

**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 mmol (czyli 52 mg) sodu i 3 mg polisorbatu 80 (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, o pH 5,8-6,4 i osmolalności 268-308 mOsm/kg.

## 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 (bezpieczeństwo stosowania, 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.

Po pierwszych 12 dawkach dożylnych produktu Tysabri należy kontynuować obserwację pacjentów w trakcie wlewu. Jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje na wlew, obserwację po podaniu dawki można skrócić lub zrezygnować z obserwacji, zależnie od oceny klinicznej.

Pacjentów rozpoczynających ponownie leczenie natalizumabem po  $\geq 6$  miesięcznej przerwie należy obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji nadwrażliwości w trakcie wlewu i przez 1 godzinę po jego zakończeniu. Dotyczy to pierwszych 12 wlewów dożylnych po ponownym rozpoczęciu terapii.

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, *Podawanie dożylnie co 6 tygodni (Q6W)*). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, patrz materiały edukacyjne: 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 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).

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 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 specjalista 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 (zapalny zespół 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 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 III fazy, dotyczących stosowania natalizumabu w infuzji dożylniej w stwardnieniu rozsianym, leczenie skojarzone nawrotów kortykosteroidami podawanymi w krótkich cyklach nie było związane z większą częstością zakażeń. Kortykosteroidy w połączeniu z tym produktem leczniczym można stosować w krótkich cyklach.

#### Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

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

Dane z badania obserwacyjnego wykazały, że nie ma zwiększonego ryzyka PML w grupie pacjentów, u których zmieniono leczenie fingolimodem, fumaranem dimetylu lub teriflunomidem na leczenie natalizumabem w porównaniu z grupą pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu beta lub octanu glatirameru.

Nie przeprowadzono badań oceniających bezpieczeństwo stosowania natalizumabu po zastąpieniu nim produktów leczniczych modyfikujących przebieg choroby innych niż interferon beta, octan glatirameru, fingolimod, fumaran dimetylu i teriflunomid. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono inne leczenie na leczenie natalizumabem występuje zwiększone ryzyko PML w porównaniu z pacjentami, u których leczenie wyżej wymienionymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby zmieniono na leczenie natalizumabem. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy podobnie jak pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na natalizumab).

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 natalizumab.

#### Przerywanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerywaniu 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 przerywaniu 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 polisorbatu 80 (E 433)

Ten produkt leczniczy zawiera 3 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

#### Zawartość sodu

Przed rozcieńczeniem, ten produkt leczniczy zawiera 52 mg sodu na fiołkę produktu leczniczego, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Po rozcieńczeniu w 100 ml chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) ten produkt leczniczy zawiera 406 mg sodu na dawkę. Należy to uwzględnić w przypadku pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem zawartości 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 nieleczonej grupy kontrolnej w zakresie odpowiedzi humoralnej na antygen przypominający

(szczepionka tężcowa) i obserwowano jedynie nieznacznie wolniejszą i zmniejszoną odpowiedź humoralną na neoantymen (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.

Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania natalizumabu u kobiet w ciąży.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano małopłytkowość i niedokrwistość u niemowląt, których matki przyjmowały natalizumab w okresie ciąży. Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi, stężenia hemoglobiny i hematokrytu u noworodków, których matki leczono natalizumabem w okresie ciąży.

Ten produkt leczniczy może być stosowany w okresie ciąży tylko w razie wyraźnej potrzeby. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania natalizumabu, należy rozważyć przerwanie stosowania natalizumabu.

##### Karmienie piersią

Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznany. 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  $< 1/1\,000$ ), 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. 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<br>Zakażenie dróg moczowych | Zakażenie herpeswirusem | Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia                              | Półpasiec oczny                                           | Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez herpeswirusy<br>Neuronopatia komórek ziarnistych wywołana JCV<br>Martwiczna herpetyczna retinopatia |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>     |                                                                    | Niedokrwistość          | Małopłytkowość<br>Immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP)<br>Eozynofilia | Niedokrwistość hemolityczna<br>Jądrzaste krwinki czerwone |                                                                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>     |                                                                    | Nadwrażliwość           | Reakcja anafilaktyczna<br>Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej     |                                                           |                                                                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>            | Zawroty głowy<br>Ból głowy                                         |                         |                                                                            |                                                           |                                                                                                                                                               |

|                                                                       |                            |                                                                                              |               |                        |                     |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------|---------------------|
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i>                                          |                            | Uderzenia gorąca                                                                             |               |                        |                     |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> |                            | Duszność                                                                                     |               |                        |                     |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     | Nudności                   | Wymioty                                                                                      |               |                        |                     |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                           |                            |                                                                                              |               | Hiperbilirubina        | Uszkodzenie wątroby |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                           |                            | Świąd<br>Wysypka<br>Pokrzywka                                                                |               | Obrzęk naczynioruchowy |                     |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>              | Ból stawów                 |                                                                                              |               |                        |                     |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>                    | Zmęczenie                  | Gorączka<br>Dreszcze<br>Reakcja w miejscu podania infuzji<br>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia | Obrzęk twarzy |                        |                     |
| <i>Badania diagnostyczne</i>                                          |                            | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych<br>Obecność przeciwciał swoistych dla leku        |               |                        |                     |
| <i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>                      | Reakcja związana z infuzją |                                                                                              |               |                        |                     |

#### 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 pacjentorok 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.

