

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Színtelen vagy világossárga, enyhén opálos vagy opálos oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

vagy

- Olyan betegeknél, akiknél a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex gyorsan súlyosbodik, azaz 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt, és 1 vagy több 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 kezelés indítását és folyamatos felügyeletét neurológiai kórállapotok diagnózisában és kezelésében gyakorlott szakorvos végezheti olyan centrumokban, ahol szükség esetén MR-vizsgálat végezhető. Az otthon végzett kezelés nem javasolt. A készítmény alkalmazását egészségügyi szakembernek kell végeznie, és a betegeknél monitorozni kell a progresszív multifokális leucoencephalopathia (PML) korai jeleit és tüneteit.

Az ezzel a készítménnyel kezelt betegek számára biztosítani kell a betegfigyelmeztető kártyát, 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) 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 MRI 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 részesülhetnek (pl. mitoxantron, ciklofoszfamid, azatioprim). Ezen gyógyszerek potenciálisan elhúzódozó immunszuppressziót okozhatnak, még az adagolásuk megszüntetése után is. Ezért a kezelés megkezdése előtt az orvosnak meg kell győződnie arról, hogy ezek a betegek nem immunhiányos állapotúak-e (lásd 4.4 pont).

Adagolás

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

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 kontrollós, 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 adag 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

Egészségügyi szakember által, szubkután injekció formájában történő alkalmazásra.

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 vagy a felkar hátsó része. Az injekció nem adható be olyan területre, ahol a bőr irritált, kipirosodott, vérálfutásos, fertőzött vagy sebes. Amikor a fecskendőt eltávolítja az injekció beadási helyéről, engedje el a dugattyút, miközben a tűt egyenes

vonásban 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).

Az injekció okozta reakciók, köztük a túlérzékenység jeleinek és tüneteinek felismerése érdekében a betegeket a szubkután injekció beadása közben és azt követően 1 órán át megfigyelés alatt kell tartani.

Az első 6 adag beadásakor az injekció okozta reakciók, köztük a túlérzékenység jeleinek és tüneteinek felismerése érdekében a betegeket az injekció beadása közben és azt követően 1 órán át megfigyelés alatt kell tartani. A továbbiakban, ha a beteg nem tapasztal injekció okozta reakciót, a beadást követő 1 órás megfigyelés az alkalmazás módjától függetlenül csökkenthető vagy elhagyható a klinikai megítélésnek megfelelően.

A Tysabri 150 mg előretöltött fecskendőbe töltött oldatos injekció kizárólag szubkután injekció formájában adható be, intravénás infúzió formájában nem alkalmazható.

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

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A gyógyszer alkalmazását összefüggésbe hozták a PML fokozott kockázatával, a JC-vírus által okozott opportunista fertőzéssel, amely halálos lehet, vagy súlyos rokkantságot eredményezhet. 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 adagjainak beadása között eltelt időtartam növelésével (adagolás átlagosan kb. 6 hetente) a PML kockázata feltehetően alacsonyabb az engedélyezett adagolási gyakorisághoz viszonyítva. Az adagok között eltelt időtartam növelése körültekintést igényel, mert a hosszabb időközönként történő adagolás hatásosságát nem igazolták és az erre vonatkozó előny/kockázat profil jelenleg nem ismert (lásd 5.1 pont). 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 gyógyszerert kapó, ismeretlen antiteststátuszú betegek esetében.

A JCV-ellenes antitestnegatív betegek esetében egy újabb JCV-fertőzés, a fluktuáló antiteststátusz vagy az álnegatív teszteredmények következtében a PML kockázata továbbra sem zárható ki. A JCV-ellenes antitestnegatív betegeket ajánlatos 6 havonta ismételt megvizsgálni. Az alacsony indexértékkel rendelkező, korábban immunszuppresszív terápiában nem részesült betegek ismételt vizsgálata 6 havonta ajánlott, amint elérték a két éves kezelési időpontot.

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

A kezelés megkezdéséhez friss (általában 3 hónapnál nem régebbi) MR-vizsgálati eredmény szükséges összehasonlítás céljából, amelyet legalább évente meg kell ismételni.

A PML nagy kockázatának kitett betegek esetén gyakrabban (pl. 3–6 havonta) ismételt MR-vizsgálatokra van szükség, rövidített protokoll alkalmazásával. Ide tartoznak:

- azok a betegek, akik a PML mindhárom kockázati tényezőjével rendelkeznek (azaz JCV-ellenes antitestpozitívak és több mint 2 éve kapják a készítményt és korábban immunszuppresszív terápiában részesültek),

vagy

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

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

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

A natalizumab-kezelésben részesülő 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.

