

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

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg natalizumabot tartalmaz.

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

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

### Ismert hatású segédanyag

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Színtelen, tiszta vagy enyhén opalizáló oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

- A 18 éves vagy annál idősebb felnőtt betegeknél, akiknél béta-interferon- vagy glatiramer-acetát-kezelés ellenére nagyon aktív a betegség;

Azok a betegek sorolhatók ide, akik nem reagáltak egy teljes és megfelelően kivitelezett (általában legalább egy évig tartó) béta-interferon- vagy glatiramer-acetát kúrára. A betegeknél az előző év során a kezelés alatt legalább 1 relapszusnak kellett bekövetkeznie, és a koponya mágneses rezonanciás (MRI) felvételén legalább 9, T2-hiperintenzív lézió vagy legalább 1, gadolínium-dúsulással járó lézió kellett, hogy legyen. A „nem reagáló” betegek úgy is definiálhatók, mint olyan betegek, akiknél az előző évhez képest a relapszusok gyakorisága változatlan, emelkedett, vagy folyamatban lévő súlyos relapszusban vannak.

vagy

- A 18 éves vagy annál idősebb 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 MRI-n, vagy jelentős növekedés volt a T2 léziókban a legutóbbi MRI-hez képest.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

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

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

A betegeket béta-interferonról vagy glatiramer-acetról közvetlenül át lehet állítani natalizumabra, amennyiben nem jelentkeztek az adott kezeléshez kapcsolódó rendellenességek, pl. neutropenia. Amennyiben vannak kezeléshez kapcsolódó rendellenességre utaló jelek, ezen értékeknek vissza kell állniuk a normális szintre a natalizumab-kezelés megkezdése előtt.

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

### Adagolás

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

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

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

### *A kezelés újraindítása*

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

### Speciális betegcsoportok

#### *Idősek*

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

## *Vese- és májkárosodás*

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

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

## *Gyermekek és serdülők*

A TYSABRI alkalmazása ellenjavallt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél serdülőknél (lásd 4.3 pont).

### Az alkalmazás módja

A TYSABRI intravénásan alkalmazandó.

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

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

A TYSABRI-t tilos bolus injekció formájában alkalmazni!

## **4.3 Ellenjavallatok**

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

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML).

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

Kombináció béta-interferonnal vagy glatiramer-acetáttal.

Ismert aktív daganatok, kivéve a bazálsejtes bőrrákban szenvedő betegek.

18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők.

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

### Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

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

Az alábbi kockázati tényezők összefüggésbe hozhatók a PML kockázatának növekedésével.

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

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

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

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

#### JCV-ellenes antitestek vizsgálata

A JCV-ellenes antitestek vizsgálata kiegészítő információt szolgáltat a TYSABRI-kezelés kockázatának stratifikálásához. A szérumban megjelenő JCV-ellenes antitest vizsgálata ajánlott a TYSABRI terápia megkezdése előtt vagy a gyógyszert kapó, ismeretlen antitest-státuszú betegek esetében. A JCV-ellenes antitest-negatív betegek esetében egy újabb JCV-fertőzés, a fluktuáló antitest-státusz vagy az álnegatív teszteredmények következtében a PML kockázata továbbra sem zárható ki. A JCV-ellenes antitest-negatív betegeket ajánlatos 6 havonta ismételten 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. A plazmacsere alatt vagy azt követően két hétig nem szabad JCV-ellenes antitest-vizsgálatot végezni, mivel az a szérumból eltávolítja az ellenanyagokat.

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

#### A PML szűrése MRI-vel

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

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

vagy

- azok a betegek, akik magas JCV-ellenes antitest indexértékkel rendelkeznek, már több mint 2 éve TYSABRI-kezelést kapnak és korábban nem részesültek 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 részesülnek TYSABRI-kezelésben (további információért lásd az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumot).

A PML differenciáldiagnózisát meg kell fontolni bármely olyan TYSABRI-t kapó SM 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 TYSABRI-kezelésben részesülő betegek PML-kockázatának kezelésére vonatkozó további információért az orvosoknak el kell olvasniuk „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumot.

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

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

Az orvosnak különösen figyelnie kell azokra a PML-re vagy JCV GCN-re utaló tünetekre, amelyeket a beteg esetleg nem vesz észre (pl. kognitív, pszichiátriai tünetek vagy cerebellaris szindróma). A 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 TYSABRI abbahagyása után olyan betegeknél, akiknek a kezelés leállításakor a leletei nem utaltak PML-re. A betegeknél és az orvosoknak a TYSABRI abbahagyását követően is követniük kell ugyanazt a monitorozási protokollt, és körülbelül 6 hónapon át továbbra is figyelniük kell valamennyi új tünetre vagy panaszra, amely PML-re utalhat.

