

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tysabri 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg natalizumabu.

Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) roztwór do infuzji zawiera około 2,6 mg/ml natalizumabu.

Natalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem przeciwko integrynie $\alpha 4$ wytwarzanym w mysich liniach komórkowych metodą rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 2,3 mmola (czyli 52 mg) sodu (więcej informacji, patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tysabri jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. *disease modifying therapy*, DMT) (informacje dotyczące odstępstw od tej zasady oraz przerw w leczeniu, mających na celu eliminację leku z organizmu, patrz punkty 4.4 i 5.1)
- lub
- Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.

Pacjenci leczeni tym produktem leczniczym muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem tym produktem leczniczym (patrz również:

ulotka dla pacjenta). Po 2 latach leczenia pacjentów należy ponownie poinformować o zagrożeniach, szczególnie o zwiększonym ryzyku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), oraz poinstruować pacjentów i ich opiekunów o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych PML.

Należy zapewnić środki do leczenia reakcji nadwrażliwości i dostęp do badania MRI.

Niektórzy pacjenci mogli otrzymywać w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze (np. mitoksantron, cyklofosfamid, azatioprynę). Te produkty lecznicze mogą wywoływać przedłużony stan immunosupresji nawet po zaprzestaniu ich podawania. Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia, lekarz musi potwierdzić brak upośledzenia odporności u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Produkt Tysabri 300 mg jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie.

Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności natalizumabu po 2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjentów należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem tego produktu leczniczego i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV) (patrz punkt 4.4).

Ponowne podanie

Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu; dla zachowania bezpieczeństwa (patrz punkt 4.4).

Populacje specjalne

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzający czynność nerek lub wątroby.

Mechanizm eliminacji i wyniki populacyjnych badań farmakokinetyki sugerują, że zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie byłaby konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podania dożylnego.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem (patrz punkt 6.6).

Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) roztwór należy podawać przez około 1 godzinę. Należy obserwować pacjentów w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po zakończeniu wlewu.

Produktu Tysabri 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.

Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Stosowanie tego produktu leczniczego wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na zwiększone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN), którą zgłaszano u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy).

Następujące czynniki ryzyka są związane ze zwiększonym ryzykiem PML:

- Obecność przeciwciał anti-JCV.
- Czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem tym produktem leczniczym.
- Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym.

Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają zwiększone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV **oraz** leczenie tym produktem leczniczym ponad 2 lata **oraz** wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco większe.

U pacjentów leczonych natalizumabem z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.

U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV wydłużenie odstępu między dawkami produktu Tysabri (średni odstęp między dawkami około 6 tygodni) koreluje z mniejszym ryzykiem PML w porównaniu z dawkowaniem zatwierdzonym. W przypadku stosowania schematu dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami należy zachować ostrożność, ponieważ skuteczność stosowania takiego schematu dawkowania nie została określona oraz powiązany z nim stosunek korzyści do ryzyka jest obecnie nieznany (patrz punkt 5.1). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, patrz materiały edukacyjne: Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwierdzeniem rozsiały leczonego produktem Tysabri. (Informacje dla lekarza).

Pacjenci, u których ryzyko tego leczenia ocenia się jako duże, mogą je kontynuować tylko wtedy, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem. Oszacowanie ryzyka PML w różnych grupach pacjentów przedstawiono w dokumencie: Informacje dla lekarza.

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże w oszacowaniu ryzyka leczenia tym produktem leczniczym. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylnie podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat badań na obecność przeciwciał, patrz dokument: Informacje dla lekarza.

Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym wymagany jest wynik ostatnio wykonanego (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badania MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia PML, należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV **oraz** stosujący leczenie tym produktem leczniczym od ponad 2 lat **oraz** wcześniej stosujący leki immunosupresyjne),
- lub
- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni tym produktem leczniczym od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.

Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest małe przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco zwiększa się dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym przez dłużej niż 2 lata (więcej informacji patrz: Informacje dla lekarza).

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania natalizumabu, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującymi przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na to leczenie, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na natalizumab).

PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego produkt Tysabri, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatkiego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dalsze rekomendacje dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem znaleźć można w dokumencie: Informacje dla lekarza.

W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.

Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla lekarza (patrz: Wskazówki edukacyjne). Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie.

Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących PML. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.

Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie natalizumabu trzeba przerwać na stałe.

Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu.

Na podstawie retrospektywnej analizy danych od pacjentów leczonych natalizumabem uzyskanych od czasu jego dopuszczenia do obrotu, nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka 2-letniego przeżycia po rozpoznaniu PML między pacjentami, u których zastosowano i u których nie zastosowano PLEX. Więcej informacji na temat leczenia PML zawiera dokument: Informacje dla lekarza.

PML i IRIS (zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych tym produktem leczniczym po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszące zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML (więcej informacji, patrz dokument: Informacje dla lekarza).

Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania tego produktu leczniczego występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano ten produkt leczniczy w monoterapii (patrz punkt 4.8).

To leczenie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących to leczenie (patrz punkt 4.8) odnotowano takie ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki. Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Ostra martwica siatkówki (ang. *acute retinal necrosis*, ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywoływane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych natalizumabem. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie tego produktu leczniczego do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia.

Jeśli u pacjenta otrzymującego ten produkt leczniczy rozwinie się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać ten produkt leczniczy muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza.

Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem natalizumabem i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni tym produktem leczniczym.

Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerywanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia (patrz punkt: nadwrażliwość).

Nadwrażliwość

Podawanie tego produktu leczniczego wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych (patrz punkt 4.8). Reakcje te występowały zwykle w trakcie infuzji lub do 1 godziny po jej zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu leczeniu po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdej infuzji.

Należy obserwować pacjentów w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po jej zakończeniu (patrz punkt 4.8). Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości.

Należy przerwać podawanie tego produktu i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości.

Leczenie natalizumabem musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z tym produktem leczniczym może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniach klinicznych fazy III nad stwardnieniem rozsianym leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Krótkie cykle kortykosteroidów można stosować w połączeniu z tym produktem leczniczym.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML.

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na ten produkt leczniczy, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na ten produkt leczniczy, patrz: Przesiewowe badania MRI w kierunku PML).

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności (patrz punkt 4.3).

Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na ten produkt leczniczy należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia ustąpiło (np. cytopenia).

Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru na podawanie natalizumabu, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenia ani limfopenia.

W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego teriflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teriflunomidu na ten produkt leczniczy.

Alemtuzumab wykazuje rozległe i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ rzeczywisty czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba że korzyści wynikające z leczenia dla indywidualnego pacjenta jednoznacznie przewyższają ryzyko.

Immunogenność

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane z infuzją produktu mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności tego produktu leczniczego i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu tego produktu leczniczego, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia natalizumabem (patrz punkt 5.1).

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontaniczne ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy leczenie zostało wznowione. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, podczas leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod względem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczka lub wymioty. W przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.

Małopłytkowość

Podczas stosowania natalizumabu zgłaszano przypadki małopłytkowości, w tym immunologiczną plamicę małopłytkową (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP). Opóźnienie w rozpoznaniu i leczeniu małopłytkowości może mieć poważne i zagrażające życiu następstwa. Pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek objawy

nietypowego lub długotrwałego krwawienia, wybroczyny lub samoistne siniaczenie. W razie stwierdzenia małopłytkowości należy rozważyć przerwanie leczenia produktem TYSABRI.

Przerywanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.

Zawartość sodu

Przed rozcieńczeniem, ten produkt leczniczy zawiera 52 mg sodu na fiolkę produktu leczniczego, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Natalizumab jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (patrz punkt 4.3).

Szczepienia

W randomizowanym otwartym badaniu 60 pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymywali ten produkt leczniczy przez 6 miesięcy, nie było znaczącej różnicy w porównaniu do nielezionej grupy kontrolnej w zakresie odpowiedzi humoralnej na antygen przypominający (szczepionka tężcowa) i obserwowano jedynie nieznacznie wolniejszą i zmniejszoną odpowiedź humoralną na neoantygen (*keyhole limpet haemocyanin*). Nie badano żywych szczepionek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli kobieta leczona tym produktem leczniczym zajdzie w ciążę, należy rozważyć przerwanie leczenia. Ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży powinna uwzględniać stan kliniczny pacjentki oraz możliwy nawrót aktywności choroby po odstawieniu tego produktu leczniczego.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane pochodzące z badań klinicznych, prospektywnego rejestru ciąż, przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dostępnego piśmiennictwa nie wskazują, aby ekspozycja na natalizumab miała wpływ na wynik ciąży.

Zamknięty prospektywny rejestr ciąż dotyczący produktu Tysabri obejmował 355 przypadków ciąż z dostępnym wynikiem ciąży. Liczba żywych urodzeń wynosiła 316, z czego w 29 przypadkach zgłoszono zaburzenia rozwojowe. Szesnaście z tych 29 przypadków uznano za ciężkie zaburzenia rozwojowe. Częstość występowania zaburzeń odpowiada częstości występowania zgłaszanej w innych

rejestrach ciąż u kobiet z SM. Nie ma dowodów wskazujących na konkretny wzorzec zaburzeń rozwojowych związanych z tym produktem leczniczym.

Przypadki przedstawione w opublikowanej literaturze obejmowały przejściową, łagodną do umiarkowanej małopłytkowość i niedokrwistość u niemowląt matek narażonych na działanie natalizumabu w trzecim trymestrze ciąży. Zaleca się zatem monitorowanie noworodków matek narażonych na działanie tego produktu leczniczego w trzecim trymestrze ciąży pod kątem możliwych nieprawidłowości hematologicznych.

Karmienie piersią

Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznan. Podczas leczenia natalizumabem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców. Przy stosowaniu zalecanej maksymalnej dawki leku mało prawdopodobne jest, aby natalizumab wpływał na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tysabri wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu tego produktu leczniczego mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%).

W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym we wlewie dożylnym i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem natalizumabu, były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych. Działania wymieniono pod następującymi nagłówkami w ramach systemu klasyfikacji układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zakażenie dróg moczowych	Zakażenie herpeswirusem	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	Półpasiec oczny	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez herpeswirusy Neuronopatia komórek ziarnistych wywołana JCV Martwicza herpetyczna retinopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Niedokrwistość	Eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna Jądrzaste krwinki czerwone	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Hiperbilirubinemia	Uszkodzenie wątroby
<i>Badania diagnostyczne</i>		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Obecność przeciwciał swoistych dla leku			
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	Reakcja związana z infuzją				
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności	Wymioty			
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania infuzji Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęk twarzy		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Świąd Wysypka Pokrzywka		Obrzęk naczynioruchowy	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Uderzenia gorąca			

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów				

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reaction, IRR)

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zdarzenie związane z infuzją zdefiniowano jako działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji lub w ciągu 1 godziny po jej zakończeniu. Zdarzenia te występowały u 23,1% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (placebo: 18,7%). Zdarzenia występujące częściej w grupie leczonej natalizumabem w porównaniu do grupy placebo obejmowały zawroty głowy, nudności, pokrzywkę i dreszcze.

Reakcje nadwrażliwości

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% pacjentów. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w okresie 1 godziny po jej zakończeniu (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.

Immunogenność

U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca (patrz punkt 4.4).

Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami leczenie należy przerwać.

Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjento-rok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej *Cryptosporidium*. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. Większość

pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem w trakcie zakażenia i po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie to ustąpiło.

W badaniach klinicznych, zakażenia herpeswirusem (wirus *Varicella zoster*, wirus *Herpes simplex*) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących natalizumab po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki poważnych, groźnych dla życia, a niekiedy śmiertelnych zdarzeń spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Okres leczenia natalizumabem przed wystąpieniem choroby wynosił od kilku miesięcy do kilku lat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy zgłaszano rzadkie przypadki ARN. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS) herpeswirusami (np. zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanym przez herpeswirusy). Ciężkie przypadki ARN, dotyczące jednego lub obu oczu, u niektórych pacjentów spowodowały ślepotę. Leczenie, które zastosowano w tych przypadkach, obejmowało leczenie przeciwwirusowe oraz, niekiedy, leczenie operacyjne (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu (patrz punkt 4.4). Zgłaszano także przypadki JCV GCN po wprowadzeniu produktu Tysabri do obrotu. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia (patrz punkt 4.4).

Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

U pacjentów leczonych tym produktem leczniczym w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.

Nowotwory złośliwe

Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy pacjentami przyjmującymi natalizumab a grupą przyjmującą placebo. Jednakże wymagana jest obserwacja pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.3).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie natalizumabem wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofilów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofilów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie ilości komórek pozostały w zakresie prawidłowym, po podaniu dożylnym. Podczas leczenia dożylną postacią tego produktu leczniczego wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o $0,1 \times 10^6/l$). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów $> 1500/m^3$) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, zwiększona liczba eozynofiliów powracała do normy.

Małopłytkowość

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano (niezbyt często) małopłytkowość i immunologiczną plamicę małopłytkową (ITP).

Dzieci i młodzież

Występowanie ciężkich działań niepożądanych oceniono u 621 dzieci i młodzieży z SM, włączonych do metaanalizy (patrz również punkt 5.1). Opierając się na tych danych, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. W metaanalizie odnotowano jeden przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowych. Nie stwierdzono przypadków PML w metaanalizie, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki PML u dzieci i młodzieży leczonych natalizumabem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w dawkach większych niż 300 mg. Nie określono maksymalnej ilości natalizumabu, którą można bezpiecznie podać.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania natalizumabu. Leczenie obejmuje przerwanie stosowania produktu leczniczego i w razie potrzeby terapię wspomagającą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA23.

Działanie farmakodynamiczne

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilów. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.

Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsiałym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonna ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integrzyną $\alpha 4\beta 1$ i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiaższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonna i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiaższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablokowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym.