Az orvosnak értékelnie kell a beteget, hogy eldöntse, a tünetek valamilyen neurológiai diszfunkcióra utalnak-e, és ha így van, akkor azok jellegzetes SM-tünetek, vagy esetleg PML-re vagy JCV GCN-re utalnak. Ha bármilyen kétség merülne fel, meg kell fontolni további vizsgálatok elvégzését, így a lehetőleg kontrasztanyaggal végzett MR-vizsgálatot (összehasonlítva a kezelés előtti, kiindulási 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 betegek felvilágosítására). Amint az orvos kizárta a PML és/vagy a JCV GCN lehetőségét (szükség esetén a klinikai, képalkotó és/vagy laboratóriumi vizsgálatok megismétlésével, ha a klinikai gyanú fennmarad), folytatni lehet az adagolást.

Az orvosnak különösen figyelnie kell azokra a PML-re vagy JCV GCN-re utaló tünetekre, amelyeket a beteg esetleg nem vesz észre (pl. kognitív, pszichiátriai tünetek vagy cerebellaris szindróma). A betegeknak 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 betegeknak 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 használatával ezen kísérőbetegségek nélküli betegeknél megnő az egyéb opportunist fertőzések kockázata. 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 multiplex betegeknél súlyos, életveszélyes és olykor halálos kimenetelű esetekről számoltak be a készítmény forgalomba hozatala után (lásd 4.8 pont). Ha herpes eredetű encephalitis vagy meningitis alakul ki, meg kell szakítani a gyógyszer adását és megfelelő kezelést kell alkalmazni a herpes eredetű encephalitis vagy meningitis kezelésére.

Az akut retina necrosis (ARN) a retina ritka, fulmináns vírusfertőzése, amelyet a herpeszvírusok családjába tartozó vírusok (például varicella zoster) okoznak. A készítményt alkalmazó betegeknél ARN-t figyeltek meg, amely potenciálisan vakságot okozhat. A tüneteket, például csökkent látásélességet, a szem bevörösödését, illetve szemfájdalmat mutató betegeket ARN irányában történő retinavizsgálatra kell küldeni. Ezeknél a betegeknél az ARN klinikai diagnózisának felállítása után megfontolandó a kezelés leállítása.

A gyógyszert felíró orvosnak tisztában kell lennie azzal, hogy a kezelés alatt egyéb opportunist fertőzések is felléphetnek, és hogy a Tysabri-val 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 betegeikkel a natalizumab-kezelés előnyét és kockázatát és át kell nekik adniuk a betegfigyelmeztető kártyát. 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 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 (három 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.

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

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

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

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

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

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

A teriflunomid lassan eliminálódik a plazmából. Gyorsított eliminációs eljárás nélkül a teriflunomid clearance-e a plazmából néhány hónaptól 2 évig terjedő időt is igénybe vehet. Javasolt a teriflunomid alkalmazási előírásában meghatározott gyorsított eliminációs eljárás alkalmazása, vagy pedig a kimosási periódus nem lehet 3,5 hónapnál rövidebb. A betegek teriflunomidról erre a gyógyszerre való átállításkor 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 natalizumabellenes antitestek kialakulását jelezhetik. Ilyen esetekben vizsgálni kell az antitestek jelenlétét, és ha a legalább 6 hét múlva elvégzett ellenőrzővizsgálat is pozitív, a kezelést le kell állítani, mivel a perzisztáló antitestek összefüggésben vannak a gyógyszer hatékonyságának jelentős csökkenésével és a túlérzékenységi reakciók gyakoribb előfordulásával (lásd 4.8 pont).

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

Hepatikus események

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

Thrombocytopenia

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

A kezelés leállítása

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

Nátriumtartalom

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

Immunizálások

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

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A klinikai vizsgálatok, egy prospektív terhességi nyilvántartás, posztmarketing esetek, valamint a rendelkezésre álló irodalom adatai nem utalnak arra, hogy a 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 rendellenességekre nincs bizonyíték.

