket szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), összesen legfeljebb 24 órán át lehet tárolni. Ne használja fel a fecskendőket, ha azok 24 óránál hosszabb időt töltöttek a hűtőszekrényen kívül.**
- A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa az eredeti dobozban.
- Ne fagyassza le a fecskendőket, és ne tegye ki 30 °C feletti hőmérsékletnek.
- A fecskendőket vissza lehet tenni a hűtőszekrénybe, és a címkén és a dobozon jelzett lejáratási idő előtt fel lehet használni.

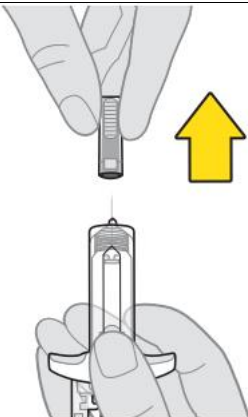
Előkészületek a Tysabri injekció beadására:

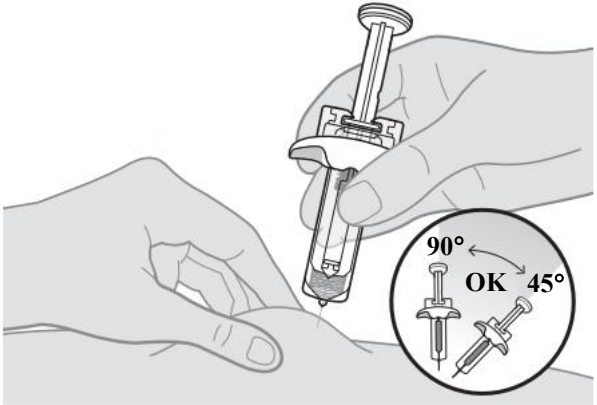
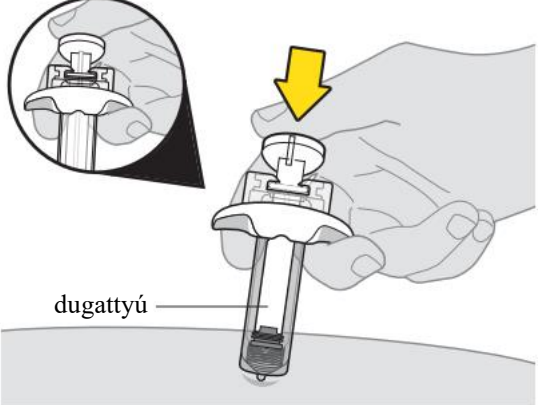
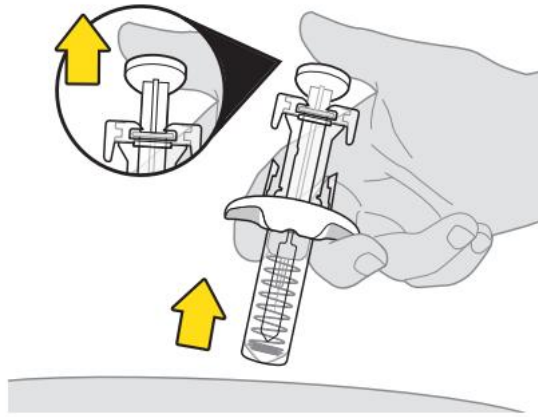
1. Készítse össze a szükséges eszközöket. Készítse elő az eszközöket és helyezze azokat egy jól megvilágított, tiszta, sima felületre.	 Alkoholos törülköző  Gézlap  Ragtapasz  Éles eszközök tárolására szolgáló tartály
2. Vegyen ki 2 fecskendőt a hűtőszekrényből, és várjon 30 percet. Vegye ki a KÉT fecskendőt tartalmazó dobozt a hűtőszekrényből, és hagyja szobahőmérsékletűre (legfeljebb 30 °C-ra) melegedni legalább 30 percen keresztül. Ne használjon külső hőforrást, például forró vizet, a fecskendők felmelegítéséhez.	  30 perc
3. Mossa meg és szárítsa meg a kezét. Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel. Ezután szárítsa meg a kezét.	