Skuteczność kliniczna

Badanie kliniczne AFFIRM

Skuteczność monoterapii była przedmiotem oceny w jednym dwuletnim, randomizowanym badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (badanie AFFIRM) obejmującym pacjentów z RRMS, u których wystąpił co najmniej 1 kliniczny nawrót w roku poprzedzającym włączenie do badania oraz którzy osiągnęli punktację 0 do 5 w Rozszerzonej Skali Niesprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) według Kurtzkiego. Mediana wieku wynosiła 37 lat, mediana trwania choroby – 5 lat. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy leczenia produktem Tysabri 300 mg (n = 627) lub placebo (n = 315) podawanych co 4 tygodnie do maksymalnie 30 infuzji. Oceny neurologiczne były wykonywane co 12 tygodni oraz w przypadku podejrzenia nawrotu. Każdego roku wykonywano badania MRI w poszukiwaniu zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) oraz zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych.

Cechy i wyniki badania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Schemat	Monoterapia; randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, w grupach równoległych przez 120 tygodni	
Uczestnicy	RRMS (kryteria McDonald)	
Leczenie	Placebo / Natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie	
Punkt końcowy po jednym roku	Częstość nawrotów	
Punkt końcowy po dwóch latach	Postęp choroby na skali EDSS	
Drugorzędowe punkty końcowe	Zmienne pochodne od częstości nawrotów / zmienne pochodne od MRI	
Uczestnicy	Placebo	Natalizumab
Zrandomizowani	315	627
Którzy ukończyli 1 rok badania	296	609
Którzy ukończyli 2 lata badania	285	589
Wiek w latach, mediana (zakres)	37 (19-50)	36 (18-50)
Historia stwardnienia rozsianego w latach, mediana (zakres)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Czas od rozpoznania w latach, mediana (zakres)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)

Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Nawroty w poprzednich 12 miesiącach: mediana (zakres)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Wartość wyjściowa na skali EDSS, mediana (zakres)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
WYNIKI		
Częstość nawrotów w stosunku rocznym		
Po jednym roku (główny punkt końcowy)	0,805	0,261
Po dwóch latach	0,733	0,235
Jeden rok	Wskaźnik częstości 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dwa lata	Wskaźnik częstości 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Odsetek pacjentów bez nawrotów		
Po jednym roku	53%	76%
Po dwóch latach	41%	67%
Niesprawność		
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 12 tygodniach; wynik pierwotny)	29%	17%
	Współczynnik ryzyka 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 24 tygodniach)	23%	11%
	Współczynnik ryzyka 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 lata)		
Mediana % zmiany objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Średnia liczba nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	11,0	1,9 (p<0,001)
Średnia liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T1-zależnych	4,6	1,1 (p<0,001)
Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progresja niesprawności została zdefiniowana jako wzrost o co najmniej 1,0 punkt na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS \geq 1,0 utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie lub wzrost o co najmniej 1,5 punktu na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS =0 utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie.		

W podgrupie pacjentów, u których istniało wskazanie do leczenia szybko nasilającej się RRMS (pacjenci z 2 lub więcej nawrotami oraz 1 lub większą liczbą zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd), uśredniona w stosunku rocznym częstość nawrotów wynosiła 0,282 w grupie leczonej natalizumabem (n= 148) i 1,455 w grupie placebo (n= 61) (p <0,001). Współczynnik ryzyka dla progresji niesprawności wynosił 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Wyniki te uzyskano z analizy *post hoc* i należy je interpretować ostrożnie. Nie są dostępne żadne informacje o nasileniu nawrotów przed włączeniem pacjentów do badania.

Badanie obserwacyjne produktu leczniczego Tysabri (ang. Tysabri Observational Program, TOP)

Analiza cząstkowa danych (do maja 2015 roku), pochodzących z trwającego wieloośrodkowego, jednoramiennego badania obserwacyjnego (Tysabri Observational Program, TOP) fazy IV, (n = 5770) wykazała trwałe, znaczące zmniejszenie uśrednionej w stosunku rocznym częstości nawrotów ($p < 0,0001$) u pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu-beta (n = 3255) lub octanu glatirameru (n = 1384) na produkt Tysabri. Średnia punktacja w skali EDSS pozostawała stabilna przez 5 lat. Zgodnie z obserwacjami dotyczącymi skuteczności u pacjentów zmieniających interferon-beta lub octan glatirameru na produkt Tysabri, u pacjentów, u których zmieniono leczenie z fingolimodu (n = 147) na ten produkt leczniczy, obserwowano znaczące zmniejszenie uśrednionej w stosunku rocznym częstości nawrotów (ang. *annualized relapse rate*, ARR), która pozostała stabilna przez 2 lata, oraz podobną średnią punktację w skali EDSS w okresie od rozpoczęcia do 2. roku leczenia. Interpretując te dane należy uwzględnić jednak ograniczoną wielkość grupy oraz krótszą ekspozycję na natalizumab w tej podgrupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Po wprowadzeniu produktu do obrotu przeprowadzono metaanalizę dotyczącą danych pochodzących od 621 pacjentów, dzieci i młodzieży z SM, otrzymujących natalizumab (średnia wieku 17 lat, przedział wiekowy od 7 do 18 lat, 91% w wieku ≥ 14 lat). W obrębie przeprowadzonej analizy u niewielkiej podgrupy pacjentów z dostępnymi danymi sprzed leczenia (158 z 621 pacjentów) wykazano zmniejszenie wskaźnika ARR z 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) przed leczeniem na 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Schemat z wydłużonym odstępem między dawkami

We wstępnie zdefiniowanej, retrospektywnej analizie pochodzących ze Stanów Zjednoczonych pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV leczonych produktem Tysabri podawanym dożylnie (rejestr TOUCH) porównywano ryzyko PML zidentyfikowane w ciągu ostatnich 18 miesięcy ekspozycji między pacjentami leczonymi wg zatwierdzonego schematu dawkowania a pacjentami leczonymi w schemacie z wydłużonym odstępem między dawkami (ang. *extended interval dosing*, EID, przy czym średnie odstępy między dawkami wynosiły około 6 tygodni). Większość (85%) pacjentów leczonych wg schematu EID otrzymywała zatwierdzone dawkowanie przez ≥ 1 rok przed zmianą dawkowania na schemat EID. W analizie okresowej wykazano klinicznie i statystycznie istotne mniejsze ryzyko PML u pacjentów leczonych w schemacie EID (współczynnik ryzyka = 0,06, współczynnik ryzyka = 0,01 do 0,22, 95% CI). Nie ustalono skuteczności podawania tego produktu leczniczego w schemacie dawkowania EID, zatem stosunek korzyści do ryzyka terapii w schemacie EID jest nieznanym (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono modelowanie skuteczności u pacjentów, którzy zmienili dawkowanie na schemat z większym odstępem między dawkami po upływie ≥ 1 roku stosowania zatwierdzonego schematu dawkowania tego produktu leczniczego podawanego dożylnie i u których w ciągu roku poprzedzającego tę zmianę nie wystąpił nawrót. Dostępne obecnie wyniki farmakokinetyczno-farmakodynamicznego modelowania statystycznego oraz symulacje wskazują, że ryzyko nawrotu aktywności SM u pacjentów, którzy przeszli na schemat dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami, może być większe, jeśli ich masa ciała wynosi >80 kg lub odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek wynosi ≥ 7 tygodni. Nie zakończono żadnych prospektywnych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić te hipotezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wielokrotnym podaniu dożylnym dawki 300 mg natalizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym średnie maksymalne obserwowane stężenie w surowicy wynosiło 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Średnie minimalne stężenia natalizumabu w stanie stacjonarnym w okresie dawkowania mieściły się w zakresie od 23 $\mu\text{g/ml}$ do 29 $\mu\text{g/ml}$. Przewidywany czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wyniósł 24 tygodnie. Przeprowadzono aktualizację populacyjnej analizy farmakokinetycznej uwzględniającej 11 badań, jak również dane z seryjnych, standardowo stosowanych oznaczeń farmakokinetycznych.

Objęła ona ponad 1286 pacjentów otrzymujących dawki od 1 do 6 mg/kg oraz stałe dawki 150/300 mg.

Dystrybucja

Mediana objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 5,58 l (5,25–5,92 l, 95% przedział ufności).

Eliminacja

Szacunkowa mediana klirensu liniowego w populacji wynosiła 6,21 ml/h (5,60–6,70 ml/h, 95% przedział ufności), a szacowana mediana okresu półtrwania wynosiła 26,8 dnia. Przedział 95 percentyla końcowego okresu półtrwania wynosił od 11,6 do 46,2 dnia.

W populacji 1286 pacjentów zbadano także wpływ na farmakokinetykę leku wybranych współzmiennych, w tym masy ciała, wieku, płci, obecności przeciwciał przeciwko natalizumabowi oraz postaci leku. Wykazano, że na dyspozycję leku wpływały jedynie masa ciała, obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi oraz postać leku zastosowana w badaniach fazy II. Klirens natalizumabu zwiększał się mniej niż proporcjonalnie do masy ciała - zmiana masy ciała o +/- 43% powodowała zmianę klirensu zaledwie od 38% do 36%. Obecność przetrwałych przeciwciał przeciwko natalizumabowi zwiększała klirens natalizumabu około 2,54-krotnie, co jest zgodne ze zmniejszonymi stężeniami natalizumabu w surowicy obserwowanymi u pacjentów z przetrwałym dodatnim oznaczeniem przeciwciał.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Zgodnie z aktywnością farmakologiczną natalizumabu obserwowano zmianę migracji limfocytów, ponieważ zwiększa się ilość krwinek białych; podobnie w większości badań *in vivo* obserwowano zwiększenie masy śledziony. Opisane zmiany były odwracalne i nie miały żadnych niepożądanych następstw toksykologicznych.

W badaniach wykonanych na myszach podawanie natalizumabu nie zwiększało wzrostu i przerzutów komórek czerniaka złośliwego i guzów w białaczce limfoblastycznej.

Nie obserwowano działania klastogennego i mutagennego natalizumabu w teście Ames ani w teście aberracji chromosomów ludzkich. Natalizumab nie wpływał *in vitro* na testy proliferacji komórek guza z dodatnią integryną $\alpha 4$ lub testy toksyczności komórkowej.

W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców.

Wpływ natalizumabu na płodność oceniano w 5 badaniach: 3 badaniach świnek morskich i 2 badaniach małp *Cynomolgus*. Badania te wykazały brak dowodów na działanie teratogenne oraz wpływ na wzrost potomstwa. W jednym badaniu świnek morskich stwierdzono zmniejszone przeżycie młodego. W badaniu prowadzonym u małp liczba poronień była dwukrotnie większa w grupie leczonej natalizumabem w dawce 30 mg/kg w porównaniu do odpowiednio dobranej grupy kontrolnej. Taka wysoka częstość poronień w leczonych grupach uzyskana w pierwszej kohorcie nie była obserwowana w drugiej kohorcie. W żadnym innym badaniu nie wykazano wpływu na częstość poronień. Badanie prowadzone u ciężarnych małp *Cynomolgus* wykazało zmiany płodu związane ze stosowaniem natalizumabu, obejmujące łagodną niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie masy śledziony oraz zmniejszenie masy wątroby i grasicy. Zmiany te były związane z zwiększoną pozaszpikową hematopoezą śledzionową, atrofią grasicy i zmniejszoną hematopoezą wątrobową. Ponadto liczba płytek krwi była zmniejszona u potomstwa matek leczonych natalizumabem do okresu porodu, jednak u tych młodych nie wykazano niedokrwistości. Wszystkie zmiany obserwowano po dawkach przekraczających dawki stosowane u ludzi. Zmiany ustępowały po wydaleniu natalizumabu z organizmu.

U małp *Cynomolgus* leczonych natalizumabem do czasu porodu wykryto niewielkie stężenia leku w mleku niektórych samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny
Sodu fosforan dwuzasadowy, siedmiowodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego Tysabri 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

4 lata

Roztwór rozcieńczony

Zaleca się zastosowanie leku niezwłocznie po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu. Jeśli lek nie został użyty bezpośrednio po przygotowaniu, rozcieńczony roztwór należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C i podać w infuzji w ciągu 8 godzin po rozcieńczeniu. Zapewnienie odpowiednich okresów i warunków przechowywania po sporządzeniu roztworu należy do obowiązków osoby podającej lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 ml koncentratu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma chlorobutyłowa) i kapsłem (aluminiowy) oraz zrywaną nakrywką.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sposób użycia:

- Przed rozcieńczeniem i podaniem obejrzyć fiolkę, czy płyn nie zawiera cząstek stałych. Nie wolno używać fiołki, jeśli widoczne są cząstki stałe i (lub) płyn w fiolce nie jest bezbarwny, przezroczysty lub lekko opalizujący.
- Podczas przygotowywania roztworu do infuzji dożyłnej (iv.) należy używać aseptycznej techniki. Zdjąć zrywaną nakrywkę z fiołki. Wsunąć igłę strzykawki do fiołki przez środkową część gumowego korka i pobrać 15 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
- Dodać 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml). Delikatnie odwrócić pojemnik z roztworem w celu całkowitego wymieszania zawartości. Nie wstrząsać.
- Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi lub rozcieńczalnikami.
- Przed podaniem skontrolować wzrokowo rozcieńczony produkt leczniczy w kierunku obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Nie używać, jeśli wystąpiła zmiana zabarwienia lub obecne są cząstki stałe.
- Rozcieńczony produkt leczniczy należy użyć tak szybko, jak to możliwe, i w ciągu 8 godzin od rozcieńczenia. Jeśli rozcieńczony produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C (nie zamrażać), odczekać do ogrzania roztworu do temperatury pokojowej przed infuzją.
- Rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożyłnej przez 1 godzinę z szybkością około 2 ml/min.
- Po zakończeniu infuzji przepłukać linię dożylną 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.
- Każda fiołka jest przeznaczona do jednorazowego użycia.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/346/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 150 mg natalizumabu.

Natalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem przeciwko integrynie $\alpha 4$ wytwarzanym w mysich liniach komórkowych metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór bezbarwny do lekko żółtego, lekko opalizujący do opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tysabri jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. *disease modifying therapy*, DMT) (informacje dotyczące odstępstw od tej zasady oraz przerw w leczeniu, mających na celu eliminację leku z organizmu, patrz punkty 4.4 i 5.1)

lub

- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Leczenie w warunkach domowych nie jest zalecane. Leczenie będzie podawane przez fachowy personel medyczny, a pacjentów należy monitorować pod kątem wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

Pacjenci leczeni tym produktem leczniczym muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem tym produktem leczniczym (patrz również: ulotka dla pacjenta). Po 2 latach leczenia pacjentów należy ponownie poinformować o zagrożeniach, szczególnie o zwiększonym ryzyku PML, oraz poinstruować pacjentów i ich opiekunów o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych PML.