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

A forgalomba hozatalt követően thrombocytopenia eseteiről számoltak be olyan nők csecsemőinél, akik a terhesség során natalizumab-expozícióban részesültek. A terhességük során natalizumabnak kitett nők újszülöttjeinél javasolt a thrombocytaszám 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 adag 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 szervrendszer	A mellékhatások gyakorisága				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
<i>Fertőző betegségek és parazitaferőzők</i>	nasopharyngitis húgyúti fertőzés	herpes fertőzés	progresszív multifokális leukoencephalopathia	herpes ophthalmicus	meningo-encephalitis herpetica JCV szemcsesejtes neuropathia nekrotizáló herpeszes retinopathia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		túlérzékenység	anaphylaxiás reakció az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma		
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		anaemia	thrombocytopenia immun-thrombocytopeniás purpura (ITP) eosinophilia	haemoliticus anaemia magvas vörösvérsejtek	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>				hyperbilirubinaemia	májsérülés
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		emelkedett májenzim szint gyógyszer-specifikus antitest jelenléte			
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>	infúzióval összefüggő reakció				
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		nehézlégzés			
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	hányinger	hányás			
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	fáradtság	láz hidegrázás az infúzió beadási helyén fellépő reakciók	arcödéma		

MedDRA szervrendszer	A mellékhatások gyakorisága				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
		az injekció beadási helyén fellépő reakciók			
<i>A bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		viszketés bőrkiütés csalánkiütés		angioödéma	
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		kipirulás			
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	szédülés fejfájás				
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	ízületi fájdalom				

Egyes 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 egygyel 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 natalizumabellenes antitesteket. Perzisztáló natalizumabellenes 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 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). 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 natalizumabellenes 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 natalizumabellenes 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 vizsgálattal történhet. Mivel a hatásosság csökkenhet, illetve a túlérzékenység vagy az infúzióra adott reakciók incidenciája növekedhet a perzisztáló antitesteket termelő betegeknél, a perzisztáló antitesteket termelő betegeknél a kezelést le kell állítani.

Fertőzések, beleértve a PML-t és az 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 (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 opportunista 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 multiplexes 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 rokkantságot 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 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 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 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 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 alábbi elérhetőségek valamelyikén keresztül:

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.ogyei.gov.hu.

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, 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 gyulladásos reakciók szupressziója 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 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 kaszkád 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 frissített populációs farmakokinetikai/farmakodinámiás modellben megállapított PK/ $\alpha 4\beta 1$ -integrinkötési összefüggések alapján, a natalizumab becsült EC50 értéke $\alpha 4\beta 1$ -integrin kötés esetében 2,5 mg/l. A 4 hetente adott 300 mg natalizumab adag szubkután és intravénás alkalmazása között nem volt különbség az $\alpha 4\beta 1$ -integrin kötés tekintetében.

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 (MRI) 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: Fő jellemzők és eredmények		
Tervezet	Monoterápia; randomizált, kettős vak, placebokontrollos párhuzamos csoportú, 120 hetes vizsgálat	
Vizsgálati személyek	RRSM (McDonald kritérium)	
Kezelés	Placebo / Natalizumab 300 mg iv. minden 4. héten	
Egyéves végpont	Relapszusok gyakorisága	
Kétéves végpont	EDSS mutatószám emelkedése	
Másodlagos végpontok	Relapszusok gyakoriságából eredő változók / MRI változók	
Vizsgálati személyek	Placebo	Natalizumab
Randomizálva	315	627
1 évet teljesítők	296	609
2 évet teljesítők	285	589
Életkor években, medián (szélső értékek)	37 (19-50)	36 (18-50)
SM előzmény években, medián (szélső értékek)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
A diagnózis óta eltelt idő években, medián (szélső értékek)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapszusok az előző 12 hónapban, medián (szélső értékek)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS kiindulási érték, medián (szélső értékek)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
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 CI _{95%} 0,26; 0,41	
Két év	Gyakoriság aránya: 0,32 CI _{95%} 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, CI _{95%} 0,43; 0,73, p < 0,001	
Súlyosbodó esetek aránya ¹ (24 hetes megerősítés)	23%	11%
	Relatív hazard: 0,46, CI _{95%} 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)
Gadoliniumdúsulással járó léziók átlagos száma	1,2	0,1 (p < 0,001)

2. táblázat: AFFIRM vizsgálat: Fő jellemzők és eredmények

¹ 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 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)