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

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

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

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

## Fertőzések, beleértve az egyéb opportunistá fertőzéseket is

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

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

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

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

## Ajánlás a beteg felvilágosítására

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

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

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

## Túlérzékenység

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

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

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

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

## Párhuzamos vagy megelőző immunszuppresszív terápia

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

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

A III. fázisú SM klinikai vizsgálatok során a relapszusok párhuzamos, rövid időtartamú kortikoszteroid-kezelése nem járt a fertőzések számának növekedésével. Rövid időtartamú kortikoszteroid-kezelés alkalmazható a TYSABRI-val együtt.

## Immunogenitás

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

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

## Hepatitis események

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

## A TYSABRI-kezelés leállítása

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



## A TYSABRI nátriumtartalma

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

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A TYSABRI béta-interferonnal vagy glatiramer-acetáttal való együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd a 4.3 pontban).

### Immunizálások

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

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

### Terhesség

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

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

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

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

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

### Szoptatás

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

## Termékenység

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

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

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

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

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

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

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

alkalmazás helyén fellépő reakciók	Lázás állapot	Gyakori
	Fáradtság	Gyakori

### Egyes mellékhatások leírása

#### Az infúzióval kapcsolatos reakciók

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

#### Túlérzékenységi reakciók

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

#### Immunogenitás

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

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

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

A 2 évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatok során a SM-es betegekben a fertőzések aránya körülbelül 1,5 volt beteg-évenként mind a natalizumabbal, mind a placebóval kezelt betegeknél. A fertőzések természete általában hasonló volt a natalizumabbal, illetve a placebóval kezelt betegekben. Az SM klinikai vizsgálatok során egy *cryptosporidium* okozta hasmenés-eset 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 a TYSABRI-val kezelt sclerosis multiplexes betegeknél súlyos,

életveszélyes, és olykor halálos kimenetelű, a Herpes-Simplex vagy a Varicella-Zoster vírusok okozta encephalitis és meningitis eseteiről számoltak be. A TYSABRI-kezelés megjelenés előtti időtartama néhány hónaptól több évig terjedt (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követő megfigyelések és passzív felügyelet során PML eseteket jelentettek. A PML általában súlyos rokkantságot vagy halált okoz (lásd 4.4 pont). Továbbá JCV GCN eseteit is jelentették a forgalomba hozatalt követő TYSABRI-használattal összefüggésben. A JCV GCN tünetei a PML-éhez hasonlóak.

#### Hepatikus események

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

#### Anaemia és haemoliticus anaemia

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

#### Daganatok

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

#### A laboratóriumi eredményekre gyakorolt hatás

SM-es betegeken végzett, 2 évig tartó, kontrollos klinikai vizsgálatok során a TYSABRI-kezelés a keringő lymphocyták, monocyták, eosinophilek, basophilek, és magvas vörösvérsejtek számának emelkedését okozta. A neutrophilek emelkedését nem tapasztalták. A kiindulási értéktől számítva a lymphocyták, monocyták, eosinophilek és basophilek számának növekedése 35%-tól 140%-ig szóródott az egyes sejttípusokon belül, de az átlagos sejtszám a normális határokon belül maradt. A TYSABRI-kezelés alatt a 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 dózist követő 16 héten belül visszaállt a kezelés előtti értékre, és ezen változások nem jártak klinikai tünetekkel. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak klinikai tünetekkel nem járó eosinophiliáról is ( $1500/mm^3$  feletti eosinophil sejtszámról). Ilyen esetekben, ha a TYSABRI terápiát abbahagyták, megszűnt az eosinophilia.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

## **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolásról nem számoltak be.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AA23

#### Farmakodinámiás hatások

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

SM esetén a léziók megjelenését annak tulajdonítják, hogy az aktivált T-lymphocyták átlépnek a vér-agy gáton. A vér-agy gáton keresztüli leukocyta-migráció része, hogy az inflammatorikus sejteken elhelyezkedő adhézios molekulák interakcióba lépnek az érfal endothel-sejtjeivel. 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 endothel-sejteken, 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 adhéziosját 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

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

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

AFFIRM-vizsgálat: Fő jellemzők és eredmények	
Tervezet	Monoterápia; randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos párhuzamos csoportú, 120 hetes vizsgálat
Vizsgáló személyek	RRMS (McDonald kritérium)