Należy zapewnić środki do leczenia reakcji nadwrażliwości i dostęp do badania MRI. Dane dotyczące postaci leku podawanej podskórnie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej produktu Tysabri, są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Niektórzy pacjenci mogli otrzymywać w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze (np. mitoksantron, cyklofosfamid, azatioprynę). Te produkty lecznicze mogą wywoływać przedłużony stan immunosupresji nawet po zaprzestaniu ich podawania. Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia, lekarz musi potwierdzić brak upośledzenia odporności u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie. Ponieważ każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg natalizumabu, pacjentowi należy podać dwie ampułko-strzykawki.

Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności natalizumabu (w infuzji dożyłnej) po 2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjentów należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem produktu leczniczego i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV) (patrz punkt 4.4).

Ponowne podanie

Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu (dla zachowania bezpieczeństwa, patrz punkt 4.4).

Każda zmiana drogi podania produktu leczniczego powinna być dokonywana po 4 tygodniach od podania poprzedniej dawki.

Populacje specjalne

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzający czynność nerek lub wątroby.

Mechanizm eliminacji i wyniki populacyjnych badań farmakokinetyki sugerują, że zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie byłaby konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

Wstrzyknięcie podskórne podawane przez fachowy personel medyczny.

Należy podać dwie ampułko-strzykawki we wstrzyknięciu (łączna dawka 300 mg), jedną po drugiej bez większego odstępu czasu między wstrzyknięciami. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 30 minut po pierwszym.

Wstrzyknięcia podskórne należy wykonywać w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Nie wstrzykiwać leku w miejsce, gdzie skóra jest podrażniona, bolesna, zaczerwieniona lub występuje siniak, zakażenie czy blizna. Podczas wyjmowania ampułko-strzykawki z miejsca wstrzyknięcia należy puścić tłok i wyciągnąć igłę prosto ze skóry. Puszczanie tłoka umożliwi osłonięcie igły osłoną zabezpieczającą igłę. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać w odległości większej niż 3 cm od miejsca wykonania pierwszego wstrzyknięcia (patrz instrukcje podawania na końcu ulotki dołączonej do opakowania).

Pacjentów należy obserwować podczas wstrzyknięć podskórnych oraz przez 1 godzinę po ich wykonaniu pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych ze wstrzyknięciem, w tym nadwrażliwości.

W przypadku pierwszych 6 dawek pacjentów należy obserwować podczas wstrzyknięcia oraz przez 1 godzinę po ich wykonaniu pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych ze wstrzyknięciem, w tym nadwrażliwości. Następnie, niezależnie od drogi podania, 1-godzinną obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem.

Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzyknięć w ampułko-strzykawce, nie jest przeznaczony do podawania we wlewie dożylnym i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.

Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Stosowanie tego produktu leczniczego wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na zwiększone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN), którą zgłaszano u

pacjentów leczonych tym produktem leczniczym. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy).

Następujące czynniki ryzyka są związane ze zwiększonym ryzykiem PML:

- Obecność przeciwciał anti-JCV.
- Czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem tym produktem leczniczym.
- Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym.

Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają zwiększone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV **oraz** leczenie tym produktem leczniczym ponad 2 lata **oraz** wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco większe.

U pacjentów leczonych natalizumabem z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.

U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV wydłużenie odstępu między dawkami natalizumabu (średni odstęp między dawkami około 6 tygodni) koreluje z mniejszym ryzykiem PML w porównaniu z dawkowaniem zatwierdzonym. W przypadku stosowania schematu dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami należy zachować ostrożność, ponieważ skuteczność stosowania takiego schematu dawkowania nie została określona oraz powiązany z nim stosunek korzyści do ryzyka jest obecnie nieznany (patrz punkt 5.1). Zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML jest oparte na danych odnoszących się do podania drogą dożylną. Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności takiego schematu z wydłużonym odstępem między dawkami dla podania drogą podskórną. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na ten temat, patrz: Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tysabri (Informacje dla lekarza).

Pacjenci, u których ryzyko tego leczenia ocenia się jako duże, mogą je kontynuować tylko wtedy, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem. Oszacowanie ryzyka PML w różnych grupach pacjentów przedstawiono w dokumencie: Informacje dla lekarza.

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże w oszacowaniu ryzyka leczenia tym produktem leczniczym. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylnie podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat badań na obecność przeciwciał, patrz: Informacje dla lekarza.

Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym wymagane jest niedawno wykonane (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV **oraz** stosujący leczenie tym produktem leczniczym od ponad 2 lat **oraz** wcześniej stosujący leki immunosupresyjne),

lub

- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni tym produktem leczniczym od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.

Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym przez dłużej niż 2 lata (więcej informacji, patrz: Informacje dla lekarza).

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującymi przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na to leczenie, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ten produkt leczniczy).

PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego natalizumab, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dalsze rekomendacje dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem znaleźć można w dokumencie: Informacje dla lekarza.

W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.

Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla lekarza (patrz: Wskazówki edukacyjne). Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie.

Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących na PML. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.

Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie tego produktu leczniczego trzeba przerwać na stałe.

Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu zdrowia.

Na podstawie retrospektywnej analizy danych od pacjentów leczonych natalizumabem uzyskanych od czasu jego dopuszczenia do obrotu, nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka 2-letniego przeżycia po rozpoznaniu PML między pacjentami, u których zastosowano i u których nie zastosowano PLEX. Więcej informacji na temat leczenia PML zawiera dokument: Informacje dla lekarza.

PML i IRIS (zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych tym produktem leczniczym po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML (więcej informacji, patrz: Informacje dla lekarza).

Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania tego produktu leczniczego występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano ten produkt leczniczy w monoterapii (patrz punkt 4.8).

To leczenie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących to leczenie (patrz punkt 4.8) odnotowano takie ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki. Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Ostra martwica siatkówki (ang. *acute retinal necrosis*, ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywoływane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych produktem Tysabri. W razie podejrzenia zakażenia

oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia.

Jeśli u pacjenta otrzymującego ten produkt leczniczy rozwinie się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać ten produkt leczniczy muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza.

Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem natalizumabem i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni tym produktem leczniczym.

Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerywanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia (patrz punkt: nadwrażliwość).

Nadwrażliwość

Podawanie tego produktu leczniczego wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych w przypadku podania we wlewie dożylnym (patrz punkt 4.8).

Reakcje te występowały zwykle w trakcie podawania lub do 1 godziny po jego zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu leczeniu po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania.

Należy obserwować pacjentów w trakcie wstrzyknięć podskórnych i przez 1 godzinę po ich wykonaniu (patrz punkty 4.2 i 4.8). Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości.

Należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości.

Leczenie natalizumabem musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Dane dotyczące postaci leku podawanej podskórnie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej produktu Tysabri, są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z tym produktem leczniczym może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniach klinicznych fazy III nad stwardnieniem rozsianym z zastosowaniem natalizumabu podawanego w infuzji dożylniej leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Można stosować krótkie cykle kortykosteroidów w połączeniu z tym produktem leczniczym.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML.

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na ten produkt leczniczy, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na ten produkt leczniczy, patrz: Przesiewowe badania MRI w kierunku PML).

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności (patrz punkt 4.3).

Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na ten produkt leczniczy należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia (np. cytopenia) ustąpiło.

Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru na podawanie natalizumabu, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenia ani limfopenia.

W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisaney w Charakterystyce Produktu Leczniczego teriflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teriflunomidu na ten produkt leczniczy.

Alemtuzumab wykazuje rozległe i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ rzeczywisty czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba że korzyści wynikające z leczenia dla indywidualnego pacjenta jednoznacznie przewyższają ryzyko.

Immunogenność

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane ze wstrzyknięciem mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem

skuteczności tego produktu leczniczego i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu tego produktu leczniczego, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia natalizumabem (patrz punkt 5.1).

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontanicznie ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy leczenie zostało wznowione. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, podczas leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod kątem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczka lub wymioty. W razie znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.

Przerywanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatiramery, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (300 mg natalizumabu), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Natalizumab jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (patrz punkt 4.3).

Szczepienia

W randomizowanym otwartym badaniu 60 pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymywali ten produkt leczniczy przez 6 miesięcy, nie było znaczącej różnicy w porównaniu do nieleczzonej grupy kontrolnej w zakresie odpowiedzi humoralnej na antygen przypominający (szczepionka tężcowa) i obserwowano jedynie nieznacznie wolniejszą i zmniejszoną odpowiedź humoralną na neoantygen (ang. *keyhole limpet haemocyanin*). Nie badano żywych szczepionek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli kobieta leczona tym produktem leczniczym zajdzie w ciążę, należy rozważyć przerwanie leczenia. Ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży powinna uwzględniać stan kliniczny pacjentki oraz możliwy nawrót aktywności choroby po odstawieniu tego produktu leczniczego.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane pochodzące z badań klinicznych, prospektywnego rejestru ciąż, przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dostępnego piśmiennictwa nie wskazują, aby ekspozycja na ten produkt leczniczy miała wpływ na wynik ciąży.

Zamknięty prospektywny rejestr ciąż dotyczący produktu Tysabri obejmował 355 przypadków ciąż z dostępnym wynikiem ciąży. Liczba żywych urodzeń wynosiła 316, z czego w 29 przypadkach zgłoszono zaburzenia rozwojowe. Szesnaście z tych 29 przypadków uznano za ciężkie zaburzenia rozwojowe. Częstość występowania zaburzeń odpowiada częstości występowania zgłaszanej w innych rejestrach ciąż u kobiet z SM. Nie ma dowodów wskazujących na konkretny wzorzec zaburzeń rozwojowych związanych z tym produktem leczniczym.

Przypadki przedstawione w opublikowanej literaturze obejmowały przejściową, łagodną do umiarkowanej małopłytkowość i niedokrwistość u niemowląt matek narażonych na działanie natalizumabu w trzecim trymestrze ciąży. Zaleca się zatem monitorowanie noworodków matek narażonych na działanie tego produktu leczniczego w trzecim trymestrze ciąży pod kątem możliwych nieprawidłowości hematologicznych.

Karmienie piersią

Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznan. Podczas leczenia natalizumabem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców. Przy stosowaniu zalecanej maksymalnej dawki leku mało prawdopodobne jest, aby natalizumab wpływał na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Tysabri wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu natalizumabu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zaobserwowany profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podskórnym był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego dożylnie, z wyjątkiem bólu w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku uczestników przyjmujących natalizumab 300 mg co 4 tygodnie podskórnym ogólna częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 4% (3/71), co odpowiada kategorii „często”.

W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (w infuzji dożylniej) przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%).

W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym w infuzji dożylniej i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem natalizumabu były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych. Działania wymienione są pod następującymi nagłówkami w ramach systemu klasyfikacji układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działanie niepożądane

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zakażenie dróg moczowych	Zakażenie herpeswirusem	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	Półpasiec oczny	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez herpeswirusy Neuronopatia komórek ziarnistych wywołana JCV Martwicza herpetyczna retinopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Niedokrwistość	Eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna Jądrzaste krwinki czerwone	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Hiperbilirubinemia	Uszkodzenie wątroby
<i>Badania diagnostyczne</i>		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Obecność przeciwciał swoistych dla leku			

<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	Reakcja związana z infuzją				
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności	Wymioty			
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania infuzji Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęk twarzy		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Świąd Wysypka Pokrzywka		Obrzęk naczyń naczynioruchowy	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Uderzenia gorąca			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy				
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból stawów				

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w ciągu godziny po podskórnych wstrzyknięciach. Liczba pacjentów poddanych analizie w badaniach DELIVER i REFINE była mała (patrz odpowiednio punkty 5.1).

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących dożylnie natalizumab reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% pacjentów. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w okresie 1 godziny po jej zakończeniu (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczyń naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.

Immunogenność

U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących dożylnie natalizumab. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca (patrz

punkt 4.4). W 32-tygodniowym badaniu DELIVER z udziałem pacjentów z SM, którzy nie przyjmowali wcześniej natalizumabu, przetrwały przeciwciała przeciwko natalizumabowi rozwinęły się u jednego (4%) z 26 uczestników, którzy przyjmowali natalizumab podskórnie. Przeciwciała wykryto jednorazowo u kolejnych 5 uczestników (19%). W 60-tygodniowym badaniu REFINE z udziałem pacjentów z SM u żadnego z uczestników, którzy zmienili leczenie z dożylnego podawania natalizumabu na podawanie podskórne (136 uczestników), nie stwierdzono wykrywalnego stężenia przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) podczas badania (patrz punkt 5.1).

Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami leczenie należy przerwać.

Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjenta-rok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem (dożylnie) oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej *Cryptosporidium*. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. Większość pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem w trakcie zakażenia i po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie to ustąpiło.

W badaniach klinicznych (podanie dożylnie) zakażenia herpeswirusem (wirus *Varicella zoster*, wirus *Herpes simplex*) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących natalizumab po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki poważnych, groźnych dla życia, a niekiedy śmiertelnych zdarzeń spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Okres leczenia natalizumabem przed wystąpieniem choroby wynosił od kilku miesięcy do kilku lat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy zgłaszano rzadkie przypadki ARN. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS) herpeswirusami (np. zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanym przez herpeswirusy). Ciężkie przypadki ARN, dotyczące jednego lub obu oczu, u niektórych pacjentów spowodowały ślepotę. Leczenie, które zastosowano w tych przypadkach, obejmowało leczenie przeciwwirusowe oraz, niekiedy, leczenie operacyjne (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu (patrz punkt 4.4). Zgłaszano także przypadki JCV GCN po wprowadzeniu tego produktu leczniczego do obrotu. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia (patrz punkt 4.4).

Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

U pacjentów leczonych natalizumabem w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.

Nowotwory złośliwe

Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy pacjentami przyjmującymi natalizumab a grupą przyjmującą placebo. Jednakże wymagana jest obserwacja pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.3).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie natalizumabem wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofilów, bazofilów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofilów i bazofilów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie liczby komórek pozostały w zakresie prawidłowym po podaniu dożylnym. Podczas leczenia tym produktem leczniczym wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o $0,1 \times 10^6/l$). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofilów $>1500/m^3$) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, liczba eozynofilów powracała do normy.