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

Gyermekek és serdülők

A forgalomba hozatalt követően 621, natalizumabbal kezelt SM-es gyermek és serdülő (medián életkor 17 év, tartomány: 7–18 év, 91% ≥ 14 év) adatainak felhasználásával egy meta-analízist végeztek. Az elemzésen belül a betegek azon korlátozott alcsoportjánál, akiknek a kezelés előtti adatai rendelkezésre álltak (621-ből 158 beteg), az ARR kezelés előtti 1,466-es értékről (95%-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 regiszter), a PML kockázatát az engedélyezett adagolási gyakorisággal kezelt és az utolsó 18 hónapos expozíció alapján meghatározott, hosszabb időközönként történő adagolás (extended interval dosing – EID; adagolás átlagosan kb. 6 hetente) alkalmazásával kezelt betegek között hasonlították össze. Az EID-vel kezelt betegek többségét (85%) legalább 1 évig az engedélyezett adagolási gyakorisággal kezelték az EID-re történő átállítás előtt. Az időközi elemzésben az EID-vel kezelt betegek esetén a PML kockázata alacsonyabb volt (relatív házárda = 0,06 [95%-os CI: 0,01–0,22]). A gyógyszer hatásosságát EID adagolás 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/farmakodinámiai statisztikai modellezés és szimuláció arra utal, hogy az SM-betegségaktivitás kockázata a hosszabb időközönként történő adagolásra átállított betegek közül magasabb lehet azoknál, akiknek a testtömege meghaladja a 80 kg-ot vagy 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 betegeknel)

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 multiplexes felnőtt betegeknel (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 RRSN-es betegeknel. A vizsgálat elsődleges végpontja a kombinált egyedi aktív (CUA, combined unique active) MRI-léziók összesített száma volt (az agyi MRI-n 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 tapasztaltnak (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 betegeknel)

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 RRSN-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 MRI-n 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 (RRSN vagy szekunder progresszív SM), az alkalmazás módjától vagy a kiinduláskor jelen lévő Gd+ lézióktól. Az RRSN-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 (RRSN vagy szekunder progresszív SM) (n = 76) betegeknel (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 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 82% volt, amelyet a frissített populációs farmakokinetikai analízissel becsültek meg. A 300 mg natalizumab szubkután beadását követően a plazma-csúskoncentráció (C_{max}) körülbelül 1 hét múlva alakult ki (t_{max} : 5,8 nap, tartomány: 2–7,9 nap).

Az RMSM-es résztvevők átlagos C_{max} -értéke 35,44 mikrogramm/ml volt (tartomány: 22,0–47,8 mikrogramm/ml), ami az iv. adagolást követően elért csúcserőterek 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 $\alpha 4\beta 1$ -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, natalizumabellenes antitestek jelenléte és gyógyszerforma – farmakokinetikára gyakorolt hatásait. Azt találták, hogy csak a testtömeg, a natalizumabellenes antitestek jelenléte és a II. fázisú vizsgálatokban használt gyógyszerforma befolyásolta a natalizumab viselkedését. A natalizumab clearance-e a testtömeggel nem arányosan, hanem annál kisebb mértékben nőtt, azaz a testtömeg $\pm 43\%$ -os változása a clearance mindössze -38% és 36% közötti változását eredményezte. A perzisztáló natalizumabellenes antitestek jelenléte a natalizumab clearance-ét megközelítőleg 2,54-szorosára emelte, a perzisztáló antitestpozitív betegeknél megfigyelt csökkent szérum 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 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 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 reprodukcióra gyakorolt hatásait öt, három tengerimalacokon és két *cynomolgus* majmokon végzett vizsgálatban értékelték. Ezek a vizsgálatok nem bizonyítottak teratogén vagy az utód növekedésére gyakorolt hatást. Egy tengerimalacokon végzett vizsgálatban kis mértékű csökkenést figyeltek meg az utódok túlélési arányában. Egy majmokon végzett vizsgálat során az abortuszok száma a 30 mg/ttkg natalizumab-kezelést kapó csoportnál megduplázódott a nekik megfelelő kontrollcsoportokhoz képest. Ez annak az eredménye volt, hogy az első kohorsz kezelt csoportjaiban magas volt az abortuszok incidenciája, azonban a második kohorsznál ezt nem figyelték meg. Egyetlen más vizsgálatban sem jegyezték fel az abortuszráta gyakorolt hatást. Egy vemhes *cynomolgus* majmokon végzett vizsgálat szerint a natalizumabbal kapcsolatos változások a magzatban a következők voltak: enyhe anaemia, csökkent vérlemezkeszám, a lép tömegének növekedése és csökkent máj- és thymus-tömeg. Ezek a változások összefüggésben voltak a megemelkedett splenicus extramedullaris haematopoesissal, thymus atrophíával 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* majmoknál 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

2 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 eredeti csomagolásban legfeljebb 24 órán át tárolhatók szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C). Az előretöltött fecskendőt tilos visszatenni a hűtőszekrénybe! Ne használjon külső hőforrást, pl. például forró vizet az előretöltött fecskendő felmelegítéséhez.