### 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, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG03.

#### 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  $\alpha 4 \beta 1$  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 śródbłonek 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 śródbłonek 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. 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 Niepełności (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 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 |                 |
| Pacjenci                                                                                                                | RRMS (kryteria McDonald'a)                                                                                                           |                 |
| 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                                                                     |                 |
| Pacjenci                                                                                                                | 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)      |
| 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 <sub>95%</sub> 0,26; 0,41                                                                                 |                 |
| Dwa lata                                                                                                                | Wskaźnik częstości 0,32 CI <sub>95%</sub> 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 <sup>1</sup> (potwierdzenie po 12 tygodniach; wynik pierwotny) | 29%                                                                                                                                  | 17%             |
|                                                                                                                         | Współczynnik ryzyka 0,58, CI <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p<0,001                                                                      |                 |
| Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby <sup>1</sup> (potwierdzenie po 24 tygodniach)                  | 23%                                                                                                                                  | 11%             |
|                                                                                                                         | Współczynnik ryzyka 0,46, CI <sub>95%</sub> 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) |

| <b>Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Głównie cechy i wyniki</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |      |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------|
| Średnia liczba nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych                                                                                                                                                                                                                            | 11,0 | 1,9<br>(p<0,001) |
| Średnia liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T1-zależnych                                                                                                                                                                                                                                                          | 4,6  | 1,1<br>(p<0,001) |
| Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,2  | 0,1<br>(p<0,001) |
| <sup>1</sup> 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, IMA-06-02)

Badanie obserwacyjne produktu leczniczego Tysabri (TOP, IMA-06-02) było wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem rozpoczętym w 2007 roku w celu oceny rzeczywistych wyników bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem leczniczym Tysabri, na podstawie danych pochodzących z obserwacji obejmującej okres do około 15 lat. W badaniu zebrano dane od 6319 pacjentów z 17 krajów, w tym od 1145 pacjentów z ekspozycją trwającą do 10 lat i 102 pacjentów z ekspozycją trwającą do 15 lat.

Podsumowując, wyniki analiz w badaniu TOP dotyczące bezpieczeństwa stosowania były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania natalizumabu. U pacjentów obserwowano zmniejszenie uśrednionej w stosunku rocznym częstości nawrotów (ang. *annualized relapse rate*, ARR) przed leczeniem, niezależnie od liczby wcześniejszych nawrotów, wyjściowej punktacji w skali EDSS, wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych lub liczby zastosowanych produktów leczniczych modyfikujących przebieg choroby przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem. W całej populacji częstość ARR wynosiła 0,17 (95% CI: 0,17, 0,18) w ciągu 15 lat obserwacji. U pacjentów leczonych natalizumabem średnie wyniki w skali EDSS były podobne w okresie od początku badania (3,5, SD = 1,61) do 15. roku (3,4, SD = 1,97).

Łącznie 5635 pacjentów otrzymywało inne leczenie modyfikujące przebieg choroby przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem. U pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu beta, octanu glatirameru lub fingolimodu uzyskano podobne wyniki skuteczności leczenia jak w całej populacji leczonej natalizumabem.

#### 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  $\geq$ 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 (TOUCH Prescribing Program) 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  $\geq 1$  rok przed zmianą dawkowania na schemat EID. W analizie 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).

Przeprowadzono modelowanie skuteczności u pacjentów, którzy zmienili dawkowanie na schemat z większym odstępem między dawkami po upływie  $\geq 1$  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 odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek wynosi  $\geq 7$  tygodni. Nie zakończono żadnych prospektywnych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić te hipotezy.

Nie ustalono skuteczności podawania natalizumabu w schemacie dawkowania EID, zatem stosunek korzyści do ryzyka takiej terapii jest nieznany (patrz *Podawanie dożylne co 6 tygodni (Q6W)*).

### *Podawanie dożylne co 6 tygodni (Q6W)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w prospektywnym, randomizowanym, interwencyjnym, kontrolowanym, otwartym, zaślepionym dla badaczy, międzynarodowym badaniu III fazy (NOVA, 101MS329) z udziałem pacjentów z RRMS zakwalifikowanych według kryteriów McDonalda z 2017 r. otrzymujących natalizumab dawkowany dożylnie co 6 tygodni. Celem badania było oszacowanie różnicy w skuteczności między schematem dawkowania co 6 tygodni (Q6W) i co 4 tygodnie (Q4W).

W badaniu zrandomizowano 499 pacjentów w wieku 18–60 lat, z oceną w skali EDSS  $\leq 5,5$  podczas badania przesiewowego, którzy przez co najmniej 1 rok otrzymywali leczenie natalizumabem podawanym dożylnie w schemacie Q4W i byli klinicznie stabilni (brak nawrotu w ciągu ostatnich 12 miesięcy, brak zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu (Gd) w obrazach T1-zależnych podczas badania przesiewowego). W ramach badania oceniano pacjentów, którzy zmienili schemat dawkowania na Q6W po co najmniej 1 roku leczenia natalizumabem podawanym dożylnie w schemacie Q4W, w odniesieniu do pacjentów kontynuujących leczenie dożylne w schemacie Q4W.

Wyjściowe podgrupy demograficzne wyróżnione ze względu na wiek, płeć, czas trwania leczenia natalizumabem, kraj, masę ciała, obecność przeciwciał anti-JCV oraz liczbę nawrotów w ciągu roku poprzedzającego podanie pierwszej dawki, liczbę nawrotów podczas leczenia natalizumabem, liczbę wcześniejszych terapii DMT oraz rodzaj wcześniejszych terapii DMT w obu badanych grupach, leczonych według schematu dawkowania Q6W i Q4W, były podobne.