Dzieci i młodzież

Występowanie ciężkich działań niepożądanych oceniono u 621 dzieci i młodzieży z SM, włączonych do metaanalizy (patrz również punkt 5.1). Opierając się na tych danych, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. W metaanalizie odnotowano jeden przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowych. Nie stwierdzono przypadków PML w metaanalizie, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki PML u dzieci i młodzieży leczonych natalizumabem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w dawkach większych niż 300 mg. Nie określono maksymalnej ilości natalizumabu, którą można bezpiecznie podać.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania natalizumabu. Leczenie obejmuje przerwanie stosowania produktu leczniczego i w razie potrzeby terapię wspomagającą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA23.

Działanie farmakodynamiczne

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.

Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonna ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 1$ i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiąższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonna i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiąższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablockowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym.

Na podstawie związków PK/wiązania z integryną $\alpha 4\beta 1$ ustalonych w zaktualizowanym modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym szacuje się, że EC50 natalizumabu wiążącego się z integryną $\alpha 4\beta 1$ wynosi 2,5 mg/l. Nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z integryną $\alpha 4\beta 1$ po podawaniu natalizumabu 300 mg co 4 tygodnie podskórnie lub dożylnie.

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na podobieństwa w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki między podaniem dożylnym a podaniem podskórnym przedstawiono dane dotyczące skuteczności odnoszące się do infuzji dożylnych, jak również dane od pacjentów przyjmujących lek we wstrzyknięciach podskórnych.

Badanie kliniczne AFFIRM

Skuteczność monoterapii podawanej w infuzji dożylnych była przedmiotem oceny w jednym dwuletnim, randomizowanym badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (badanie AFFIRM) obejmującym pacjentów z RRMS, u których wystąpił co najmniej 1 kliniczny nawrót w roku poprzedzającym włączenie do badania oraz którzy osiągnęli punktację 0 do 5 w Rozszerzonej Skali Nieśprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) według Kurtzkego. Mediana wieku wynosiła 37 lat, mediana trwania choroby – 5 lat. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy leczenia natalizumabem 300 mg (n = 627) lub placebo (n = 315) podawanych co 4 tygodnie do maksymalnie 30 infuzji. Oceny neurologiczne były wykonywane co 12 tygodni oraz w przypadku podejrzenia nawrotu. Każdego roku wykonywano

badania MRI w poszukiwaniu zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) oraz zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych.

Cechy i wyniki badania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Schemat	Monoterapia; randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, w grupach równoległych przez 120 tygodni	
Uczestnicy	RRMS (kryteria McDonald)	
Leczenie	Placebo / Natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie	
Punkt końcowy po jednym roku	Częstość nawrotów	
Punkt końcowy po dwóch latach	Postęp choroby na skali EDSS	
Drugorzędowe punkty końcowe	Zmienne pochodne od częstości nawrotów / zmienne pochodne od MRI	
Uczestnicy	Placebo	Natalizumab
Zrandomizowani	315	627
Którzy ukończyli 1 rok badania	296	609
Którzy ukończyli 2 lata badania	285	589
Wiek w latach, mediana (zakres)	37 (19-50)	36 (18-50)
Historia stwardnienia rozсіяnego w latach, mediana (zakres)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Czas od rozpoznania w latach, mediana (zakres)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Nawroty w poprzednich 12 miesiącach: mediana (zakres)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Wartość wyjściowa na skali EDSS, mediana (zakres)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
WYNIKI		
Częstość nawrotów w stosunku rocznym		
Po jednym roku (główny punkt końcowy)	0,805	0,261
Po dwóch latach	0,733	0,235
Jeden rok	Wskaźnik częstości 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dwa lata	Wskaźnik częstości 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Odsetek pacjentów bez nawrotów		
Po jednym roku	53%	76%
Po dwóch latach	41%	67%
Niesprawność		
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 12 tygodniach; wynik pierwotny)	29%	17%
	Współczynnik ryzyka 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 24 tygodniach)	23%	11%
	Współczynnik ryzyka 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 lata)		

Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki

Mediana % zmiany objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Średnia liczba nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	11,0	1,9 (p<0,001)
Średnia liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T1-zależnych	4,6	1,1 (p<0,001)
Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd	1,2	0,1 (p<0,001)

¹ Progresja niesprawności została zdefiniowana jako wzrost o co najmniej 1,0 punkt na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS $\geq 1,0$ utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie lub wzrost o co najmniej 1,5 punktu na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS =0 utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie.

W podgrupie pacjentów, u których istniało wskazanie do leczenia szybko nasilającej się RRMS (pacjenci z 2 lub więcej nawrotami oraz 1 lub większą liczbą zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd), uśredniona w stosunku rocznym częstość nawrotów wynosiła 0,282 w grupie leczonej natalizumabem (n= 148) i 1,455 w grupie placebo (n= 61) (p <0,001). Współczynnik ryzyka dla progresji niesprawności wynosił 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Wyniki te uzyskano z analizy *post hoc* i należy je interpretować ostrożnie. Nie są dostępne żadne informacje o nasileniu nawrotów przed włączeniem pacjentów do badania.

Badanie obserwacyjne produktu leczniczego Tysabri (ang. Tysabri Observational Program, TOP)

Analiza cząstkowa danych (do maja 2015 roku), pochodzących z trwającego wielośrodkowego, jednoramiennego badania obserwacyjnego (Tysabri Observational Program, TOP) fazy IV, (n = 5770) wykazała trwałe, znaczące zmniejszenie uśrednionej w stosunku rocznym częstości nawrotów (p< 0,0001) u pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu-beta (n = 3255) lub octanu glatirameru (n = 1384) na produkt Tysabri. Średnia punktacja w skali EDSS pozostawała stabilna przez 5 lat. Zgodnie z obserwacjami dotyczącymi skuteczności u pacjentów zmieniających interferon-beta lub octan glatirameru na produkt Tysabri, u pacjentów, u których zmieniono leczenie z fingolimodu (n = 147) na ten produkt leczniczy, obserwowano znaczące zmniejszenie uśrednionej w stosunku rocznym częstości nawrotów (ang. *annualized relapse rate*, ARR), która pozostała stabilna przez 2 lata, oraz podobną średnią punktację w skali EDSS w okresie od rozpoczęcia do 2. roku leczenia. Interpretując te dane należy uwzględnić jednak ograniczoną wielkość grupy oraz krótszą ekspozycję na natalizumab w tej podgrupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Po wprowadzeniu produktu do obrotu przeprowadzono metaanalizę dotyczącą danych pochodzących od 621 pacjentów, dzieci i młodzieży z SM, otrzymujących natalizumab (średnia wieku 17 lat, przedział wiekowy od 7 do 18 lat, 91% w wieku ≥ 14 lat). W obrębie przeprowadzonej analizy u niewielkiej podgrupy pacjentów z dostępnymi danymi sprzed leczenia (158 z 621 pacjentów) wykazano zmniejszenie wskaźnika ARR z 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) przed leczeniem na 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Schemat z wydłużonym odstępem między dawkami

We wstępnie zdefiniowanej, retrospektywnej analizie pochodzących ze Stanów Zjednoczonych pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV leczonych produktem Tysabri podawanym dożylnie (rejestr TOUCH) porównywano ryzyko PML zidentyfikowane w ciągu ostatnich 18 miesięcy ekspozycji między pacjentami leczonymi wg zatwierdzonego schematu dawkowania

a pacjentami leczonymi w schemacie z wydłużonym odstępem między dawkami (ang. *extended interval dosing*, EID, przy czym średnie odstępy między dawkami wynosiły około 6 tygodni). Większość (85%) pacjentów leczonych wg schematu EID otrzymywała zatwierdzone dawkowanie przez ≥ 1 rok przed zmianą dawkowania na schemat EID. W analizie okresowej wykazano klinicznie i statystycznie istotne mniejsze ryzyko PML u pacjentów leczonych w schemacie EID (współczynnik ryzyka = 0,06, współczynnik ryzyka = 0,01 do 0,22, 95% CI). Nie ustalono skuteczności podawania tego produktu leczniczego w schemacie dawkowania EID, zatem stosunek korzyści do ryzyka terapii w schemacie EID jest nieznanym (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono modelowanie skuteczności u pacjentów, którzy zmienili dawkowanie na schemat z większym odstępem między dawkami po upływie ≥ 1 roku stosowania zatwierdzonego schematu dawkowania tego produktu leczniczego podawanego dożylnie i u których w ciągu roku poprzedzającego tę zmianę nie wystąpił nawrót. Dostępne obecnie wyniki farmakokinetyczno-farmakodynamicznego modelowania statystycznego oraz symulacje wskazują, że ryzyko nawrotu aktywności SM u pacjentów, którzy przeszli na schemat dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami, może być większe, jeśli ich masa ciała wynosi >80 kg lub odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek wynosi ≥ 7 tygodni. Nie zakończono żadnych prospektywnych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić te hipotezy.

Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności takiego schematu z wydłużonym odstępem między dawkami dla podania drogą podskórną.

Badanie kliniczne REFINE (postać leku do podawania podskórnego, populacja, która otrzymała leczenie wstępne natalizumabem [w infuzji dożylniej] przez minimum 12 miesięcy)

Stosowanie leku w postaci przeznaczonej do podawania podskórnego oceniono w prowadzonym przez okres 60 tygodni w grupach równoległych randomizowanym, zaślepionym badaniu fazy II (REFINE) bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kilku schematów dawkowania natalizumabu (300 mg dożylnie co 4 tygodnie, 300 mg podskórnym co 4 tygodnie, 300 mg dożylnie co 12 tygodni, 300 mg podskórnym co 12 tygodni, 150 mg dożylnie co 12 tygodni i 150 mg podskórnym co 12 tygodni) u dorosłych uczestników ($n = 290$) z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. Uczestnicy otrzymywali natalizumab przez co najmniej 12 miesięcy i przez co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją nie wystąpił u nich nawrót. Głównym celem tego badania było sprawdzenie wpływu kilku schematów dawkowania natalizumabu na aktywność choroby oraz bezpieczeństwo pacjentów z RRMS. Głównym punktem końcowym w tym badaniu była łączna liczba pojedynczych aktywnych zmian (ang. *combined unique active*, CUA) w MRI (suma nowych zmian Gd+ w MRI oraz nowych lub nowo powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych niepowiązanych z Gd+ w obrazach T1-zależnych). Średnia liczba CUA w grupie przyjmującej 300 mg podskórnym co 4 tygodnie była mała (0,02) i porównywalna do tej w grupie przyjmującej 300 mg dożylnie co 4 tygodnie (0,23). Liczba CUA w każdej grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni była znacząco większa od tej w każdej grupie otrzymującej leczenie co 4 tygodnie, co było przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia w każdej grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni. Ze względu na eksploracyjny charakter tego badania, nie dokonano żadnych formalnych porównań pod względem skuteczności.

Badanie kliniczne DELIVER (postać leku do podawania podskórnego, populacja, która wcześniej nie przyjmowała natalizumabu)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w postaci przeznaczonej do podawania podskórnego oceniano w populacji pacjentów z SM, którzy wcześniej nie przyjmowali natalizumabu, w randomizowanym, otwartym badaniu fazy I (DELIVER) mającym na celu ustalenie dawki optymalnej. Dwunastu uczestników z RRMS oraz 14 uczestników z wtórnym postępującym stwardnieniem rozsianym zostało włączonych do grup otrzymujących leczenie podskórnym. Głównym celem badania było porównanie farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD) pojedynczej 300 mg dawki natalizumabu podanej podskórnym lub domięśniowo z 300 mg dawką natalizumabu podaną w infuzji dożylniej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM). Cele drugorzędowe obejmowały badanie bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i immunogenności wielokrotnych dawek natalizumabu

podawanych podskórnie lub domięśniowo. Eksploracyjnym punktem końcowym tego badania była m.in. liczba nowych zmian Gd⁺ w MRI mózgu od początku badania do 32. tygodnia. Po punkcie początkowym nie stwierdzono żadnych zmian Gd⁺ u żadnego z uczestników przyjmujących natalizumab bez względu na stadium choroby (RRMS lub wtórne postępujące SM), przydzieloną drogę podania czy obecność zmian Gd⁺ w punkcie początkowym. W populacjach z RRMS i wtórnym postępującym SM u 2 pacjentów w grupie otrzymującej natalizumab 300 mg podskórnie wystąpił nawrót wobec 3 pacjentów w grupie otrzymującej natalizumab 300 mg w infuzji dożylniej. Małe wielkości próby oraz zmienność wewnątrz- i międzypersonnicza uniemożliwiają dokonanie miarodajnych porównań danych dotyczących skuteczności między grupami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka natalizumabu po podaniu podskórnym była badana w 2 badaniach. Badanie DELIVER było randomizowanym, otwartym badaniem fazy I, mającym na celu ustalenie dawki optymalnej, oceniającym farmakokinetykę natalizumabu podawanego podskórnie i domięśniowo uczestnikom z SM (RRMS lub wtórnym postępującym SM) (n = 76) (opis badania REFINE, patrz punkt 5.1).

Przeprowadzono aktualizację populacyjnej analizy farmakokinetycznej uwzględniającej 11 badań (z zastosowaniem natalizumabu podawanego podskórnie i dożylnie), jak również dane z seryjnych, standardowo stosowanych oznaczeń farmakokinetycznych. Objęła ona ponad 1286 pacjentów otrzymujących dawki od 1 do 6 mg/kg oraz stałe dawki 150/300 mg.

Wchłanianie

Wchłanianie z miejsca wstrzyknięcia do krążenia ogólnoustrojowego po podaniu podskórnym opisano za pomocą wchłaniania pierwszego rzędu z szacowanym na podstawie modelu 3-godzinnym opóźnieniem. Nie zidentyfikowano żadnych współzmiennych.

Biodostępność natalizumabu po podaniu podskórnym, oszacowana na podstawie uaktualnionej populacyjnej analizy farmakokinetycznej, wynosiła 82%. Po podskórnym podaniu natalizumabu 300 mg szczytowe wartości (C_{max}) uzyskano po około 1 tygodniu (t_{max}: 5,8 dni; przedział od 2 do 7,9 dni).