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(I)

EU/1/06/346/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2021. augusztus

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

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum 20 mg natalizumabot tartalmaz 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 segédanyag

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Színtelen, tiszta vagy enyhén opalizáló oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

- Olyan betegeknél, akiknél legalább egy teljes és megfelelően lefolytatott betegségmódosító kezelés (DMT) ellenére nagyon aktív a betegség (a kivételeket és a kimosási periódusokkal kapcsolatos információt lásd a 4.4 és 5.1 pontban)
- vagy
- Olyan betegeknél, akiknél a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex gyorsan súlyosbodik, azaz 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt, és 1 vagy több 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 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 betegfigyelmeztető kártyát, 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 MRI elérhetőségéről.

Egyes betegek immunszuppresszív kezelésben részesülhetnek (pl. 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 kontrollós, 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 nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A gyógyszer alkalmazását összefüggésbe hozták a PML fokozott kockázatával, a JC-vírus által okozott opportunista fertőzéssel, amely halálos lehet, vagy súlyos rokkantságot eredményezhet. 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 adagjainak beadása között eltelt időtartam növelésével (adagolás átlagosan kb. 6 hetente) a PML kockázata feltehetően alacsonyabb az engedélyezett adagolási gyakorisághoz viszonyítva. Az adagok között eltelt időtartam növelése körültekintést igényel, mert a hosszabb időközönként történő adagolás hatásosságát nem igazolták és az erre vonatkozó előny/kockázat profil jelenleg nem ismert (lásd 5.1 pont). További információért lásd az „Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek” című dokumentumot.

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

JCV-ellenes antitestek vizsgálata

A JCV-ellenes antitestek vizsgálata kiegészítő információt szolgáltat a kezelés kockázatának stratifikálásához. A szérumban megjelenő JCV-ellenes antitest vizsgálata ajánlott a terápia megkezdése előtt vagy a gyógyszerrel kapó, ismeretlen antiteststátuszú betegek esetében.

A JCV-ellenes antitestnegatív betegek esetében egy újabb JCV-fertőzés, a fluktuáló antiteststátusz vagy az álnegatív teszteredmények következtében a PML kockázata továbbra sem zárható ki.

A JCV-ellenes antitestnegatív betegeket ajánlatos 6 havonta ismételt megvizsgálni. Az alacsony indexértékkel rendelkező, korábban immunszuppresszív terápiában nem részesült betegek ismételt vizsgálata 6 havonta ajánlott, amint elérték a két éves kezelési időpontot.

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

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 MRI-vel

A kezelés megkezdéséhez friss (általában 3 hónapnál nem régebbi) MR-vizsgálati eredmény szükséges összehasonlítás céljából, amelyet legalább évente meg kell ismételni.

A PML nagy kockázatának kitett betegek esetén gyakrabban (pl. 3–6 havonta) ismételt MR-vizsgálatokra van szükség, rövidített protokoll alkalmazásával. Ide tartoznak:

- azok a betegek, akik a PML mindhárom kockázati tényezőjével rendelkeznek (azaz JCV-ellenes antitestpozitívak és több mint 2 éve kapják a készítményt és korábban immunszuppresszív terápiában részesültek),

vagy

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

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

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

A natalizumab-kezelésben részesülő 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.

Az orvosnak értékelnie kell a beteget, hogy eldöntse, a tünetek valamilyen neurológiai diszfunkcióra utalnak-e, és ha így van, akkor azok jellegzetes SM-tünetek, vagy esetleg PML-re vagy JCV GCN-re utalnak. Ha bármilyen kétség merülne fel, meg kell fontolni további vizsgálatok elvégzését, így a lehetőleg kontrasztanyaggal végzett MR-vizsgálatot (összehasonlítva a kezelés előtti, kiindulási 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 betegek felvilágosítására). Amint az orvos kizárta a PML és/vagy a JCV GCN lehetőségét (szükség esetén a klinikai, képalkotó és/vagy laboratóriumi vizsgálatok megismétlésével, ha a klinikai gyanú fennmarad), folytatni lehet az adagolást.