| <b>Tabela 3. Badanie kliniczne NOVA: Główne cechy i wyniki</b>                                          |                                                                                                                                           |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Schemat                                                                                                 | Monoterapia; prospektywne, randomizowane, interwencyjne, kontrolowane, otwarte, zaślepienie dla badaczy, międzynarodowe badanie IIIb fazy |                                    |
| Pacjenci                                                                                                | RRMS (kryteria McDonald'a)                                                                                                                |                                    |
| Podawanie leku (część 1.)                                                                               | Natalizumab Q4W<br>300 mg dożylnie                                                                                                        | Natalizumab Q6W<br>300 mg dożylnie |
| Zrandomizowani                                                                                          | 248                                                                                                                                       | 251                                |
| <b>WYNIKI</b>                                                                                           |                                                                                                                                           |                                    |
| Populacja mITT <sup>a</sup> w części 1. w 72. tygodniu                                                  | 242                                                                                                                                       | 247                                |
| Nowe/nowo powiększone (N/NP) zmiany w obrazach T2-zależnych od początku badania do 72. tygodnia         |                                                                                                                                           |                                    |
| Pacjenci z liczbą zmian = 0                                                                             | 189 (78,1%)                                                                                                                               | 202 (81,8%)                        |
| = 1                                                                                                     | 7 (3,6%)                                                                                                                                  | 5 (2,0%)                           |
| = 2                                                                                                     | 1 (0,5%)                                                                                                                                  | 2 (0,8%)                           |
| = 3                                                                                                     | 0                                                                                                                                         | 0                                  |
| = 4                                                                                                     | 0                                                                                                                                         | 0                                  |
| ≥ 5                                                                                                     | 0                                                                                                                                         | 2* (0,8%)                          |
| brak danych                                                                                             | 45 (18,6%)                                                                                                                                | 36 (14,6%)                         |
| Skorygowana średnia liczba N/NP zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych (główny punkt końcowy)* | 0,05<br>(0,01; 0,22)                                                                                                                      | 0,20<br>(0,07; 0,63)               |
| 95% CI <sup>b,c</sup>                                                                                   | p = 0,0755                                                                                                                                |                                    |
| Odsetek pacjentów, u których wystąpiły N/NP zmiany w obrazach T2-zależnych                              | 4,1%                                                                                                                                      | 4,3%                               |
| Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych                    | 0,8%                                                                                                                                      | 1,2%                               |
| Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zmiany ulegające wzmocnieniu przez Gd                            | 0,4%                                                                                                                                      | 0,4%                               |
| Skorygowana częstość nawrotów w ciągu roku                                                              | 0,00010                                                                                                                                   | 0,00013                            |
| Odsetek pacjentów bez nawrotów**                                                                        | 97,6%                                                                                                                                     | 96,9%                              |
| Odsetek pacjentów bez potwierdzonego pogorszenia wyniku EDSS po 24 tygodniach                           | 92%                                                                                                                                       | 90%                                |

**Tabela 3. Badanie kliniczne NOVA: Główne cechy i wyniki**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <sup>a</sup> Populacja mITT obejmująca wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (natalizumab SID [schemat ze standardowym odstępem między dawkami] lub natalizumab EID [schemat z wydłużonym odstępem między dawkami]) i mieli co najmniej 1 wynik po rozpoczęciu badania w następujących ocenach skuteczności klinicznej: ocena skuteczności za pomocą badań MRI, nawroty, skala EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI. |
| <sup>b</sup> Oszacowana za pomocą regresji ujemnej dwumianowej, w której klasyfikacją jest leczenie, a zmienne towarzyszące to początkowa masa ciała ( $\leq 80$ w por. z $> 80$ kg), czas trwania leczenia natalizumabem w punkcie początkowym ( $\leq 3$ w por. z $> 3$ lata) oraz region (Ameryka Północna, Wielka Brytania, Europa i Izrael oraz Australia).                                                                                                        |
| <sup>c</sup> Zaobserwowane zmiany są uwzględnione w analizie niezależnie od zdarzeń równoczesnych, a wartości brakujące w związku ze skutecznością lub bezpieczeństwem (6 pacjentów przeszło na schemat dawkowania Q4W, a po jednym pacjentem w schematach Q6W i Q4W przerwało leczenie) są wyliczone na podstawie najgorszego przypadku u pacjentów leczonych podczas tej samej wizyty w tej samej leczonej grupie albo w inny sposób przez szereg imputacji.          |
| * Różnicę w liczbie N/NP zmian między dwiema leczonymi grupami spowodowała wysoka liczba zmian występujących u dwóch pacjentów w grupie ze schematem dawkowania Q6W – u jednego z tych pacjentów zmiany wystąpiły trzy miesiące po przerwaniu leczenia, a u drugiego pacjenta w 72. tygodniu rozpoznano bezobjawowy przypadek PML.                                                                                                                                      |
| ** Nawroty – nawroty kliniczne oceniono na podstawie nowych lub nawracających objawów neurologicznych niezwiązanych z gorączką ani zakażeniem, trwających co najmniej 24 godziny.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wielokrotnym podaniu dożylnym dawki 300 mg natalizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym średnie maksymalne obserwowane stężenie w surowicy wynosiło  $110 \pm 52$  µg/ml. Średnie minimalne stężenia natalizumabu w stanie stacjonarnym w okresie dawkowania mieściły się w zakresie od 23 µg/ml do 29 µg/ml w schemacie dawkowania Q4W. W dowolnym momencie średnie minimalne stężenia w schemacie Q6W były o około 60% do 70% niższe niż w przypadku stosowania schematu Q4W. Przewidywany czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wyniósł 24 tygodnie. Populacyjna analiza farmakokinetyczna uwzględniła 12 badań i obejmuje 1781 pacjentów otrzymujących dawki od 1 do 6 mg/kg oraz stałe dawki 150/300 mg.

### Dystrybucja

Mediana objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 5,96 l (5,59–6,38 l, 95% przedział ufności).

### Eliminacja

Szacunkowa mediana klirensu liniowego w populacji wynosiła 6,08 ml/h (5,75–6,33 ml/h, 95% przedział ufności), a szacowana mediana okresu półtrwania wynosiła 28,2 dnia. Przedział 95 percentyla końcowego okresu półtrwania wynosił od 11,6 do 46,2 dnia.

W populacji 1781 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 II fazy. Klirens natalizumabu zwiększał się mniej niż proporcjonalnie do masy ciała - zmiana masy ciała o  $\pm 43\%$  powodowała zmianę klirensu zaledwie od 33% do 30%. Obecność przetrwałych przeciwciał przeciwko natalizumabowi zwiększała klirens natalizumabu około 2,45-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 integriną  $\alpha 4$  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 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 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

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu przez 72 godziny w temperaturze 2°C – 8°C i do 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia 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 24 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 – 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 chlorobutylowa) i kapslem (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 obejrzeć 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 dożylniej (iv.) 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.
- 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 24 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 dożylniej 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 fiolka 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 <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-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.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w 1 ml roztworu do wstrzykiwań (więcej informacji, patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór bezbarwny do lekko żółtego, lekko opalizujący do opalizującego, o pH 5,8-6,4 i osmolalności 114-144 mOsm/kg.

## 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. 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).

W przypadku podawania produktu leczniczego przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego w warunkach pozaszpitalnych, samodzielnego podawania produktu przez pacjenta lub podawania go przez opiekuna (patrz poniżej) należy dostarczyć Listę kontrolną (Wskazówki edukacyjne, patrz punkt 4.4).