W przypadku uczestników z RRMS średnia wartość C_{max} wynosiła 35,44 µg/ml (przedział od 22,0 do 47,8 µg/ml), co stanowi 33% szczytowych wartości uzyskanych po podaniu dożylnym.

Wielokrotne dawki 300 mg podawane podskórnie co 4 tygodnie skutkowały uzyskaniem C_{trough}, które było porównywalne do tego uzyskanego po dożylnym podaniu dawki 300 mg co 4 tygodnie. Przewidywany czas do uzyskania stanu stacjonarnego wynosił około 24 tygodni. W przypadku zarówno dożylnego, jak i podskórnego podania natalizumabu (co 4 tygodnie) uzyskane wartości C_{trough} skutkowały porównywalnym wiązaniem z integryną α4β1.

Dystrybucja

Zarówno podanie drogą dożylną, jak i podanie drogą podskórną charakteryzowało się takimi samymi parametrami PK dotyczącymi losów leku w organizmie (CL, V_{ss} oraz t_{1/2}) i takimi samymi zbiorem współzmiennych w uaktualnionej populacyjnej analizie farmakokinetycznej.

Mediana objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 5,58 l (5,25–5,92 l, 95% przedział ufności).

Eliminacja

Szacunkowa mediana klirensu liniowego w populacji wynosiła 6,21 ml/h (5,60–6,70 ml/h, 95% przedział ufności), a szacowana mediana okresu półtrwania wynosiła 26,8 dnia. Przedział 95 percentyla końcowego okresu półtrwania wynosił od 11,6 do 46,2 dnia.

W populacji 1286 pacjentów zbadano także wpływ na farmakokinetykę leku wybranych współzmiennych, w tym masy ciała, wieku, płci, obecności przeciwciał przeciwko natalizumabowi oraz postaci leku. Wykazano, że na dyspozycję leku wpływały jedynie masa ciała, obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi oraz postać leku zastosowana w badaniach fazy II. Klirens natalizumabu zwiększał się mniej niż proporcjonalnie do masy ciała, tak że zmiana masy ciała o +/- 43% powodowała zmianę klirensu zaledwie od 38% do 36%. Obecność przetrwałych przeciwciał przeciwko natalizumabowi zwiększała klirens natalizumabu około 2,54-krotnie, co jest zgodne ze zmniejszonymi stężeniami natalizumabu w surowicy obserwowanymi u pacjentów z przetrwałym dodatnim oznaczeniem przeciwciał.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Zgodnie z aktywnością farmakologiczną natalizumabu obserwowano zmianę migracji limfocytów, ponieważ zwiększa się liczba krwinek białych; podobnie w większości badań *in vivo* obserwowano zwiększenie masy śledziony. Opisane zmiany były przemijające i nie miały niepożądanych następstw toksykologicznych.

W badaniach wykonanych na myszach podawanie natalizumabu nie zwiększało wzrostu i przerzutów komórek czerniaka złośliwego ani guzów w białaczce limfoblastycznej.

Nie obserwowano działania klastogennego ani mutagennego natalizumabu w teście Ames, ani w teście aberracji chromosomów ludzkich. Natalizumab nie wpływał *in vitro* na testy proliferacji komórek guza z dodatnią integryną $\alpha 4$ ani na testy toksyczności komórkowej.

W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców.

Wpływ natalizumabu na płodność oceniano w 5 badaniach: 3 badaniach świnek morskich i 2 badaniach małp *Cynomolgus*. Badania te nie wykazały dowodów na działanie teratogenne oraz wpływ na wzrost potomstwa. W jednym badaniu świnek morskich stwierdzono zmniejszone przeżycie młodego. W badaniu prowadzonym u małp liczba poronień była dwukrotnie większa w grupie leczonej natalizumabem w dawce 30 mg/kg w porównaniu do odpowiednio dobranej grupy kontrolnej. Taka wysoka częstość poronień w leczonych grupach uzyskana w pierwszej kohorcie nie była obserwowana w drugiej kohorcie. W żadnym innym badaniu nie wykazano wpływu na częstość poronień. Badanie prowadzone u ciężarnych małp *Cynomolgus* wykazało zmiany u płodu związane ze stosowaniem natalizumabu, obejmujące łagodną niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie masy śledziony oraz zmniejszenie masy wątroby i grasicy. Zmiany te były związane ze zwiększoną pozaszpikową hematopoezą śledzionową, atrofią grasicy i zmniejszoną hematopoezą wątrobową. Ponadto liczba płytek krwi była zmniejszona u potomstwa matek leczonych natalizumabem do okresu porodu, jednak u tych młodych nie wykazano niedokrwistości. Wszystkie zmiany obserwowano po dawkach przekraczających dawki stosowane u ludzi. Zmiany ustępowały po wydaleniu natalizumabu z organizmu.

U małp *Cynomolgus* leczonych natalizumabem do czasu porodu wykryto niewielkie stężenia leku w mleku niektórych samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny

Sodu fosforan dwuzasadowy, siedmiowodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawki (ang. *pre-filled syringes*, PFS) można przechowywać w ich oryginalnych opakowaniach przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze pokojowej (do 25°C). Nie wolno ponownie umieszczać PFS w lodówce. Nie używać zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, do ogrzania PFS.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda PFS składa się ze szklanej (szkło typu 1A) ampułko-strzykawki z gumowym korkiem oraz termoplastyczną, sztywną nasadką na igłę, i zawiera 1 ml roztworu. Do strzykawki przymocowana jest igła o rozmiarze 27 G. Każda PFS jest wyposażona w system osłony zabezpieczającej igłę, który automatycznie zakryje odsłoniętą igłę po całkowitym wciśnięciu tłoka.

Opakowanie zawiera dwie PFS w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/346/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

W oparciu o aktualny sposób monitorowania pacjentów leczonych produktem Tysabri na szczeblu krajowym, podmiot odpowiedzialny omówi i uzgodni z właściwymi władzami krajowymi odpowiednie środki do zintensyfikowania obserwacji (np. rejestry, badania obserwacyjne po wprowadzeniu leku do obrotu). Podmiot odpowiedzialny wdroży uzgodnione środki w zakresie obserwacji w terminach ustalonych z właściwymi władzami krajowymi.

Program edukacyjny ma na celu edukację personelu medycznego, pacjentów/opiekunów na temat ryzyka i czynników ryzyka wystąpienia PML, jej rozpoznania i leczenia oraz identyfikacji możliwych następstw i postępowania w razie ich wystąpienia.

Podmiot odpowiedzialny zadba, aby w każdym kraju członkowskim, w którym produkt Tysabri znajduje się w obrocie, fachowy personel medyczny mający przepisywać produkt Tysabri oraz pacjenci/opiekunowie mający stosować produkt Tysabri otrzymali następujące materiały edukacyjne:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy:
 - Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tysabri (Informacje dla lekarza)
- Pakiet z informacjami dla pacjenta:
 - Ulotka dla pacjenta
 - Karta ostrzegawcza pacjenta
 - Formularze rozpoczęcia i kontynuacji leczenia
 - Formularz zakończenia leczenia

Te materiały edukacyjne powinny zawierać następujące podstawowe elementy:

Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tysabri:

- - Ogólne informacje o zwiększonym ryzyku zakażeń atypowych/opportunistycznych, w szczególności PML, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Tysabri, zawierające szczegółowe omówienie danych (w tym dotyczących **epidemiologii, etiologii i patologii**) odnoszących się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych produktem Tysabri.
 - Informacje na temat **rozpoznawania czynników ryzyka** PML związanych ze stosowaniem produktu Tysabri, w tym szczegóły dotyczące algorytmu szacującego ryzyko PML na podstawie łącznych danych według czynników ryzyka (obecności przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama [JCV], wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych oraz czasu trwania leczenia [w latach leczenia] i, jeśli ma to zastosowanie, stratyfikacji ryzyka za pomocą wartości wskaźnika.
 - **Informacje na temat wydłużenia okresu między dawkami w celu zmniejszenia ryzyka PML**, w tym przypomnienie o zatwierdzonym schemacie dawkowania. Zmniejszenie ryzyka

PML jest oparte na danych odnoszących się do podania dożylnego. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności podawania leku podskórnie co 6 tygodni.

- Uwzględnienie **wytycznych w zakresie monitorowania MRI** oraz stężenia przeciwciał anti-JCV w zależności od ryzyka wystąpienia PML, w tym zalecanego harmonogramu, standardów postępowania i interpretacji wyników.
- Szczegółowe informacje dotyczące **rozpoznania PML**, w tym zasady, ocena kliniczna (obejmująca MRI i badania laboratoryjne) i różnicowanie między PML i SM.
- Zalecenia dotyczące **postępowania** w przypadkach podejrzenia PML, w tym uwagi dotyczące skuteczności leczenia za pomocą plazmaferezy (PLEX) oraz postępowania w przypadku wystąpienia związanego z nią zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (IRIS).
- Szczegółowe informacje dotyczące **rokowania** w przypadku PML, w tym informacje dotyczące lepszych wyników leczenia obserwowanych w bezobjawowych przypadkach PML.
- Przypomnienie, że niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka PML u wszystkich pacjentów leczonych produktem Tysabri, należy zachować wzmożoną czujność kliniczną pod kątem wystąpienia PML podczas terapii i przez 6 miesięcy po **jej przerwaniu**.
- Oświadczenie, że wszystkie dostępne dane opisujące ryzyko PML odnoszą się do podania drogą dożylną. Biorąc pod uwagę podobne profile farmakodynamiczne, zakłada się, że inne drogi podania są związane z takim samym ryzykiem i takimi samymi istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia PML.
- Przypomnienie o konieczności omówienia z pacjentem profilu stosunku korzyści do ryzyka dla leczenia produktem Tysabri oraz wymogu przekazania pacjentowi pakietu z informacjami dla pacjenta.

Karta ostrzegawcza pacjenta:

- Przypomnienie pacjentowi, aby pokazał kartę każdemu lekarzowi i (lub) opiekunowi zaangażowanemu w leczenie oraz nosił ją przy sobie jeszcze przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Tysabri.
- Przypomnienie pacjentowi, aby uważnie zapoznał się z treścią ulotki dla pacjenta przed zastosowaniem produktu Tysabri i nie stosował go, jeśli występuje u niego poważne zaburzenie układu odpornościowego.
- Przypomnienie pacjentowi, aby nie przyjmował długoterminowo żadnych leków na SM podczas stosowania produktu Tysabri.
- Opis PML, jej potencjalnych objawów i postępowania w przypadku wystąpienia PML.
- Przypomnienie, gdzie należy zgłaszać działania niepożądane.
- Dane pacjenta, lekarza prowadzącego oraz data rozpoczęcia przyjmowania produktu Tysabri.

Formularze rozpoczęcia i kontynuacji leczenia:

- Informacje dotyczące PML i IRIS, w tym o ryzyku PML w trakcie leczenia produktem Tysabri, oszacowanym na podstawie wcześniejszego leczenia lekami immunosupresyjnymi i zakażenia JCV.
- Potwierdzenie, że lekarz omówił ryzyko PML i ryzyko IRIS, jeśli leczenie zostanie przerwane na skutek podejrzenia PML, oraz potwierdzenie, że pacjent zrozumiał ryzyko PML oraz otrzymał kopie formularza i karty ostrzegawczej pacjenta.
- Dane pacjenta oraz imię i nazwisko lekarza przepisującego lek.

Formularz kontynuacji leczenia powinien zawierać elementy formularza rozpoczęcia leczenia oraz dodatkowo stwierdzenie, że ryzyko PML zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia oraz że leczenie dłuższe niż 24 miesiące niesie ze sobą dodatkowe ryzyko.

Formularz zakończenia leczenia

- Informacje dla pacjenta, że występowanie PML zgłaszano w czasie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Tysabri, i związane z tym zalecenie zachowania karty ostrzegawczej pacjenta po zakończeniu leczenia.

Przypomnienie o objawach PML oraz kiedy uzasadnione może być badanie MRI.

- - Zgłaszanie działań niepożądanych.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TYSABRI 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
natalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka z 15 ml koncentratu zawiera 300 mg natalizumabu (20 mg/ml). Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji zawiera około 2,6 mg/ml natalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny; sodu fosforan dwuzasadowy, siedmiowodny; sodu chlorek; polisorbat 80 (E 433) i woda do wstrzykiwań.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
1 x fiolka 15 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.
Rozcieńczyć przed infuzją.
Po rozcieńczeniu nie wstrząsać.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/346/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

TYSABRI 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
natalizumab
Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Rozcieńczyć przed infuzją. Po rozcieńczeniu nie wstrząsać.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

15 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDELKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TYSABRI 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
natalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg natalizumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny; sodu fosforan dwuzasadowy, siedmiowodny; sodu chlorek; polisorbat 80 (E 433) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
2 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

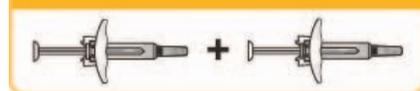
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne (s.c.).
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy użyć dwie 150 mg ampułko-strzykawki.

Pełna dawka = 300 mg.



8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Ampulko-strzykawki można przechowywać w ich oryginalnych opakowaniach przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze pokojowej (do 25° C). Nie umieszczać ponownie ampulko-strzykawki w lodówce.

Zapisać datę i godzinę wyjęcia z lodówki

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/346/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TACA ZAWIERAJĄCA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. INNE

Należy użyć dwie 150 mg ampułko-strzykawki
Pełna dawka = 300 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tysabri 150 mg roztwór do wstrzykiwań
natalizumab
s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tysabri 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji natalizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Oprócz niniejszej ulotki pacjent otrzyma także kartę ostrzegawczą pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem i podczas leczenia lekiem Tysabri.