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

PML-ről számoltak be a gyógyszer abbahagyása után olyan betegeknél, akiknél a kezelés leállításakor a vizsgálati eredmények 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 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 betegeknél 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 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 használatával ezen kísérőbetegségek nélküli betegeknél megnő az egyéb opportunist fertőzések kockázata. 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 multiplex betegeknél súlyos, életveszélyes és olykor halálos kimenetelű esetekről számoltak be a készítmény forgalomba hozatala után (lásd 4.8 pont).

Ha herpes eredetű encephalitis vagy meningitis alakul ki, meg kell szakítani a gyógyszer adását és megfelelő kezelést kell alkalmazni a herpes eredetű encephalitis vagy meningitis kezelésére.

Az akut retina necrosis (ARN) a retina ritka, fulmináns vírusfertőzése, amelyet a herpeszvírusok 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 betegeikkel a natalizumab-kezelés előnyét és kockázatát és át kell nekik adniuk a betegfigyelmeztető kártyát. 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 opportunist fertőzéseket is, és ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

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

Korábbi immunszuppresszív vagy immunmoduláns terápia

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

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

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

A betegeket béta-interferonról vagy glatiramer-acetról közvetlenül át lehet állítani natalizumabra, amennyiben nem állnak fenn az adott kezeléssel összefüggő rendellenességek, pl. 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 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 natalizumabellenes antitestek kialakulását jelezhetik. Ilyen esetekben vizsgálni kell az antitestek jelenlétét, és ha a legalább 6 hét múlva elvégzett ellenőrzővizsgálat is pozitív, a kezelést le kell állítani, mivel a perzisztáló antitestek összefüggésben vannak a gyógyszer hatékonyságának jelentős csökkenésével és a túlérzékenységi reakciók gyakoribb előfordulásával (lásd 4.8 pont).

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

Hepatikus események

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

Thrombocytopenia

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

A kezelés leállítása

Ha döntés születik a natalizumab-kezelés leállításáról, az orvosnak tisztában kell lennie azzal, hogy natalizumab a vérben marad, és farmakodinámiás hatásai lesznek (pl. emelkedett lymphocytaszám) az utolsó dózist követően kb. 12 hétig. Eközben más kezelés indítása egyidejű natalizumab-expozícióval jár. Az olyan gyógyszerekkel kapcsolatban, mint amilyen az interferon és a glatiramer-acetát, az ez idő alatti egyidejű expozíció a klinikai vizsgálatok alatt nem járt biztonságossági kockázattal. SM-es betegeknél nem áll rendelkezésre egyidejű 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.

Nátriumtartalom

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

Immunizálások

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

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A klinikai vizsgálatok, egy prospektív terhességi nyilvántartás, posztmarketing esetek, valamint a rendelkezésre álló irodalom adatai nem utalnak arra, hogy a 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 rendellenességgként osztályoztak. A rendellenességek aránya megegyezik más, SM betegeket is magában foglaló terhességi nyilvántartásokban jelentett rendellenességek arányával. A gyógyszerrel összefüggő jellegzetes születési rendellenességekre nincs bizonyíték.

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

A forgalomba hozatalt követően thrombocytopenia eseteiről számoltak be olyan nők csecsemőinél, akik a terhesség során natalizumab-expozícióban részesültek. A terhességük során natalizumabnak kitett nők újszülöttjeinél javasolt a thrombocytaszám 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 adag 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 jelentkezhethet (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 szervrendszer	A mellékhatások gyakorisága				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
<i>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</i>	nasopharyngitis húgyúti fertőzés	herpes fertőzés	progresszív multifokális leukoencephalopathia	herpes ophthalmicus	meningo-encephalitis herpetica JCV szemcsesejtes neuropathia nekrotizáló herpeszes retinopathia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		túlérzékenység	anaphylaxiás reakció az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma		
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		anaemia	thrombocytopenia immun-thrombocytopeniás purpura (ITP)	haemoliticus anaemia magvas vörösvérsejtek	