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, 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 dożylniej) 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 (bezpieczeństwo stosowania, 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

Produkt Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, jest przeznaczony do podawania wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.). Produkt nie jest przeznaczony do podawania we wlewie dożylnym (i.v.).

Należy podać dwie ampułko-strzykawki (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 (co najmniej 6 cm od pępka) lub tylną część ramienia (w tym ostatnim przypadku wstrzyknięcie wykonuje wyłącznie osoba należąca do fachowego personelu medycznego lub opiekun). 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. Puszczenie 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).

Podając pierwsze sześć dawek natalizumabu, pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej natalizumabu, należy obserwować podczas wstrzyknięcia oraz przez 1 godzinę po jego wykonaniu pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych ze wstrzyknięciem, w tym nadwrażliwości. W przypadku pacjentów aktualnie leczonych natalizumabem, którzy otrzymali już co najmniej sześć dawek, niezależnie od drogi podania pierwszych sześciu dawek natalizumabu, 1-godzinną obserwację po wstrzyknięciu można skrócić lub jej zaniechać dla kolejnych wstrzyknięć podskórnych na podstawie oceny klinicznej, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem/wlewem.

## Podawanie produktu w warunkach pozaszpitalnych

Można rozważyć podawanie natalizumabu we wstrzyknięciach przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego w warunkach pozaszpitalnych (np. w domu) u pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali co najmniej sześć dawek natalizumabu, tj. u których nie wystąpiły reakcje nadwrażliwości. Decyzję o podawaniu pacjentowi produktu leczniczego we wstrzyknięciach w warunkach pozaszpitalnych należy podjąć po przeprowadzeniu oceny przez lekarza specjalistę i na jego zalecenie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zwracać uwagę na wczesne objawy podmiotowe i przedmiotowe PML (dalsze informacje na temat PML i wskazówki edukacyjne, patrz punkt 4.4).

## Podawanie samodzielne lub przez opiekuna

Samodzielne podawanie przez pacjenta lub podawanie przez opiekuna można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali co najmniej sześć dawek natalizumabu, tj. u których nie wystąpiły reakcje nadwrażliwości. Decyzję należy podjąć po przeprowadzeniu oceny przez lekarza specjalistę i zgodnie z jego zaleceniem.

Pacjent lub opiekun musi podać co najmniej dwie dawki drogą podskórną (po dwa wstrzyknięcia) pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego. Pacjenta i opiekuna należy poinstruować, aby przed podaniem każdej dawki przeczytali Kartę ostrzegawczą pacjenta i sprawdzili Listę kontrolną. Należy doradzić pacjentowi lub opiekunowi, aby zwracali uwagę na wczesne objawy podmiotowe i przedmiotowe PML (dalsze informacje na temat PML i Wskazówki edukacyjne, patrz

punkt 4.4), a w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, aby przerwali podawanie i natychmiast zwrócili się o pomoc lekarską.

Po przerwie w leczeniu trwającej 3 miesiące lub dłużej sześć kolejnych dawek musi zostać podanych pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

#### 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 z leczenia 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 dożylne 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).

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 specjalista 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 (zapalny zespół 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).

Osoby należące do fachowego personelu medycznego podające natalizumab we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych np. w domu pacjenta, powinny przed każdym takim zabiegiem i w przypadku każdego pacjenta sprawdzić Listę kontrolną. W przypadku podawania samodzielnego przez pacjenta lub podawania przez opiekuna należy ich poinstruować, aby przed podaniem każdej dawki sprawdzili Listę kontrolną przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych.

## 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 (3 miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględniać 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. Jeśli produkt leczniczy jest podawany samodzielnie przez pacjenta lub podaje go opiekun, należy ich poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy zalecić pacjentowi lub opiekunowi, aby przerwali podawanie i natychmiast zwrócili się o pomoc lekarską.

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 III fazy, dotyczących stosowania natalizumabu w infuzji dożylnej w stwardnieniu rozsianym, leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstotnością 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.

Dane z badania obserwacyjnego wykazały, że nie ma zwiększonego ryzyka PML w grupie pacjentów, u których zmieniono leczenie fingolimodem, fumaranem dimetylu lub teriflunomidem na leczenie natalizumabem w porównaniu z grupą pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu beta lub octanu glatirameru.

Nie przeprowadzono badań oceniających bezpieczeństwo stosowania natalizumabu po zastąpieniu nim produktów leczniczych modyfikujących przebieg choroby innych niż interferon beta, octan glatirameru, fingolimod, fumaran dimetylu i teriflunomid. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono inne leczenie na leczenie natalizumabem występuje zwiększone ryzyko PML w porównaniu z pacjentami, u których leczenie wyżej wymienionymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby zmieniono na leczenie natalizumabem. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy podobnie, jak pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na natalizumab).

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, 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 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 żółtaczkę lub wymioty. W razie 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 natalizumab.

## 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 polisorbatu 80 (E 433)

Ten produkt leczniczy zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w każdej ampułko-strzykawce, co odpowiada 0,8 mg na dawkę. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

## 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.

Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania natalizumabu u kobiet w ciąży.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano małopłytkowość i niedokrwistość u niemowląt, których matki przyjmowały natalizumab w okresie ciąży. Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi, stężenia hemoglobiny i hematokrytu u noworodków, których matki leczono natalizumabem w okresie ciąży.

Ten produkt leczniczy może być stosowany w okresie ciąży tylko w razie wyraźnej potrzeby. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania natalizumabu, należy rozważyć przerwanie stosowania natalizumabu.