- Należy zachować tę ulotkę oraz kartę ostrzegawczą pacjenta, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać. Należy nosić ze sobą ulotkę i kartę ostrzegawczą pacjenta przez cały okres leczenia i przez sześć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki tego leku, gdyż działania niepożądane mogą wystąpić nawet po zaprzestaniu leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. **Co to jest lek Tysabri i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed przyjęciem leku Tysabri**
3. **Jak przyjmować lek Tysabri**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Tysabri**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**

1. Co to jest lek Tysabri i w jakim celu się go stosuje

Lek Tysabri stosuje się do leczenia stwardnienia rozsianego (SM). Zawiera on substancję czynną natalizumab. Jest ona nazywana przeciwciałem monoklonalnym.

SM powoduje stan zapalny w mózgu, który niszczy komórki nerwowe. Zapalenie powstaje, kiedy krwinki białe przenikają do mózgu i rdzenia kręgowego. Ten lek powstrzymuje przenikanie krwinek białych do mózgu. Zmniejsza to uszkodzenie nerwów wywoływane przez stwardnienie rozsiane.

Objawy stwardnienia rozsianego

Objawy stwardnienia rozsianego różnią się u poszczególnych pacjentów, u jednych mogą wystąpić niektóre objawy, u innych może nie wystąpić żaden z nich.

Mogą one obejmować: problemy z chodzeniem, drętwienie twarzy, rąk lub nóg, zaburzenia widzenia, znużenie, uczucie utraty równowagi lub zawroty głowy, problemy z pęcherzem moczowym i jelitami, trudności w zebraniu myśli i koncentracji, depresję, ostry lub przewlekły ból, problemy seksualne, sztywność i skurcze mięśni.

Pojawienie się objawów nazywa się nawrotem (zwanym także zaostrzeniem lub atakiem).

Wystąpienie nawrotu może wiązać się z nagłym pojawieniem się objawów, w ciągu kilku godzin, lub powolnym nasilaniem się objawów przez kilka dni. Następnie objawy będą zwykle stopniowo zanikać (stan ten nazywa się remisją).

W jaki sposób lek Tysabri może pomóc?

W badaniach lek ten zmniejszał o około połowę narastanie upośledzenia sprawności spowodowane SM i zmniejszał liczbę ataków stwardnienia rozsianego o około dwie trzecie. W trakcie leczenia tym lekiem można nie zauważyć żadnej poprawy, jednak lek może nadal działać, zapobiegając pogorszeniu przebiegu stwardnienia rozsianego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tysabri

Przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem ważne jest omówienie z lekarzem możliwych korzystnych efektów leczenia oraz zagrożeń z nim związanych.

Kiedy nie przyjmować leku Tysabri:

- Jeśli pacjent ma **uczulenie** na natalizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta **rozpoznano PML** (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia). PML jest niezbyt często występującym zakażeniem mózgu.
- Jeśli u pacjenta występuje poważne zaburzenie **układu odpornościowego** (może być wywołane chorobą, np. zakażeniem HIV), lub spowodowane lekami stosowanymi obecnie lub w przeszłości (patrz poniżej).
- Jeśli pacjent stosuje **leki wpływające na czynność układu odpornościowego**, w tym określone, inne leki przeznaczone do leczenia stwardnienia rozsianego. Nie wolno stosować tych leków w połączeniu z lekiem Tysabri.
- Jeśli u pacjenta **stwierdzono chorobę nowotworową** (chyba że jest to rodzaj raka skóry, zwany *rakiem podstawnokomórkowym*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tysabri oraz po dwóch latach leczenia tym lekiem **należy omówić z lekarzem**, czy lek Tysabri jest dla pacjenta najbardziej odpowiednim lekiem.

Możliwość wystąpienia zakażenia mózgu (PML)

U niektórych osób przyjmujących ten lek (mniej niż 1 na 100 osób) wystąpiło niezbyt częste zakażenie mózgu, tzw. PML (*postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia*). PML może prowadzić do ciężkiej niesprawności, a nawet zgonu.

- Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zleci **każdemu pacjentowi wykonanie badań krwi** w kierunku zakażenia wirusem JC. Wirus JC jest powszechnie występującym wirusem, który zwykle nie wywołuje objawów chorobowych. Jednakże PML wiąże się z namnażaniem wirusa JC w mózgu. Przyczyna tego stanu u niektórych pacjentów leczonych lekiem Tysabri jest niewyjaśniona. Lekarz przeprowadzi badanie krwi, żeby sprawdzić przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, czy są obecne w niej przeciwciała przeciw wirusowi JC, co świadczy o zakażeniu wirusem JC.
- Lekarz zleci **badanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI)**, które będzie powtarzane w trakcie leczenia w celu wykluczenia PML.
- **Objawy PML** mogą być podobne do objawów nawrotu SM (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). PML może także wystąpić do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Tysabri.
- W przypadku zauważenia pogorszenia SM lub jakichkolwiek nowych objawów w trakcie leczenia lekiem Tysabri lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia **należy niezwłocznie poinformować lekarza**.

- **Należy powiedzieć swojemu partnerowi lub opiekunom**, na jakie objawy powinni zwracać uwagę (patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Niektóre objawy, takie jak zmiany nastroju lub zachowania, dezorientacja, trudności z mówieniem i komunikacją, mogą być trudne do rozpoznania przez pacjenta. W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów **może być konieczne wykonanie dalszych badań**. Pacjent powinien nadal zwracać uwagę na te objawy przez 6 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku Tysabri.
- Należy zachować kartę ostrzegawczą pacjenta otrzymaną od lekarza. Zawiera ona te informacje. Należy ją pokazać swojemu partnerowi lub opiekunom.

Istnieją trzy czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia PML podczas stosowania leku Tysabri. Jeśli występują dwa lub więcej, ryzyko to jest nawet większe:

- Jeśli we krwi **występują przeciwciała przeciw wirusowi JC**. Świadczą one o obecności wirusa we krwi. Przed i w trakcie leczenia lekiem Tysabri będą wykonywane badania.
- Jeśli leczenie lekiem Tysabri **jest stosowane długo**, szczególnie, jeśli jest stosowane przez ponad dwa lata.
- **Jeśli pacjent w przeszłości przyjmował tzw. lek immunosupresyjny**, który osłabia aktywność układu odpornościowego organizmu.

Wirus JC powoduje także **inny stan** nazywany neuronopatią komórek ziarnistych (ang. *JC virus granule cell neuronopathy, JCV GCN*), który występował u niektórych pacjentów przyjmujących lek Tysabri. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

W przypadku pacjentów z mniejszym ryzykiem rozwoju PML lekarz może regularnie powtarzać badania celem sprawdzenia, czy:

- u pacjenta nadal nie występują przeciwciała przeciwko wirusowi JC;
- u pacjenta leczonego przez ponad 2 lata nadal utrzymuje się niższy poziom przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi.

Jeśli u pacjenta wystąpi PML

Pacjent może otrzymać leczenie PML, a leczenie lekiem Tysabri zostanie przerwane. Po usunięciu leku Tysabri z ustroju u niektórych osób występuje reakcja zwana IRIS lub zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej. Może ona doprowadzić do nasilenia się choroby, w tym do pogorszenia czynności mózgu.

Należy zwracać uwagę na inne zakażenia

Niektóre zakażenia inne niż PML, które mogą być wywołane przez wirusy, bakterie lub inne przyczyny, mogą być także poważne.

Jeśli pacjent uważa, że wystąpiło u niego zakażenie, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę** (patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”)

Zmiana liczby płytek krwi

Natalizumab może zmniejszać we krwi liczbę płytek, które odpowiadają za krzepnięcie. Może to spowodować stan zwany małopłytkowością (patrz punkt 4), gdy krew może nie krzepnąć wystarczająco szybko, aby zatrzymać krwawienie. To z kolei może prowadzić do powstawania siniaków, a także innych poważniejszych problemów, takich jak nadmierne krwawienie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią siniaki niewyjaśnionego pochodzenia, czerwone lub fioletowe plamy na skórze (zwane wybroczynami), krwawienie ze skaleczeń skóry, które nie ustaje lub sączy się, długotrwałe krwawienie z dziąseł lub nosa, krew w moczu lub stolcu, lub wylew krwi w białkach oczu.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Tysabri a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- **Nie wolno** podawać tego leku, jeśli pacjent jest obecnie leczony lekami wpływającymi na działanie **układu odpornościowego**, w tym innymi lekami stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego.
- Nie można stosować tego leku, jeśli pacjent stosował **wcześniej** leki wpływające na działanie układu odpornościowego.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- **Nie stosować tego leku u kobiet w ciąży** bez wcześniejszego omówienia tego zagadnienia z lekarzem. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza o zajściu w ciążę, podejrzeniu zajścia w ciążę lub planowaniu ciąży.
- **Podczas stosowania leku Tysabri nie wolno karmić piersią.** Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy powinna zaprzestać karmienia piersią, czy też stosowania tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz rozważy ryzyko dla dziecka i korzyść dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Zawroty głowy są bardzo częstym działaniem niepożądanym. W razie ich wystąpienia nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Tysabri zawiera sól

Każda fiołka leku zawiera 2,3 mmola (52 mg) sodu. Po rozcieńczeniu do użycia ten lek zawiera 17,7 mmola (czyli 406 mg) sodu na jednostkę dawkowania. Informację tę powinni uwzględnić pacjenci stosujący dietę z kontrolą spożycia sodu.

3. Jak przyjmować lek Tysabri

Lek Tysabri w infuzji dożylniej zostanie podany pacjentowi przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Lekarz może zastąpić inny lek stosowany w stwardnieniu rozsianym bezpośrednio lekiem Tysabri, jeśli nie występują żadne zaburzenia spowodowane poprzednim leczeniem.

- Lekarz zleci wykonanie **badania krwi** na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC oraz w celu wykluczenia innych możliwych zaburzeń.
- Lekarz zleci wykonanie **badania MRI**, które będzie powtarzane w trakcie leczenia.
- **W celu zmiany leczenia z niektórych leków stosowanych w leczeniu SM**, lekarz może zalecić przerwanie leczenia na pewien czas, aby mieć pewność, że większa część uprzednio stosowanego leku została usunięta z organizmu.

- Zalecana dawka dla osoby dorosłej to 300 mg podawane raz na 4 tygodnie.
- Przed podaniem lek Tysabri musi zostać rozcieńczony. Podaje się go w kroplówce do żyły (w infuzji dożylniej), zwykle w ramię (zgięcie łokciowe). Podanie trwa około 1 godziny.
- Informacje dla personelu medycznego na temat przygotowania i podawania tego leku są podane na końcu tej ulotki.

Przerwanie stosowania leku Tysabri

Ważne, aby regularnie przyjmować lek Tysabri, szczególnie podczas kilku pierwszych miesięcy leczenia. Należy stosować lek tak długo, jak długo zdaniem pacjenta i lekarza lek jest pomocny. U pacjentów, którzy otrzymali jedną lub dwie dawki leku Tysabri, a następnie przerwali leczenie na trzy miesiące lub dłużej, prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznej było większe po wznowieniu leczenia.

Monitorowanie pod kątem reakcji alergicznych

U kilku pacjentów wystąpiła reakcja alergiczna na ten lek. Lekarz będzie monitorować pacjenta pod kątem reakcji alergicznych w trakcie infuzji oraz przez 1 godzinę po ich wykonaniu. Patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Pominięcie zastosowania leku Tysabri

W razie pominięcia zwykłej dawki leku Tysabri, należy ustalić z lekarzem najszybszy termin jej podania. Następnie można w dalszym ciągu kontynuować dawkowanie leku Tysabri co 4 tygodnie.

Czy lek Tysabri będzie zawsze działać?

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących Tysabri naturalne reakcje obronne organizmu mogą spowodować, że lek przestanie z czasem skutecznie działać, gdyż organizm wytworzył przeciwciała przeciwko temu leкови. Lekarz może na podstawie badań krwi określić, czy lek działa właściwie, i może zdecydować w razie konieczności o zaprzestaniu leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Tysabri należy zwrócić się do lekarza. Lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia którejkolwiek z poniższych dolegliwości.

Objawy zakażenia mózgu

- zmiany osobowości i zachowania, takie jak splątanie, majaczenie lub utrata przytomności
- napady padaczkowe (drgawki)
- ból głowy
- mdłości/wymioty
- sztywność karku
- skrajna nadwrażliwość na jasne światło
- gorączka
- wysypka (gdziekolwiek na ciele)

Objawy te mogą być spowodowane zakażeniem mózgu (zapalenie mózgu lub PML) lub pokrywających go błon (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych).

Objawy innych poważnych zakażeń

- niewyjaśniona gorączka
- ciężka biegunka
- zadyszka
- przedłużające się zawroty głowy
- ból głowy
- utrata masy ciała
- apatia
- zaburzenia widzenia
- ból i zaczerwienienie oka (oczu)

Objawy reakcji alergicznej

- swędząca wysypka (pokrzywka)
- obrzęk twarzy, warg lub języka
- trudności w oddychaniu
- ból lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
- podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (lekarz lub pielęgniarka zauważą to, mierząc ciśnienie krwi pacjenta)

Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne podczas lub wkrótce po infuzji.