MedDRA szervrendszer	A mellékhatások gyakorisága				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
			eosinophilia		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				hyperbilirubinaemia	májsérülés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		emelkedett májenzimszint gyógyszer-specifikus antitest jelenléte			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	infúzióval összefüggő reakció				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		nehézlégzés			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger	hányás			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság	láz hidegrázás az infúzió beadási helyén fellépő reakciók az injekció beadási helyén fellépő reakciók	arcödéma		
A bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei		viszketés bőrkiütés csalánkiütés		angioödéma	
Érbetegségek és tünetek		kipirulás			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés fejfájás				
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	ízületi fájdalom				

Egyes 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, hányinger, urticaria és 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 egyel 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 natalizumabellenes antitesteket. Perzisztáló natalizumabellenes 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 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 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 multiplexes 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 vaktséghez vezettek. A beszámolók szerint ezekben az esetekben a kezelés antivirális terápiából és néhány esetben műtéti beavatkozásból állt (lásd 4.4 pont).

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

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, kontrolllos klinikai vizsgálatok során a natalizumab-kezelés a keringő lymphocyták, monocyták, eosinophilek, basophilek, és magvas vörösvérsejtek számának emelkedését okozta. A neutrophilek emelkedését nem tapasztalták. A kiindulási értéktől számítva a lymphocyták, monocyták, eosinophilek és basophilek számának növekedése 35%-tól 140%-ig szóródott az egyes sejttípusokon belül, de az átlagos sejtszám a normális határokon belül maradt iv. beadás esetén. A 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 dózisát követő 16 héten belül visszaállt a kezelés előtti értékre, és ezen változások nem jártak klinikai tünetekkel. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak klinikai tünetekkel nem járó eosinophiliáról is (1500/mm³ 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 szignál 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 alábbi elérhetőségek valamelyikén keresztül:

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.ogyei.gov.hu.

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, 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 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 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 adhézios 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 (MRI) 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: Fő jellemzők és eredmények		
Tervezet	Monoterápia; randomizált, kettős vak, placebokontrollos párhuzamos csoportú, 120 hetes vizsgálat	
Vizsgálati személyek	RRSM (McDonald kritérium)	
Kezelés	Placebo / Natalizumab 300 mg iv. minden 4. héten	
Egyéves végpont	Relapszusok gyakorisága	
Kétéves végpont	EDSS mutatószám emelkedése	
Másodlagos végpontok	Relapszusok gyakoriságából eredő változók / MRI változók	
Vizsgálati személyek	Placebo	Natalizumab
Randomizálva	315	627
1 évet teljesítők	296	609
2 évet teljesítők	285	589
Életkor években, medián (szélső értékek)	37 (19-50)	36 (18-50)
SM előzmény években, medián (szélső értékek)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
A diagnózis óta eltelt idő években, medián (szélső értékek)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapszusok az előző 12 hónapban, medián (szélső értékek)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS kiindulási érték, medián (szélső értékek)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
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 CI _{95%} 0,26; 0,41	
Két év	Gyakoriság aránya: 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Relapszusmentes		
Egy év elteltével	53%	76%
Két év elteltével	41%	67%
Funkcióvesztés		

2. táblázat: AFFIRM vizsgálat: Fő jellemzők és eredmények		
Súlyosbodó esetek aránya ¹ (12 hetes megerősítés; elsődleges kimenetel)	29%	17%
Relatív hazard: 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p < 0,001		
Súlyosbodó esetek aránya ¹ (24 hetes megerősítés)	23%	11%
Relatív hazard: 0,46, CI _{95%} 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)
Gadoliniumdúsulással járó léziók átlagos száma	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ A funkcióvesztés progressziójának definíciója: legalább 1,0 pont növekedés az EDSS mutatószámában, 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)

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

Gyermekek és serdülők

A forgalomba hozatalt követően 621, natalizumabbal kezelt SM-es gyermek és serdülő (medián életkor 17 év, tartomány: 7–18 év, 91% ≥ 14 év) adatainak felhasználásával egy meta-analízist végeztek. Az elemzésen belül a betegek azon korlátozott alcsoportjánál, akiknek a kezelés előtti adatai rendelkezésre álltak (621-ből 158 beteg), az ARR kezelés előtti 1,466-es értékről (95%-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 regiszter), a PML kockázatát az engedélyezett adagolási gyakorisággal kezelt és az utolsó 18 hónapos expozíció