##### Karmienie piersią

Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznany. 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 podskórnie był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego dożylnie, z wyjątkiem bólu w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku pacjentów przyjmujących natalizumab 300 mg co 4 tygodnie podskórnie 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  $< 1/1\ 000$ ), 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. 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<br>Zakażenie dróg moczowych | Zakażenie herpeswirusem | Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia                              | Półpasiec oczny                                           | Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez herpeswirusy<br>Neuronopatia komórek ziarnistych wywołana JCV<br>Martwiczna herpetyczna retinopatia |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>     |                                                                    | Niedokrwistość          | Małopłytkowość<br>Immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP)<br>Eozynofilia | Niedokrwistość hemolityczna<br>Jądrzaste krwinki czerwone |                                                                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>     |                                                                    | Nadwrażliwość           | Reakcja anafilaktyczna<br>Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej     |                                                           |                                                                                                                                                               |

| 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>Zaburzenia układu nerwowego</i>                                    | Zawroty głowy<br>Ból głowy     |                                                                                              |                       |                        |                          |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i>                                          |                                | Uderzenia gorąca                                                                             |                       |                        |                          |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> |                                | Duszność                                                                                     |                       |                        |                          |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     | Nudności                       | Wymioty                                                                                      |                       |                        |                          |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                           |                                |                                                                                              |                       | Hiperbilirubinemia     | Uszkodzenie wątroby      |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                           |                                | Świąd<br>Wysypka<br>Pokrzywka                                                                |                       | Obrzęk naczynioruchowy |                          |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>              | Ból stawów                     |                                                                                              |                       |                        |                          |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>                    | Zmęczenie                      | Gorączka<br>Dreszcze<br>Reakcja w miejscu podania infuzji<br>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia | Obrzęk twarzy         |                        |                          |
| <i>Badania diagnostyczne</i>                                          |                                | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych<br>Obecność przeciwciał swoistych dla leku        |                       |                        |                          |
| <i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>                      | Reakcja związana z infuzją     |                                                                                              |                       |                        |                          |

#### 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 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, przetrwałe przeciwciała przeciwko natalizumabowi rozwinęły się u jednego (4%) z 26 pacjentów, którzy przyjmowali natalizumab podskórnie. Przeciwciała wykryto jednorazowo u kolejnych 5 pacjentów (19%). W 60-tygodniowym badaniu REFINE z udziałem pacjentów z SM u żadnego z pacjentów, którzy zmienili leczenie z dożylnego podawania natalizumabu na podawanie podskórne (136 pacjentów), 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 pacjentorok 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.

#### 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.

#### 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, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG03.

#### 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 neutrofili. 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 śródbłonek 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 śródbłonek 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.

Szacuje się, że EC50 natalizumabu wiążącego się z integryną  $\alpha 4\beta 1$  wynosi 2,04 mg/l w oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny i farmakodynamiczny. Nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z integryną  $\alpha 4\beta 1$  po podawaniu natalizumabu 300 mg co 4 tygodnie podskórnym lub dożylnym. Średnia PD (wysycenie alfa-4 na limfocytach jednojądrzastych) dla schematów podawania dożylnego Q6W i Q4W była podobna, z różnicą procentową średniego wysycenia alfa-4 w zakresie od 9% do 16%.

## 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 Niepełności (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 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.

| <b>Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki</b> |                                                                                                                                      |             |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Schemat                                                          | Monoterapia; randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, w grupach równoległych przez 120 tygodni |             |
| Pacjenci                                                         | RRMS (kryteria McDonald'a)                                                                                                           |             |
| 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                                                                     |             |
| Pacjenci                                                         | 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)  |
| 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 <sub>95%</sub> 0,26; 0,41                                                                                 |             |
| Dwa lata                                                         | Wskaźnik częstości 0,32 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,40                                                                                 |             |

| <b>Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki</b>                                                                                                                                                                                                                                                        |       |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------|
| Odsetek pacjentów bez nawrotów                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |                 |
| Po jednym roku                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 53%   | 76%             |
| Po dwóch latach                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 41%   | 67%             |
| Niesprawność                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |                 |
| Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby <sup>1</sup> (potwierdzenie po 12 tygodniach; wynik pierwotny)                                                                                                                                                                                                 | 29%   | 17%             |
| Współczynnik ryzyka 0,58, CI <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p<0,001                                                                                                                                                                                                                                                         |       |                 |
| Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby <sup>1</sup> (potwierdzenie po 24 tygodniach)                                                                                                                                                                                                                  | 23%   | 11%             |
| Współczynnik ryzyka 0,46, CI <sub>95%</sub> 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)   |
| <sup>1</sup> 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, IMA-06-02)

Badanie obserwacyjne produktu leczniczego Tysabri (TOP, IMA-06-02) było wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem rozpoczętym w 2007 roku w celu oceny rzeczywistych wyników bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem leczniczym Tysabri, na podstawie danych pochodzących z obserwacji obejmującej okres do około 15 lat. W badaniu zebrano dane od 6319 pacjentów z 17 krajów, w tym od 1145 pacjentów z ekspozycją trwającą do 10 lat i 102 pacjentów z ekspozycją trwającą do 15 lat.

Podsumowując, wyniki analiz w badaniu TOP dotyczące bezpieczeństwa stosowania były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania natalizumabu. U pacjentów obserwowano zmniejszenie uśrednionej w stosunku rocznym częstości nawrotów (ang. *annualized relapse rate*, ARR) przed leczeniem, niezależnie od liczby wcześniejszych nawrotów, wyjściowej punktacji w skali EDSS, wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych lub liczby zastosowanych produktów

lecniczych modyfikujących przebieg choroby przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem. W całej populacji częstość ARR wynosiła 0,17 (95% CI: 0,17, 0,18) w ciągu 15 lat obserwacji. U pacjentów leczonych natalizumabem średnie wyniki w skali EDSS były podobne w okresie od początku badania (3,5, SD = 1,61) do 15. roku (3,4, SD = 1,97).

Łącznie 5635 pacjentów otrzymywało inne leczenie modyfikujące przebieg choroby przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem. U pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu beta, octanu glatirameru lub fingolimodu uzyskano podobne wyniki skuteczności leczenia jak w całej populacji leczonej natalizumabem.