AFFIRM-vizsgálat: Fő jellemzők és eredmények		
Kezelés	Placebo / Natalizumab 300 mg iv. minden 4. héten	
Egyéves végpont	Relapszusok gyakorisága	
Kétéves végpont	EDSS mutatószám emelkedése	
Másodlagos végpontok	Relapszusok gyakoriságából eredő változók / MRI változók	
Vizsgálati személyek	Placebo	Natalizumab
Randomizálva	315	627
1 évet teljesítők	296	609
2 évet teljesítők	285	589
Életkor években, medián (szélső értékek)	37 (19-50)	36 (18-50)
SM előzmény években medián (szélső értékek)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
A diagnózis óta eltelt idő években, medián (szélső értékek)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapszusok az előző 12 hónapban, medián (szélső értékek)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS kiindulási érték, medián (szélső értékek)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
<b>EREDMÉNYEK</b>		
Relapszusok egy évre vonatkoztatva		
Egy év elteltével (elsődleges végpont)	0,805	0,261
Két év elteltével	0,733	0,235
Egy év	Gyakoriság aránya: 0,33 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,41	
Két év	Gyakoriság aránya: 0,32 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,40	
Relapszusmentes		
Egy év elteltével	53%	76%
Két év elteltével	41%	67%
Funkcióvesztés		
Súlyosbodó esetek aránya <sup>1</sup> (12 hetes megerősítés; elsődleges kimenetel)	29%	17%
	Relatív hazard: 0,58, CI <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p<0,001	
Súlyosbodó esetek aránya <sup>1</sup> (24 hetes megerősítés)	23%	11%
	Relatív hazard: 0,46, CI <sub>95%</sub> 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 év)		
A T2-hiperintenzív léziók százalékban kifejezett térfogatváltozásának medián értéke	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Új vagy újonnan növekedésnek indult T2-hiperintenzív léziók átlagos száma	11,0	1,9 (p<0,001)
T1-hipointenzív léziók átlagos száma	4,6	1,1 (p<0,001)

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

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

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a TYSABRI vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően sclerosis multiplexben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

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

A natalizumab farmakokinetikáját SM-es gyermekekben, illetve vese- vagy májelégtelenségben szenvedő betegekben nem vizsgálták.

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

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

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

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

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

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

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

### 6.2 Inkompatibilitások

A TYSABRI kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.



### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan injekciós üveg

4 év

#### Hígított oldat

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

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

Nem fagyasztható!

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

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

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

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

Csomagolási egység: egy injekciós üveg dobozonként.

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

Alkalmazási utasítás:

- A TYSABRI injekciós üvegét ellenőrizni kell a hígítás és beadás előtt, hogy nincsenek-e benne szemcsék. Ha szemcsék észlelhetők benne és/vagy az injekciós üvegben a folyadék nem színtelen, nem tiszta vagy enyhén opaleszkáló, az injekciós üveget nem szabad felhasználni.
- A TYSABRI oldatos intravénás (IV) infúzió elkészítésénél aseptikus technikát kell alkalmazni. Távolítsa el a lepattintható kupakot az injekciós üvegről. Szűrje be a fecskendő tűjét az injekciós üvegbe, a gumidugó közepén keresztül, és szívjon fel 15 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot.
- A 15 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot adja hozzá 100 ml injekcióhoz való 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldathoz. Óvatosan fordítsa meg az TYSABRI oldatot, hogy teljesen összekeveredjen. Nem szabad rázni.
- A TYSABRI-t tilos más gyógyszerekkel vagy oldószerekkel keverni.
- A beadás előtt nézze meg a hígított gyógyszert, hogy nem találhatók-e benne szemcsék vagy nincs-e elszíneződve. Elszíneződés vagy idegen szemcsék jelenléte esetén nem szabad felhasználni.
- A hígított gyógyszert lehetőség szerint minél hamarabb, de legkésőbb a hígítást követő 8 órán belül fel kell használni. Ha a hígított gyógyszert 2°C - 8°C között tárolták (nem fagyasztható), az infúzió beadása előtt hagyni kell, hogy az oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.