4. Ellenőrizze a fecskendőket. a. Ellenőrizze a lejárat dátumot mindkét fecskendőn (“a” jelölés). Ne használja fel a fecskendőt a lejárat dátum után. b. Ellenőrizze a fecskendőket, hogy látható-e rajtuk sérülés vagy repedés (“b” jelölés). Ne használja fel a fecskendőt, ha az sérült vagy repedt. c. Ellenőrizze, hogy a gyógyszer mindkét fecskendőben színtelen vagy enyhén sárgás színű, átlátszó vagy enyhén opálos (gyöngyházfényű), és nem tartalmaz látható részecskéket (“c” jelölés). Ne használja fel a fecskendőt, ha a folyadékban látható részecskék vannak. Ne használja fel a fecskendőt, ha alkalmazás előtt leejtették. Értesítse kezelőorvosát, ha a fenti problémák bármelyikét tapasztalja a fecskendőkkel. Előfordulhat, hogy buborékokat lát a gyógyszerben. Ez normális. Megjegyzés: Előfordulhat, hogy a gyógyszer másként néz ki, miután kiveszik a hűtőszekrényből. Ez normális.	
5. Válassza ki az 1. injekció beadási helyét. a. Használja az alábbi beadási helyek egyikét: - has (legalább 6 cm távolságra a köldöktől); - a comb elülső része; - a felkar hátsó része (csak a gondozó által történő beadás esetén).	 ■ = Önálló beadás ■ = Gondozó

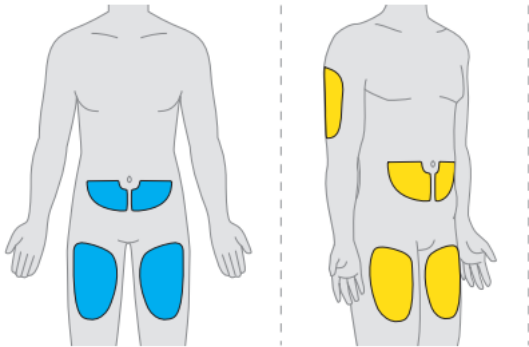
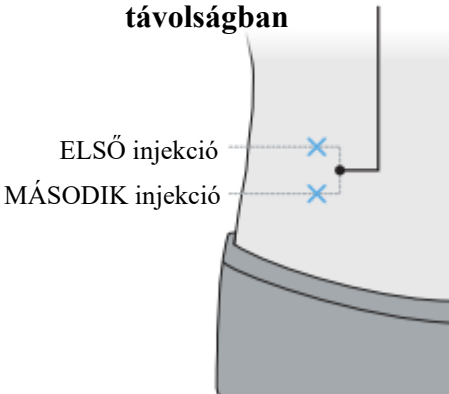
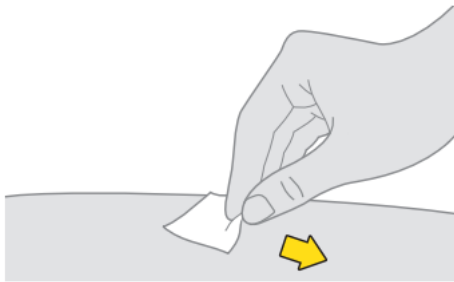
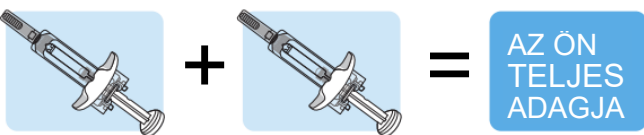
b. Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, kipirosodott, fertőzött, sebes vagy heges. c. Váltogassa az egyes injekciók beadási helyét.	
6. Tisztítsa meg az 1. injekció beadási helyét. a. Törölje le a bőrt alkoholos törlőkendővel. b. Az injekció beadása előtt hagyja, hogy az injekció beadási helye megszáradjon.	
Ne érintse meg, ne legyezze és ne fújja meg a megtisztított területet.	

Az 1. fecskendő tartalmának beadása

7. Vegye le a tű kupakját. a. Egyik kezével tartsa a fecskendő testét a tűvel felfelé. b. A másik kezével határozottan fogja meg a tű kupakját és egyenesen húzza le a tűről. c. Az eltávolítás után azonnal dobja ki a tű kupakját. Megjegyzés: Egy csepp folyadékot láthat a tű hegyén. Ez normális.	
• Ne érintse meg a tűt és ne tegye vissza rá a kupakot. Tűszúrásos sérülést szenvedhet. • Ne húzza vissza a dugattyút.	