Objawy zaburzenia czynności wątroby

- zażółcenie skóry lub białkówki oczu
- ciemniejsza niż zazwyczaj barwa moczu.
- nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

W razie wystąpienia u pacjenta któregośkolwiek z wyżej wymienionych objawów lub jeśli pacjent uważa, że wystąpiło u niego zakażenie, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę**. Każdemu lekarzowi lub pielęgniarce, którzy są zaangażowani w leczenie pacjenta (nie tylko neurologowi) **należy pokazać Kartę ostrzegawczą pacjenta** oraz tę ulotkę dla pacjenta.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zakażenie dróg moczowych
- ból gardła i katar
- ból głowy
- zawroty głowy
- nudności
- ból stawów
- zmęczenie
- zawroty głowy, nudności, świąd i dreszcze podczas wstrzyknięcia lub wkrótce po jego wykonaniu

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów)

- niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może objawiać się błądnością skóry i może powodować uczucie duszności lub braku energii)
- alergia (nadwrażliwość)
- dreszcze
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- wymioty
- gorączka
- trudności w oddychaniu (duszność)
- zaczerwienienie twarzy lub ciała (uderzenia gorąca)
- zakażenie wirusem opryszczki
- dyskomfort w miejscu podania infuzji; może wystąpić siniak, zaczerwienienie, ból, swędzenie lub obrzęk

Niezbyt często (mogą występować u 1 na 100 pacjentów)

- ciężka alergia (reakcja anafilaktyczna)
- postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)
- stan zapalny po odstawieniu leku
- obrzęk twarzy
- zwiększona liczba krwinek białych (eozynofilia)
- zmniejszenie liczby płytek krwi
- łatwe siniaczenie (plamica)

Rzadko (mogą występować u 1 na 1000 pacjentów)

- półpasiec oczny
- ciężka niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może objawiać się błądzącością skóry i może powodować uczucie duszności lub braku energii)
- silny obrzęk tkanki podskórnej
- wysokie stężenie bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia), które może wywołać takie objawy, jak zażółcenie gałek ocznych lub skóry, gorączkę i zmęczenie

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- nietypowe zakażenia (tzw. zakażenia oportunistyczne)
- uszkodzenie wątroby

W przypadku podejrzenia zakażenia, **należy jak najszybciej porozmawiać z lekarzem**. Informacje te znajdują się również w otrzymanej od lekarza karcie ostrzegawczej pacjenta.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tysabri

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolka nieotwarta:

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór rozcieńczony:

Niezwłocznie po rozcieńczeniu zaleca się zastosowanie leku. Jeśli lek nie został użyty bezpośrednio po przygotowaniu, rozcieńczony roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C do 8°C i podać w infuzji w ciągu 8 godzin po rozcieńczeniu.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się w płynie cząstki stałe i (lub) w przypadku zmiany zabarwienia płynu w fiolce.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tysabri

Substancją czynną leku jest natalizumab. Każda fiołka z 15 ml koncentratu zawiera 300 mg natalizumabu (20 mg/ml). Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji zawiera około 2,6 mg/ml natalizumabu.

Pozostałe składniki to:

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny
Sodu fosforan dwuzasadowy, siedmiowodny
Sodu chlorek (patrz punkt 2 „Lek Tysabri zawiera sól”)
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Tysabri i co zawiera opakowanie

Tysabri jest przezroczystą, bezbarwną lub lekko mętną cieczą. Każde tekturowe pudełko zawiera jedną szklaną fiołkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 40

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

1. Przed rozcieńczeniem i podaniem obejrzyć fiolkę z lekiem Tysabri, czy płyn nie zawiera cząstek stałych. Nie wolno używać fiołki, jeśli widoczne są cząstki stałe i(lub) płyn w fiołce nie jest bezbarwny, przezroczysty lub lekko opalizujący.

2. Podczas przygotowywania leku należy używać aseptycznej techniki. Zdjąć zrywaną nakrywkę z fiolki. Wsunąć igłę strzykawki do fiolki przez środkową część gumowego korka i pobrać 15 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
3. Dodać 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do 100 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Delikatnie odwrócić pojemnik z roztworem Tysabri w celu całkowitego wymieszania zawartości. Nie wstrząsać.
4. Leku Tysabri nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozcieńczalnikami.
5. Przed podaniem obejrzyć rozcieńczony produkt leczniczy pod kątem obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Nie używać, jeśli wystąpiła zmiana zabarwienia lub obecne są cząstki stałe.
6. Rozcieńczony produkt leczniczy należy użyć tak szybko, jak jest to możliwe, i w ciągu 8 godzin od rozcieńczenia. Jeśli rozcieńczony produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C (nie zamrażać), przed infuzją odczekać do ogrzania roztworu do temperatury pokojowej.
7. Rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożylną przez 1 godzinę z szybkością około 2 ml/min.
8. Po zakończeniu infuzji przepłukać linię dożylną 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.
9. Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użycia.
10. W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę (Tysabri) i numer serii podawanego produktu.
11. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tysabri 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce natalizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Oprócz niniejszej ulotki pacjent otrzyma także kartę ostrzegawczą pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem i podczas leczenia lekiem Tysabri.

- Należy zachować tę ulotkę oraz kartę ostrzegawczą pacjenta, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać. Należy nosić ze sobą ulotkę i kartę ostrzegawczą pacjenta przez cały okres leczenia i przez sześć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki tego leku, gdyż działania niepożądane mogą wystąpić nawet po zaprzestaniu leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. **Co to jest lek Tysabri i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed przyjęciem leku Tysabri**
3. **Jak przyjmować lek Tysabri**
4. **Możliwe działania niepożądane**
6. **Jak przechowywać lek Tysabri**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**

1. Co to jest lek Tysabri i w jakim celu się go stosuje

Lek Tysabri stosuje się do leczenia stwardnienia rozsianego (SM). Zawiera on substancję czynną natalizumab. Jest ona nazywana przeciwciałem monoklonalnym.

SM powoduje stan zapalny w mózgu, który niszczy komórki nerwowe. Zapalenie powstaje, kiedy krwinki białe przenikają do mózgu i rdzenia kręgowego. Ten lek powstrzymuje przenikanie krwinek białych do mózgu. Zmniejsza to uszkodzenie nerwów wywoływane przez stwardnienie rozsiane.

Objawy stwardnienia rozsianego

Objawy stwardnienia rozsianego różnią się u poszczególnych pacjentów, u jednych mogą wystąpić niektóre objawy, u innych może nie wystąpić żaden z nich.

Mogą one obejmować: problemy z chodzeniem, drętwienie twarzy, rąk lub nóg, zaburzenia widzenia, znużenie, uczucie utraty równowagi lub zawrotu głowy, problemy z pęcherzem moczowym i jelitami, trudności w zebraniu myśli i koncentracji, depresję, ostry lub przewlekły ból, problemy seksualne, sztywność i skurcze mięśni.

Pojawienie się objawów nazywa się nawrotem (zwanym także zaostrzeniem lub atakiem).

Wystąpienie nawrotu może wiązać się z nagłym pojawieniem się objawów, w ciągu kilku godzin, lub powolnym nasilaniem się objawów przez kilka dni. Następnie objawy będą zwykle stopniowo zanikać (stan ten nazywa się remisją).

W jaki sposób lek Tysabri może pomóc?

W badaniach lek ten zmniejszał o około połowę stopniowe upośledzenie sprawności spowodowane SM i zmniejszał liczbę ataków stwardnienia rozsianego o około dwie trzecie. W trakcie leczenia tym

lekiem można nie odczuwać żadnej poprawy, jednak lek może nadal działać, zapobiegając pogorszeniu przebiegu stwardnienia rozsianego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tysabri

Przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem ważne jest omówienie z lekarzem możliwych korzystnych efektów leczenia oraz zagrożeń z nim związanych.

Kiedy nie przyjmować leku Tysabri:

- Jeśli pacjent ma **uczulenie** na natalizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta **rozpoznano PML** (postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia). PML jest niezbyt często występującym zakażeniem mózgu.
- Jeśli u pacjenta występuje poważne zaburzenie **układu odpornościowego** (może być wywołane chorobą, np. zakażeniem HIV), lub spowodowane lekami stosowanymi obecnie lub w przeszłości (patrz poniżej).
- Jeśli pacjent stosuje leki **wpływające na czynność układu odpornościowego**, w tym określone, inne leki przeznaczone do leczenia stwardnienia rozsianego. Nie wolno stosować tych leków w połączeniu z lekiem Tysabri.
- Jeśli u pacjenta **stwierdzono chorobę nowotworową** (chyba że jest to rodzaj raka skóry, zwany rakiem podstawnokomórkowym).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku oraz po dwóch latach leczenia tym lekiem **należy omówić z lekarzem**, czy lek Tysabri jest dla pacjenta najbardziej odpowiednim lekiem.

Możliwość wystąpienia zakażenia mózgu (PML)

U niektórych osób przyjmujących ten lek (mniej niż 1 na 100 osób) wystąpiło niezbyt częste zakażenie mózgu, tzw. PML (postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia). PML może prowadzić do ciężkiej niesprawności, a nawet zgonu.

- Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zleci **każdemu pacjentowi wykonanie badań krwi** w kierunku zakażenia wirusem JC. Wirus JC jest powszechnie występującym wirusem, który zwykle nie wywołuje objawów chorobowych. Jednakże PML wiąże się z namnażaniem wirusa JC w mózgu. Przyczyna tego stanu u niektórych pacjentów leczonych lekiem Tysabri jest niewyjaśniona. Lekarz przeprowadzi badanie krwi, żeby sprawdzić przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, czy są obecne w niej przeciwciała przeciw wirusowi JC, co świadczy o zakażeniu wirusem JC.
- Lekarz zleci **badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI)**, które będzie powtarzane w trakcie leczenia w celu wykluczenia PML.
- **Objawy PML** mogą być podobne do objawów nawrotu SM (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). PML może także wystąpić do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Tysabri.
- W przypadku zauważenia pogorszenia SM lub jakichkolwiek nowych objawów w trakcie leczenia lekiem Tysabri lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia **należy niezwłocznie poinformować lekarza**.

- **Należy powiedzieć swojemu partnerowi lub opiekunom**, na jakie objawy powinni zwracać uwagę (patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Niektóre objawy, takie jak zmiany nastroju lub zachowania, dezorientacja, trudności z mówieniem i komunikacją, mogą być trudne do rozpoznania przez pacjenta. W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów **może być konieczne wykonanie dalszych badań**. Pacjent powinien nadal zwracać uwagę na te objawy przez 6 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku Tysabri.
- Należy zachować kartę ostrzegawczą pacjenta otrzymaną od lekarza. Zawiera ona te informacje. Należy ją pokazać swojemu partnerowi lub opiekunom.

Istnieją trzy czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia PML podczas stosowania leku Tysabri.

Jeśli występują dwa lub więcej z tych czynników, ryzyko to jest nawet większe:

- Jeśli we krwi **występują przeciwciała przeciw wirusowi JC**. Świadczą one o obecności wirusa we krwi. Przed i w trakcie leczenia lekiem Tysabri będą wykonywane badania.
- Jeśli leczenie lekiem Tysabri **jest stosowane długo**, szczególnie, jeśli jest stosowane przez ponad dwa lata.
- **Jeśli pacjent w przeszłości przyjmował tzw. lek immunosupresyjny**, który osłabia aktywność układu odpornościowego organizmu.

Wirus JC powoduje także **inny stan** nazywany neuronopatią komórek ziarnistych (ang. *JC virus granule cell neuronopathy, JCV GCN*), który występował u niektórych pacjentów przyjmujących ten lek. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

W przypadku pacjentów z mniejszym ryzykiem rozwoju PML lekarz może regularnie powtarzać badania celem sprawdzenia, czy:

- u pacjenta nadal nie występują przeciwciała przeciwko wirusowi JC;
- u pacjenta leczonego przez ponad 2 lata nadal utrzymuje się niższy poziom przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi.

Jeśli u pacjenta wystąpi PML

Pacjent może otrzymać leczenie PML, a leczenie lekiem Tysabri zostanie przerwane. Po usunięciu leku Tysabri z ustroju u niektórych osób **występuje reakcja** zwana **IRIS** lub zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej. Może ona doprowadzić do nasilenia się choroby, w tym do pogorszenia czynności mózgu.

Należy zwracać uwagę na inne zakażenia

Niektóre zakażenia inne niż PML, które mogą być wywołane przez wirusy, bakterie lub inne przyczyny, mogą być także poważne.

Jeśli pacjent uważa, że wystąpiło u niego zakażenie, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę** (patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”)

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Tysabri a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- **Nie wolno podawać tego leku**, jeśli pacjent jest obecnie leczony lekami wpływającymi na działanie **układu odpornościowego**, w tym innymi lekami stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego.
- Nie można stosować tego leku, jeśli pacjent stosował **wcześniej** leki wpływające na działanie układu odpornościowego.

Ciąża i karmienie piersią

- **Nie stosować tego leku u kobiet w ciąży** bez wcześniejszego omówienia tego zagadnienia z lekarzem. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza o zajściu w ciążę, podejrzeniu zajścia w ciążę lub planowaniu ciąży.
- **Podczas stosowania leku Tysabri nie wolno karmić piersią.** Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy powinna zaprzestać karmienia piersią, czy też stosowania tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz rozważy ryzyko dla dziecka i korzyść dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zawroty głowy są bardzo częstym działaniem niepożądanym. W przypadku ich wystąpienia nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Tysabri zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 300 mg dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Tysabri

Lek Tysabri we wstrzyknięciach zostanie podany pacjentowi przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Lekarz może zastąpić inny lek stosowany w stwardnieniu rozsianym bezpośrednio lekiem Tysabri, jeśli nie występują żadne objawy zaburzeń spowodowanych poprzednim leczeniem.

- Lekarz zleci wykonanie **badania krwi** na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC oraz w celu wykluczenia innych możliwych zaburzeń.
- Lekarz zleci wykonanie **badania MRI**, które będzie powtarzane w trakcie leczenia.
- **W celu zmiany leczenia z niektórych leków stosowanych w leczeniu SM**, lekarz może zalecić przerwanie leczenia na pewien czas, aby mieć pewność, że większa część uprzednio stosowanego leku została usunięta z organizmu.
- Zalecana dawka dla osoby dorosłej to 300 mg podawane raz na 4 tygodnie.
- Każda dawka składa się z **dwóch wstrzyknięć** podawanych pod skórę, w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Podanie trwa do 30 minut.
- Informacje dla personelu medycznego na temat przygotowania i podawania tego leku we wstrzyknięciu są podane na końcu tej ulotki.

Przerwanie stosowania leku Tysabri

Ważne, aby regularnie przyjmować ten lek, szczególnie podczas kilku pierwszych miesięcy leczenia. Należy stosować lek tak długo, jak długo zdaniem pacjenta i lekarza lek jest pomocny. U pacjentów, którzy otrzymali jedną lub dwie dawki leku Tysabri, a następnie przerwali leczenie na trzy miesiące lub dłużej, prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznej było większe po wznowieniu leczenia.

Monitorowanie pod kątem reakcji alergicznej

U kilku pacjentów wystąpiła reakcja alergiczna na ten lek. Lekarz może monitorować pacjenta pod kątem reakcji alergicznej w trakcie wykonywania wstrzyknięć oraz przez 1 godzinę po ich wykonaniu. Patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Pominięcie zastosowania leku Tysabri

W przypadku pominięcia zwykłej dawki leku Tysabri należy ustalić z lekarzem najszybszy termin jej podania. Następnie można w dalszym ciągu kontynuować dawkowanie leku Tysabri co 4 tygodnie.