alapján meghatározott, hosszabb időközönként történő adagolás (extended interval dosing – EID; adagolás átlagosan kb. 6 hetente) alkalmazásával kezelt betegek között hasonlították össze. Az EID-vel kezelt betegek többségét (85%) legalább 1 évig az engedélyezett adagolási gyakorisággal kezelték az EID-re történő átállítás előtt. Az időközi elemzésben az EID-vel kezelt betegek esetén a PML kockázata alacsonyabb volt (relatív hazard = 0,06 [95%-os CI: 0,01–0,22]). A gyógyszer hatásosságát EID adagolás 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/farmakodinámiai statisztikai modellezés és szimuláció arra utal, hogy az SM-betegségaktivitás kockázata a hosszabb időközönként történő adagolásra átállított betegek közül magasabb lehet azoknál, akiknek a testtömege meghaladja a 80 kg-ot vagy akik 7 hetente vagy még ritkábban kapják a kezelést. Ezen eredmények validálására még nem végeztek prospektív klinikai vizsgálatot.

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. Az egyensúlyi natalizumab-koncentráció átlagos minimuma az adagolás időtartama során 23 mikrogramm/ml és 29 mikrogramm/ml között mozgott. Az egyensúlyi állapot beállásáig szükséges időt 24 hétre becsülték. Frissített populációs farmakokinetikai analízist végeztek, amely 11 vizsgálatot és olyan sorozatos farmakokinetikai mintavétellel nyert adatokat foglalt magába, amelyeket egy 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.

Eloszlás

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, natalizumabellenes antitestek jelenléte és gyógyszerforma – farmakokinetikára gyakorolt hatásait. Azt találták, hogy csak a testtömeg, a natalizumabellenes antitestek jelenléte és a II. fázisú vizsgálatokban használt gyógyszerforma befolyásolta a natalizumab viselkedését. A natalizumab clearance-e a testtömeggel nem arányosan, hanem annál kisebb mértékben nőtt, azaz a testtömeg $\pm 43\%$ -os változása a clearance mindössze -38% és 36% közötti változását eredményezte. A perzisztáló natalizumabellenes antitestek jelenléte a natalizumab clearance-ét megközelítőleg 2,54-szorosára emelte, a perzisztáló antitestpozitív betegeknél megfigyelt csökkent szérum natalizumab-koncentrációval megegyezően.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A natalizumab farmakokinetikáját SM-es gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták.

Veseelégtelenség

A natalizumab farmakokinetikáját veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

A natalizumab farmakokinetikáját májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A natalizumab farmakológiai aktivitásával megegyezően a lymphocyták megváltozott mozgása a legtöbb *in vivo* vizsgálatban a fehérvérsejtszám emelkedésén és a megemelkedett léptőmegen 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 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 reprodukcióra gyakorolt hatásait öt, három tengerimalacokon és két *cynomolgus* majmokon végzett vizsgálatban értékelték. Ezek a vizsgálatok nem bizonyítottak teratogén vagy az utód növekedésére gyakorolt hatást. Egy tengerimalacokon végzett vizsgálatban kis mértékű csökkenést figyeltek meg az utódok túlélési arányában. Egy majmokon végzett vizsgálat során az abortuszok száma a 30 mg/ttkg natalizumab-kezelést kapó csoportnál megduplázódott a nekik megfelelő kontrollcsoportokhoz képest. Ez annak az eredménye volt, hogy az első kohorsz kezelt csoportjaiban magas volt az abortuszok incidenciája, azonban a második kohorsznál ezt nem figyelték meg. Egyetlen más vizsgálatban sem jegyezték fel az abortuszráta gyakorolt hatást. Egy vemhes *cynomolgus* majmokon végzett vizsgálat szerint a natalizumabbal kapcsolatos változások a magzatban a következők voltak: enyhe anaemia, csökkent vérlemezkesszám, 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 vérlemezkesszám 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* majmoknál 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 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítás után azonnali felhasználás javasolt. Ha nem használják fel azonnal, a hígított oldatot 2 °C és 8 °C között kell tárolni, és a hígítás után 8 órán belül infúzióban be kell adni. A felbontás utáni tárolási idő betartása és a felhasználás előtti tárolási körülmények biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Nem fagyasztható!

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

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Csomagolási egység: egy injekciós üveg dobozonként.

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

Alkalmazási utasítás:

- 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 aseptikus technikát kell alkalmazni. Távolítsa el a lepattintható kupakot az injekciós üvegről. Szúrja be a fecskendő tűjét az injekciós üvegbe, a gumidugó közepén keresztül, és szívjon fel 15 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot.
- 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.
- A gyógyszert 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 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(I)

EU/1/06/346/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2021. augusztus

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