### 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  $\geq 14$  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 (TOUCH Prescribing Program) 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  $\geq 1$  rok przed zmianą dawkowania na schemat EID. W analizie 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 nieznany (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono modelowanie skuteczności u pacjentów, którzy zmienili dawkowanie na schemat z większym odstępem między dawkami po upływie  $\geq 1$  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 odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek wynosi  $\geq 7$  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 II fazy (REFINE) bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kilku schematów dawkowania natalizumabu (300 mg dożylnie co 4 tygodnie, 300 mg podskórną co 4 tygodnie, 300 mg dożylnie co 12 tygodni, 300 mg podskórną co 12 tygodni, 150 mg dożylnie co 12 tygodni i 150 mg podskórną co 12 tygodni) u dorosłych pacjentów (n = 290) z RRMS. Pacjenci 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<sup>+</sup> w MRI oraz nowych lub nowo powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych niepowiązanych z Gd<sup>+</sup> w obrazach T1-zależnych). Średnia liczba CUA w grupie przyjmującej 300 mg podskórnie 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 I fazy (DELIVER) mającym na celu ustalenie dawki optymalnej. Dwunastu pacjentów z RRMS oraz 14 pacjentów z wtórnym postępującym stwardnieniem rozsianym zostało włączonych do grup otrzymujących leczenie podskórnie. Głównym celem badania było porównanie farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD) pojedynczej 300 mg dawki natalizumabu podanej podskórnie lub domięśniowo z 300 mg dawką natalizumabu podaną w infuzji dożylnej 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<sup>+</sup> w MRI mózgu od początku badania do 32. tygodnia. Po punkcie początkowym nie stwierdzono żadnych zmian Gd<sup>+</sup> u żadnego z pacjentów przyjmujących natalizumab bez względu na stadium choroby (RRMS lub wtórne postępujące SM), przydzieloną drogę podania czy obecność zmian Gd<sup>+</sup> 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 dożylnej. Małe wielkości próby oraz zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza 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 I fazy, mającym na celu ustalenie dawki optymalnej, oceniającym farmakokinetykę natalizumabu podawanego podskórnie i domięśniowo pacjentom 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 84%. 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 pacjentów 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  $C_{\text{trough}}$ , które było porównywalne do tego uzyskanego po dożylnym podaniu dawki 300 mg co 4 tygodnie. Przewidziany czas do uzyskania stanu stacjonarnego wynosił około 24 tygodni. W przypadku zarówno dożylnego, jak i podskórnego podania natalizumabu (co 4 tygodnie) uzyskane wartości  $C_{\text{trough}}$  skutkowały porównywalnym wiązaniem z integralną  $\alpha\beta 1$ .

### 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 zbiorami współzmiennych w uaktualnionej populacyjnej analizie farmakokinetycznej.

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

### Eliminacja

Szacunkowa mediana klirensu liniowego w populacji wynosiła 6,21 ml/h (5,60 do 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 II fazy. 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 integralną  $\alpha 4$  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**

3 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-strzykawkę można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez maksymalnie łączny czas do 24 godzin, wliczając czas potrzebny na osiągnięcie temperatury pokojowej przed podaniem. Ampułko-strzykawkę można ponownie umieścić w lodówce i użyć przed upływem terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku. Datę i godzinę wyjęcia opakowania z lodówki należy zapisać na tekturowym pudełku. Należy wyrzucić ampułko-strzykawkę, jeśli były poza lodówką dłużej niż 24 godziny. Nie używać zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, do ogrzania ampułko-strzykawek.

## **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.

Wielkości opakowań:

Opakowanie zawiera dwie ampułko-strzykawki po 150 mg, na jedną dawkę.

Opakowanie zbiorcze zawiera sześć ampułko-strzykawek po 150 mg (3 opakowania po 2), na trzy dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

EU/1/06/346/003

## **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 <https://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 MA Inc.  
5000 Davis Drive  
Morrisville  
North Carolina 27560  
USA

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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 materiały edukacyjne wymienione poniżej. Przed wdrożeniem, podmiot odpowiedzialny uzgodni treść i format materiałów edukacyjnych, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszystkie inne aspekty programu, z właściwymi organami krajowymi.

- Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego:
  - Charakterystyka Produktu Leczniczego
  - Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tysabri (Informacje dla lekarza)
  - Dla osób należących do fachowego personelu medycznego podających produkt Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych:
    - Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych
    - Dodatkowe informacje dla fachowego personelu medycznego
- Pakiet z informacjami dla pacjenta:
  - Ulotka dla pacjenta
  - Karta ostrzegawcza pacjenta
  - Formularze rozpoczęcia i kontynuacji leczenia
  - Formularz zakończenia leczenia

Dla pacjentów i opiekunów podających produkt Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych: Lista kontrolna 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 anty-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 zapalnego zespołu 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.
- Przypomnienie, że obowiązkiem prowadzącego lekarza specjalisty jest określenie, czy pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem Tysabri we wstrzyknięciach podskórnych w warunkach pozaszpitalnych w regularnych odstępach czasu oraz zapewnienie odpowiedniego monitorowania w kierunku PML (w tym monitorowania pod kątem czynników ryzyka i przeprowadzanie badań przesiewowych metodą MRI).
- Oświadczenie, że podawanie produktu Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych nie zastępuje potrzeby regularnego kontaktu z lekarzem specjalistą oraz monitorowania klinicznego pacjenta przez lekarza.

#### **Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych:**

- Listę kontrolną opracowano, aby ułatwić osobom należącym do fachowego personelu medycznego oraz pacjentom/opiekunom podającym produkt Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym identyfikację czynników ryzyka i wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych PML.
- Listy kontrolnej powinien przestrzegać zarówno fachowy personel medyczny, jak i pacjenci i opiekunowie podający produkt Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych. Listę tę należy sprawdzać przed każdym podaniem produktu Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym.

- Wytyczne oparte na podstawie odpowiedzi pacjenta/opiekuna na punkty Listy kontrolnej, dotyczące konsultacji z nadzorującym lekarzem specjalistą, który pozostaje odpowiedzialny za określenie kolejnych kroków dotyczących zasadności i czasu podania produktu Tysabri, jeśli podejrzewa się objawy przedmiotowe lub podmiotowe albo nowe czynniki ryzyka wystąpienia PML.
- Oświadczenie, że Lista kontrolna nie zastępuje konsultacji z lekarzem specjalistą zajmującym się pacjentem.