- A hígított oldatot infúzió formájában, intravénásan kell beadni, 1 órán keresztül, körülbelül 2 ml/perc sebességgel.
- Az infúzió beadása után az intravénás kanült át kell mosni, injekcióhoz való 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal.
- Minden injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

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

Biogen Idec Limited,  
Innovation House,  
70 Norden Road,  
Maidenhead,  
Berkshire,  
SL6 4AY  
Egyesült Királyság

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

EU/1/06/346/001

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

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

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

<ÉÉÉÉ. hónap>

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

## **II. MELLÉKLET**

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

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

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

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

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

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

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

• **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

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

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

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

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

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

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

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

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

A kezelés megkezdésére vonatkozó nyomtatványnak a következő elemeket kell tartalmaznia:

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

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

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

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
natalizumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

koncentrátum oldatos infúzióhoz  
1 x 15 ml injekciós üveg

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

Intravénás alkalmazásra.  
Az infúzió a beadás előtt felhígítandó.  
Hígítás után nem szabad rázni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

Biogen Idec Limited  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Egyesült Királyság

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

EU/1/06/346/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

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

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

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

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

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

TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
natalizumab  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

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

15 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz natalizumab

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

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

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

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

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

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

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

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

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

#### **Mik a szklerózis multiplex tünetei?**

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

**A tünetek lehetnek:** járási nehézségek, az arc, karok vagy lábak zsibbadása, látással kapcsolatos zavarok, fáradtság, egyensúlyvesztés vagy szédülékenység, hólyag- vagy bélproblémák, gondolkodási és koncentrációs nehézségek, levertség, akut vagy krónikus fájdalom, szexuális zavarok, izommerevség és izomgörcsök. Amikor a tünetek fellángolnak, relapsusról beszélünk (más néven exacerbáció vagy roham). Amikor egy relapszus kezdődik, a tüneteket hirtelen, néhány órán belül

észlelheti, vagy azok lassan, több napon keresztül is súlyosbodhatnak. Ezután általában a tünetek fokozatos javulása következik be (ezt hívjuk remisszióknak).

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

## 2. Tudnivalók a TYSABRI alkalmazása előtt

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

### Ne alkalmazza a TYSABRI-t

- ha allergiás a natalizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta, hogy progresszív multifokális leukoencefalopátiája (PML) van. A PML egy ritka agyi fertőzés.
- ha kezelőorvosa szerint súlyos problémák vannak az immunrendszerével (betegség, például HIV következtében, vagy valamilyen gyógyszer miatt, amit szed vagy szedett, pl. mitoxantron vagy ciklofoszfamid).
- ha béta-interferon vagy glatiramer-acetát kezelésben részesül. Ezek a gyógyszerek az SM kezelésére szolgálnak, és nem alkalmazhatók a TYSABRI-val együtt (lásd lentebb az „Egyéb gyógyszerek és a TYSABRI” részt).
- ha aktív daganata van (kivéve a bazálsejtes karcinóma nevű bőrrák-típust).
- ha 18 évesnél fiatalabb.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A TYSABRI alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

### Fertőzések

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Allergiás reakciók**

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

#### **A TYSABRI mindig hatásos?**

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

## Egyéb gyógyszerek és a TYSABRI

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

- **Nem** kaphat TYSABRI-kezelést, ha Ön jelenleg más gyógyszereket kap az SM kezelésére, például béta-interferont vagy glatiramer-acetátot.
- Elképzelhető, hogy nem kaphatja a TYSABRI-t, ha korábban az immunrendszerét befolyásoló gyógyszeres kezelést, pl. mitoxantront vagy ciklofoszfamidot kapott, vagy jelenleg is ilyen kezelés alatt áll.

## Terhesség és szoptatás

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

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

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

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

## A TYSABRI nátriumot tartalmaz

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

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

A TYSABRI-t SM kezelésében jártas orvos adja be Önnek.

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

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



adagot kaptak és utána egy háromhónapos vagy még hosszabb szünet következett a kezelésben, a kezelés újratekintésekor nagyobb valószínűséggel észleltek allergiás reakciót.

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

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

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

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

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

- nem megmagyarázható láz
- súlyos hasmenés
- légszomj
- tartós szédülés
- fejfájás
- fogyás
- kedvetlenség

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

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

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

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

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

**Esetleges májkárosodásra utaló jelek:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Mellékhatások bejelentése**

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

### **Felbontatlan injekciós üveg:**

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

Nem fagyasztható!

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

**Hígított oldat:**

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

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

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

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

Egyéb összetevők:

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

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

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

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Biogen Idec Limited  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Egyesült Királyság

**Gyártó**

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

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

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

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

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

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

**Danmark**  
Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: +45 77 41 57 88

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Norge**  
Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 00 52 50

**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**  
MEDISON PHARMA SRL  
Tel: +40 31 7104035

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

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

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

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

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

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

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

### **Egyéb információforrások**

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

---

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

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