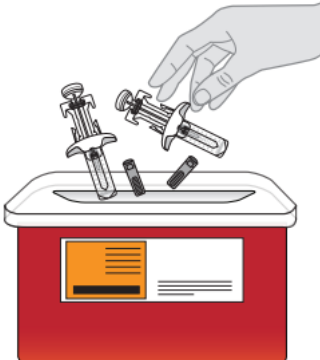
8. Szúrja be a tűt az 1. beadási helyre. - Csípje össze a bőrt a megtisztított beadási hely körül. - A másik kezével tartsa a fecskendőt, mint egy ceruzát, és gyors, döfősszerű mozdulattal 45–90°-os szögben szúrja be a tűt, amíg az teljesen a bőr alá nem kerül.	
9. Adja be az 1. injekciót. - Miután a tűt a bőrbe szúrta, engedje el az összecsapott bőrt. - Lassan nyomja le teljesen a dugattyút, ameddig csak lehet, hogy az összes gyógyszer beadásra kerüljön. Ügyeljen arra, hogy teljesen lenyomja a dugattyút, hogy az összes gyógyszer beadásra kerüljön, és a tűvédő aktiválódjon.	
10. Távolítsa el a tűt az injekció beadásának helyéről. Amikor a fecskendő kiürült, kezdje el kiengedni a dugattyút, és egyenesen húzza ki a fecskendőt a bőrből, amíg az egész tűt be nem fedi a tűvédő. Ha a tűvédő nem aktiválódik, hogy eltakarja a tűt, ne tegye vissza a kupakot a tűre. Helyezze a fecskendőt az éles eszközök tárolására szolgáló tartályba, és kérjen segítséget a gondozását végző egészségügyi szakembertől.	
11. Ellenőrizze és kezelje az injekció beadási helyét. Szükség esetén helyezzen gézlapot vagy ragtapaszt az injekció beadási helyére.	

A 2. fecskendő tartalmának beadása

12. Válassza ki a 2. injekció beadási helyét. a. Válasszon másik területet az injekció beadásához. Használhatja az alábbi beadási helyek egyikét: - has (legalább 6 cm távolságra a köldöktől); - a comb elülső része; - a felkar hátsó része (csak a gondozó által történő beadás esetén). b. Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, kipirosodott, fertőzött, sebes vagy heges. c. Váltogassa az egyes injekciók beadási helyét. d. Ha ugyanazon a testrészen adja be az injekciókat, győződjön meg arról, hogy a 2. injekció beadási helye legalább 3 centiméter távolságra van az első injekció beadási helyétől.	 ■ = Önálló beadás ■ = Gondozó Ugyanazon a testrészen történő beadás esetén legalább egymástól 3 centiméter távolságban 
13. Tisztítsa meg a 2. injekció beadási helyét. a. Törölje le a bőrt alkoholos törlőkendővel. b. Az injekció beadása előtt hagyja, hogy az injekció beadási helye megszáradjon. Ne érintse meg, ne legyezze és ne fújja meg a megtisztított területet.	
14. Adja be a 2. injekciót. a. Ismételje meg a 7.-11. lépéseket a MÁSODIK fecskendő tartalmának beadásához, hogy a teljes adag beadásra kerüljön.	2 FECSKENDŐT HASZNÁLJON A TELJES ADAG BEADÁSÁHOZ 

Az injekciókat egymás után, jelentős késedelem nélkül adja be. A második injekciót legkésőbb 30 perccel az első injekció beadása után kell beadni.	
---	--

A Tysabri előretöltött fecskendő megsemmisítése

15. Dobja ki mindkét fecskendőt. • Használat után azonnal helyezze mindkét használt fecskendőt egy éles eszközök tárolására szolgáló tartályba. Ne dobja a használt éles eszközök tárolására szolgáló tartályt vagy a használt fecskendőket a háztartási hulladékba.	
Ha nem rendelkezik éles tárgyak eldobására szolgáló edénnyel, kérjen egyet a gondozását végző egészségügyi szakembertől, vagy használhat egy háztartási edényt, amely: • vastag, erős műanyagból készült, • szorosan záródó, szúrásálló fedéllel zárható, amelyből az éles tárgyak nem eshetnek ki, • használat közben egyenesen és stabilan áll, • nem szivárog, és • megfelelően fel van címkézve, hogy figyelmeztessen a tartályban lévő veszélyes hulladékra. Amikor az éles eszközök tárolására szolgáló tartály majdnem megtelt, az ártalmatlanítását a közösségi előírások szerint kell végeznie. Előfordulhat, hogy nemzeti vagy helyi jogszabályoknak megfelelően kell megsemmisíteni a használt fecskendőket. Ne dobja az éles eszközök tárolására szolgáló tartályt a háztartási hulladékba, kivéve, ha a helyi előírások szerint ez engedélyezett. Ne hasznosítsa újra az éles eszközök tárolására szolgáló tartályt.	