#### **Dodatkowe informacje dla fachowego personelu medycznego:**

- Informacje ogólne dotyczące PML, mające ułatwić osobom należącym do fachowego personelu medycznego zrozumienie i wykorzystanie Listy kontrolnej przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych.
- Informacje na temat **rozpoznawania czynników ryzyka** PML związanych ze stosowaniem produktu Tysabri, w tym szczegóły dotyczące algorytmu szacującego ryzyko PML według czynników ryzyka (obecności przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama [JCV], wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych oraz czasu trwania leczenia [w latach]) i, jeśli ma to zastosowanie, stratyfikacji tego ryzyka według wartości wskaźnika.
- 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**.
- Szczegółowe informacje dotyczące oceny klinicznej PML, w tym cechy kliniczne mogące ułatwić odróżnienie zmian spowodowanych stwardnieniem rozsianym od PML.
- Oświadczenie, że wszystkie dane dostępne w celu scharakteryzowania ryzyka PML dotyczą podania drogą dożylną. Biorąc pod uwagę podobne profile farmakodynamiczne, przyjmuje się takie samo ryzyko PML oraz takie same istotne czynniki ryzyka dla różnych dróg podania.
- Przypomnienie, że pacjent musi otrzymać Kartę ostrzegawczą pacjenta i że Kartę można zamówić u lokalnego przedstawiciela firmy Biogen.
- Przypomnienie, że prowadzący lekarz odpowiada za określenie czy pacjent kwalifikuje się do podawania produktu Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych w regularnych odstępach czasu, oraz za zapewnienie odpowiedniego monitorowania PML (w tym monitorowania pod kątem czynników ryzyka i przeprowadzania badań przesiewowych metodą MRI).
- Oświadczenie, że podawanie produktu Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych nie zastępuje potrzeby regularnego kontaktu z lekarzem specjalistą oraz monitorowania klinicznego pacjenta przez lekarza.

#### **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.
- Przypomnienie pacjentowi samodzielnie podającemu produkt i opiekunowi podającym produkt Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych, aby przed każdym podaniem produktu Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym zapoznali się z Listą kontrolną. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy PML, nie można podawać produktu Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym, natomiast należy natychmiast poinformować lekarza, który przepisał produkt leczniczy.

#### **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  
i.v.

**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 PUDEŁKO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulko-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 ampulko-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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Użyć dwóch 150 mg ampulko-strzykawk.  
Pełna dawka = 300 mg



#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**Przechowywać w lodówce.** Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez łączny czas do 24 godzin.

Zapisać łączny czas przechowywania poza lodówką.

**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**

Tysabri 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO OPAKOWANIA ZBIORCZEGO****Ampulko-strzykawka 150 mg, opakowanie zbiorcze (z bluebox)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampulko-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

Opakowanie zbiorcze: 6 ampulko-strzykawk po 150 mg (3 opakowania po 2)

**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**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Użyć dwóch 150 mg ampulko-strzykawk.

Pełna dawka = 300 mg



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**Przechowywać w lodówce.** Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez łączny czas do 24 godzin.

Zapisać łączny czas przechowywania poza lodówką.

**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/1/06/346/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

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

Tysabri 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### WEWNĘTRZNE PUDEŁKO OPAKOWANIA ZBIORCZEGO

Ampułko-strzykawka 150 mg, opakowanie zbiorcze (bez bluebox)

#### 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. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

#### 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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Użyć dwóch 150 mg ampułko-strzykawek.

Pełna dawka = 300 mg



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**Przechowywać w lodówce.** Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez łączny czas do 24 godzin.

Zapisać łączny czas przechowywania poza lodówką.

**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/1/06/346/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

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

Tysabri 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH</b><br><b>TACA ZAWIERAJĄCA AMPUŁKO-STRZYKAWKI</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                |
|----------------|
| <b>1. INNE</b> |
|----------------|

Użyć dwóch 150 mg ampułko-strzykawek  
Pełna dawka = 300 mg

*Tekst, który ma być zawarty na odklejanej części:*  
2 x Tysabri 150 mg s.c.

Lot

EXP

**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 jakiegokolwiek 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) u dorosłych. 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, zmęczenie, 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 to 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 któregośkolwiek 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 neuropathy, 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

- **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 razie ich wystąpienia nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## Lek Tysabri zawiera polisorbát 80 (E 433)

Ten lek zawiera 3 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi o wszelkich znanych alergiach.

## Lek Tysabri zawiera sól

Każda fiołka leku zawiera 2,3 mmol (52 mg) sodu. Po rozcieńczeniu do użycia ten lek zawiera 17,7 mmol (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 dożyłnej 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 przerywali 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 może 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 kontynuować dawkowanie leku Tysabri co 4 tygodnie.

### **Czy lek Tysabri będzie zawsze działać?**

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących lek Tysabri naturalne reakcje obronne organizmu mogą spowodować, że lek przestanie z czasem skutecznie działać, gdyż organizm wytworzył przeciwciała przeciwko temu lekowi. 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

**Niezbty 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 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 żółtolenie gałek ocznych lub skóry, gorączkę i zmęczenie

**Częstość nieznaną** (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 jakiegolwiek 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 24 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 fiolka 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 fiolkę.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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**

ЕВОФАРМА ЕООД

Тел.: +359 2 962 12 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +352 2 219 12 18

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9880

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S

Tlf.: +45 77 41 57 57

**Malta**

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

**Deutschland**

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

**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 15

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: +371 68 688 158

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<https://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 fiołki. Wsunąć igłę strzykawki do fiołki 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 24 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 dożyłnej 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 fiołka 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 oraz, w przypadku samodzielnego podawania leku przez pacjenta lub podawania go przez opiekuna, Listę kontrolną. Materiały te zawierają 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. Jeśli lek podaje pacjent samodzielnie lub jest on podawany przez opiekuna, należy przed każdą dawką sprawdzać Listę kontrolną. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same. 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) u dorosłych. 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 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 tego leku oraz po dwóch latach leczenia tym lekiem **należy omówić z lekarzem**, czy lek Tysabri jest dla pacjenta najbardziej odpowiednim lekiem.

### **Prowadzenie dokumentacji**

W celu poprawienia identyfikowalności leku lekarz lub farmaceuta powinien zapisać nazwę i numer serii podawanego leku w dokumentacji pacjenta. Pacjent też może zapisać te dane na wypadek, gdyby został poproszony o te informacje w przyszłości.