Czy lek Tysabri będzie zawsze działać?

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących Tysabri naturalne reakcje obronne organizmu mogą spowodować, że lek przestanie z czasem skutecznie działać, gdyż organizm wytworzy przeciwciała przeciwko temu lekowi. Lekarz może na podstawie badań krwi określić, czy lek nie działa właściwie, i może zdecydować w razie konieczności o zaprzestaniu leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Tysabri należy zwrócić się do lekarza. Lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Na etykiecie ampułko-strzykawki, jako skrótu określenia „podskórne” użyto s.c.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia którejkolwiek z poniższych dolegliwości.

Objawy zakażenia mózgu

- zmiany osobowości i zachowania, takie jak splątanie, majaczenie lub utrata przytomności
- napady padaczkowe (drgawki)
- bóle głowy
- mdłości/wymioty
- sztywność karku
- skrajna nadwrażliwość na jasne światło
- gorączka
- wysypka (gdziekolwiek na ciele)

Objawy te mogą być spowodowane zakażeniem mózgu (zapalenie mózgu lub PML) lub pokrywających go błon (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych).

Objawy innych poważnych zakażeń

- niewyjaśniona gorączka
- ciężka biegunka
- zadyszka
- przedłużające się zawroty głowy
- ból głowy
- utrata masy ciała
- apatia
- zaburzenia widzenia
- ból i zaczerwienienie oka (oczu)

Objawy reakcji alergicznej

- swędząca wysypka (pokrzywka)
- obrzęk twarzy, warg lub języka
- trudności w oddychaniu
- ból lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
- podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (lekarz lub pielęgniarka zauważą to, mierząc ciśnienie krwi pacjenta)

Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne podczas wstrzyknięcia lub wkrótce po jego wykonaniu.

Objawy zaburzenia czynności wątroby

- zażółcenie skóry lub białkówki oczu
- ciemniejsza niż zazwyczaj barwa moczu.
- nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

W razie wystąpienia u pacjenta któregokolwiek z wyżej wymienionych objawów lub jeśli pacjent uważa, że wystąpiło u niego zakażenie, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę**. Każdemu lekarzowi lub pielęgniarce, którzy są zaangażowani w leczenie pacjenta (nie tylko neurologowi) należy pokazać **Kartę ostrzegawczą pacjenta** oraz tę ulotkę dla pacjenta.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zakażenie dróg moczowych
- ból gardła i katar
- ból głowy
- zawroty głowy
- nudności
- ból stawów
- zmęczenie

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów)

- niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może objawiać się błądnością skóry i może powodować uczucie duszności lub braku energii)
- alergia (nadwrażliwość)
- dreszcze
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- wymioty
- gorączka
- trudności w oddychaniu (duszność)
- zaczerwienienie twarzy lub ciała (uderzenia gorąca)
- zakażenie wirusem opryszczki
- dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia; może wystąpić ból, siniak, zaczerwienienie, swędzenie lub obrzęk

Niezbyt często (mogą występować u 1 na 100 pacjentów)

- ciężka alergia (reakcja anafilaktyczna)
- postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)
- stan zapalny po odstawieniu leku
- obrzęk twarzy
- zwiększona liczba krwinek białych (eozynofilia)

Rzadko (mogą występować u 1 na 1000 pacjentów)

- pólpasiec oczny
- ciężka niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może objawiać się błądnością skóry i może powodować uczucie duszności lub braku energii)
- silny obrzęk tkanki podskórnej
- wysokie stężenie bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia), które może wywołać takie objawy, jak zażółcenie gałek ocznych lub skóry, gorączkę i zmęczenie

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- nietypowe zakażenia mózgu i oczu
- uszkodzenie wątroby

W przypadku podejrzenia zakażenia, **należy jak najszybciej porozmawiać z lekarzem**. Informacje te znajdują się również w otrzymanej od lekarza karcie ostrzegawczej pacjenta.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tysabri

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawki można przechowywać w ich oryginalnych opakowaniach przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze pokojowej (do 25 °C). Nie wolno ponownie umieszczać ampułko-strzykawek w lodówce.

Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się w płynie cząstki stałe i (lub) w razie zmiany zabarwienia płynu w ampułko-strzykawce.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tysabri

Substancją czynną leku jest natalizumab.

Każda 1 ml ampułko-strzykawka zawiera 150 mg natalizumabu.

Pozostałe składniki to:

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny

Sodu fosforan dwuzasadowy, siedmiowodny

Sodu chlorek (patrz punkt 2 „Lek Tysabri zawiera sól”)

Polisorbat 80 (E 433)

Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Tysabri i co zawiera opakowanie

Tysabri jest bezbarwnym do lekko żółtego, lekko opalizującym do opalizującego płynem.

Każde tekturowe pudełko zawiera dwie ampułko-strzykawki.

Tysabri jest dostępny w opakowaniach zawierających 2 ampułko-strzykawki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 40

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

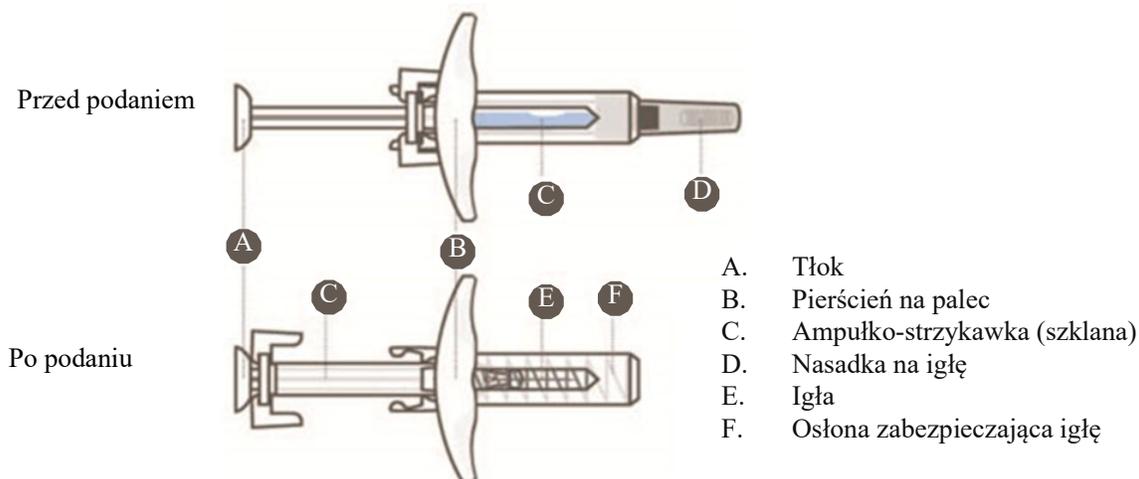
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Zalecaną dawkę 300 mg należy podać za pomocą dwóch 150 mg ampułko-strzykawek, patrz punkt 3 poniżej.

Instrukcja podania

Każda ampułko-strzykawka jest wyposażona w system osłony zabezpieczającej igłę, który automatycznie się aktywuje, kiedy tłok będzie całkowicie wciśnięty. Po zwolnieniu tłoka osłona zabezpieczająca igłę zakryje odsłoniętą igłę.



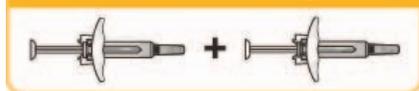
1. Wyjąć opakowanie z dawką leku z lodówki i pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej (do 25°C) przed wykonaniem wstrzyknięć. Zalecany czas pozostawienia do ogrzania to 30 minut.

Należy zapisać na opakowaniu tekturowym datę i godzinę wyjęcia opakowania z dawką z lodówki.

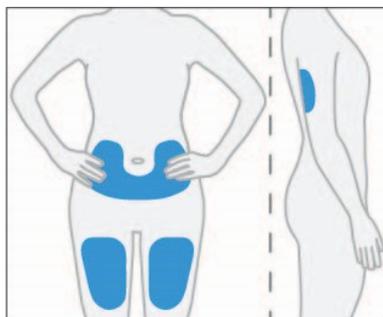
- **Nie należy używać zewnętrznych źródeł ciepła**, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania ampułko-strzykawek.
 - Na żadnym etapie **nie** dotykać ani nie zakładać ponownie nasadki na igłę. Ma to na celu uniknięcie przypadkowego ukłucia igłą.
2. **Wyjąć z tacy obie ampułko-strzykawki z produktem.** Sprawdzić, czy produkt leczniczy w każdej z ampułek jest bezbarwnym do lekko żółtego, lekko opalizującym roztworem niezawierającym widocznych cząstek stałych. W okienku widoczne mogą być pęcherzyki powietrza. Jest to normalne i nie będzie miało wpływu na dawkę.
 - **Sprawdzić obie** ampułko-strzykawki. **Nie należy** ich używać, jeśli:
 - ich ważność wygasła zgodnie z datą ważności na etykiecie ampułko-strzykawki (EXP) **lub**
 - były przechowywane w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ponad 24 godziny
 - kolor i przejrzystość nie jest zgodna z powyższym opisem lub płyn zawiera unoszące się na powierzchni cząstki stałe
 - obecne są oznaki uszkodzenia (pęknięcia, obtłuczenia itp.)
 - W razie zauważenia któregokolwiek z powyższych problemów należy **natychmiast** skontaktować się z apteką.
 3. Pełna dawka jest równoważna dwóm ampułko-strzykawkom podanym jedna po drugiej w nie dłuższym odstępie niż 30 minut między wstrzyknięciami.

Należy użyć dwie 150 mg ampułko-strzykawki

Pełna dawka = 300 mg.

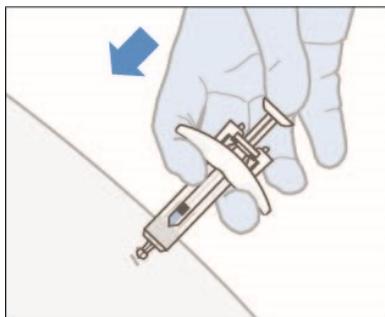


4. Podczas wykonywania wstrzyknięcia należy stosować aseptyczną technikę (zachować czystość i jałowość).
5. Wybrać pierwsze miejsce wstrzyknięcia podskórnego na udzie, brzuchu lub tylnej części ramienia.

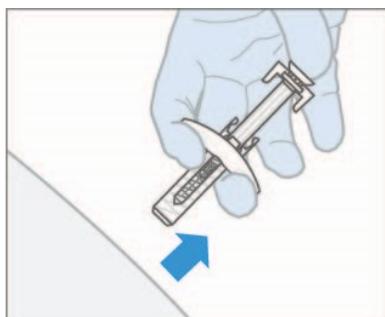


- **Nie** wstrzykiwać leku w miejsce, w którym skóra jest podrażniona, bolesna, zaczerwieniona, lub w którym występuje siniak, zakażenie lub blizna.
6. Wykonać pierwsze wstrzyknięcie.
 - Wybrać miejsce wstrzyknięcia i oczyścić skórę gazikiem nasączonym alkoholem.

- Pozostawić miejsce wstrzyknięcia do wyschnięcia.
 - **Nie należy** dotykać tego miejsca ani na nie dmuchać przed wykonaniem wstrzyknięcia.
 - Zdjąć nasadkę na igłę.
 - Delikatnie uchwycić płat skóry w oczyszczonym miejscu wstrzyknięcia za pomocą kciuka i palca wskazującego, aby utworzyło się małe uwypuklenie.
 - Trzymać ampułko-strzykawkę pod kątem 45°–90° do miejsca wstrzyknięcia. Szybko wbić igłę prosto w skórę do momentu, kiedy cała długość igły będzie wprowadzona pod skórę.
7. Powoli popchnąć tłok jednym, ciągłym ruchem to momentu, gdy ampułko-strzykawka będzie zupełnie pusta. Nie wyciągać ponownie tłoka.



8. Przed wyjęciem ampułko-strzykawki należy sprawdzić, czy jest ona pusta. Jeśli widoczna jest krew w miejscu wstrzyknięcia, należy przycisnąć wacik lub gazę. Nie masować skóry po wstrzyknięciu. Wyjmując ampułko-strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia, należy puścić tłok **PODCZAS** wyciągania igły prosto ze skóry. Po zwolnieniu tłoka osłona zabezpieczająca igłę zakryje odsłoniętą igłę.

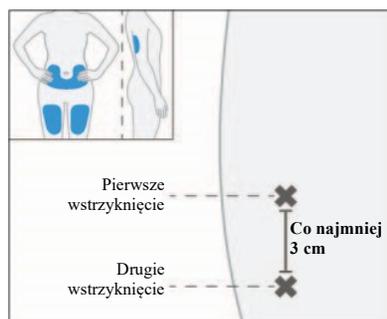


9. Wykonać wstrzyknięcia jedno po drugim bez większego odstępu czasu. Jeśli drugie wstrzyknięcie nie może być wykonane bezpośrednio po pierwszym, drugie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać w odległości co najmniej 3 cm od miejsca wykonania pierwszego wstrzyknięcia

Należy **obserwować** pacjentów w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości **podczas wstrzyknięć podskórnych i przez 1 godzinę po ich wykonaniu.**

Po podaniu pierwszych 6 dawek produktu Tysabri, pacjentów należy obserwować po wykonaniu podskórnego wstrzyknięcia, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Należy natychmiast przerwać podawanie leku we wstrzyknięciu, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na wystąpienie reakcji alergicznej [patrz punkt 4.4. ChPL].



10. Usunąć zużytą ampułko-strzykawkę zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji czynnej natalizumab, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących małopłytkowości (ang. *thrombocytopenia*, TCP) i immunologicznej (lub idiopatycznej) plamicy małopłytkowej (ang. *immune (or idiopathic) thrombocytopenic purpura*, ITP) pochodzących z badań klinicznych i nieklinicznych, piśmiennictwa, raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu i zewnętrznych baz danych dotyczących bezpieczeństwa, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między natalizumabem a małopłytkowością (TCP) i immunologiczną (lub idiopatyczną) plamicą małopłytkową (ITP) jest co najmniej zasadnie możliwy. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających natalizumab należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących natalizumabu komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu (-ów) leczniczego (-ych) zawierającego (-ych) substancję czynną natalizumab pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.