### **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 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 któregośkolwiek 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.
- Jeśli lek podaje pacjent samodzielnie lub jest on podawany przez opiekuna, należy **przed każdą dawką** sprawdzić Listę kontrolną.

**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”).

### **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**

- **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 polisorbát 80 (E 433)**

Ten lek zawiera 0,4 mg polisorbátu 80 w każdej ampułko-strzykawce, co odpowiada 0,8 mg na dawkę. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi o wszelkich znanych alergiach.

### **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 przepisany 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.
- Jeśli pozwoli na to stan pacjenta, lekarz może omówić z pacjentem możliwość przyjmowania leku we wstrzyknięciach w warunkach pozaszpitalnych (np. w domu pacjenta). Wstrzyknięcia mogą być wykonywane przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, samodzielnie przez pacjenta lub przez opiekuna, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów. **Pacjent nadal będzie musiał zgłaszać się do ośrodka lub szpitala na wizyty, w tym na regularne badania krwi i badania MRI.**
- Jeśli lekarz uzna, że pacjent kwalifikuje się do samodzielnego podawania leku (lub podawania go przez opiekuna), osoba należąca do fachowego personelu medycznego będzie nadzorowała podanie pierwszych dwóch dawek (po dwa wstrzyknięcia na każdą dawkę).
- Osoba należąca do fachowego personelu medycznego udzieli pacjentowi lub opiekunowi szczegółowych instrukcji i pokaże, jak przygotować i wstrzyknąć lek przed użyciem strzykawek po raz pierwszy.
- Jeśli lekarz uzna, że pacjent kwalifikuje się do samodzielnego podawania leku lub podawania go przez opiekuna, należy przeczytać Kartę ostrzegawczą pacjenta, aby zapoznać się z listą objawów PML, oraz **przed każdą dawką** sprawdzić Listę kontrolną. Jeśli pojawią się lub nasilą jakiegokolwiek objawy, nie należy podawać dawki i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- 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 (co najmniej 6 centymetrów od pępka) lub tylną część ramienia (w tym ostatnim przypadku wstrzyknięcie wykonuje wyłącznie osoba należąca do fachowego personelu medycznego lub opiekun). Podanie trwa do 30 minut.
- Informacje 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. **Nie należy przerywać stosowania leku bez konsultacji z lekarzem.** U pacjentów, którzy otrzymali jedną lub dwie dawki leku Tysabri, a następnie przerwali leczenie na 3 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. W przypadku samodzielnego podawania leku przez pacjenta lub podawania go przez opiekuna, jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać wstrzyknięcie i natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską. 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 kontynuować dawkowanie leku Tysabri co 4 tygodnie.

W celu podania pełnej dawki, należy wstrzyknąć zawartość dwóch strzykawek. Ważne jest, aby podać zawartość **obu strzykawek**, zgodnie z zaleconym harmonogramem dawkowania. Jeśli pacjent lub opiekun podaje lek i pominie dawkę lub wstrzyknie zawartość tylko jednej strzykawki, należy możliwie jak najszybciej zwrócić się do lekarza o poradę.

### **Czy lek Tysabri będzie zawsze działać?**

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących lek 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 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

**Często** (mogą występować u 1 na 10 pacjentów)

- niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może objawiać się bledzią 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 wielogniskowa 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 bledzią 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 żółtolenie 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 (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

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

Ampułko-strzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez maksymalnie łączny czas do 24 godzin, wliczając czas potrzebny na osiągnięcie temperatury pokojowej przed podaniem. Ampułko-strzykawki można ponownie umieścić w lodówce i użyć przed upływem terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku. Datę i godzinę wyjęcia opakowania z lodówki należy zapisać na tekturowym pudełku. Należy wyrzucić ampułko-strzykawki, jeśli były poza lodówką dłużej niż 24 godziny. Nie używać zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, do ogrzania ampułko-strzykawek.

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 lub 6 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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**

ЕВОФАРМА ЕООД  
Тел.: +359 2 962 12 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: +371 68 688 158

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

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<https://www.ema.europa.eu>.

---

## INSTRUKCJA UŻYCIA

**Tysabri 150 mg**

**roztwór do wstrzykiwań**

**natalizumab**

**do wstrzykiwań podskórnych**

**Pełna dawka = dwie ampulko-strzykawki**

„Instrukcja użycia” zawiera informacje na temat wstrzykiwania leku Tysabri za pomocą ampulko-strzykawki.

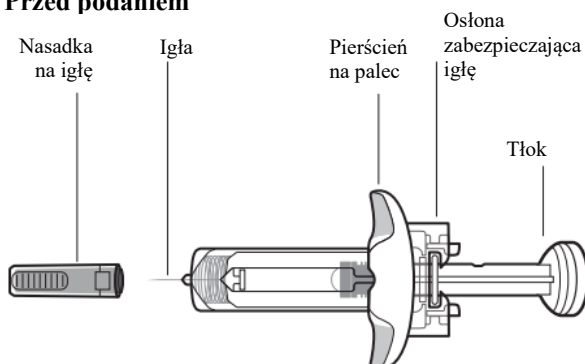
Instrukcję użycia należy przeczytać przed rozpoczęciem wstrzykiwania leku Tysabri za pomocą ampulko-strzykawki (zwanej w Instrukcji „strzykawką”) oraz za każdym razem, gdy otrzyma się opakowanie leku z nową ampulko-strzykawką. Mogą pojawić się nowe informacje.

Informacje te nie zastępują rozmowy z osobą należącą do fachowego personelu medycznego na temat stanu zdrowia lub leczenia pacjenta.

### Elementy strzykawki do podawania leku Tysabri

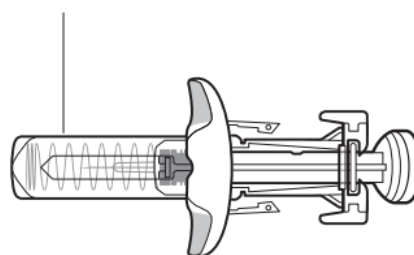
Nie zdejmować pierścienia na palec. Pierścień na palec pozwoli pewniej trzymać strzykawkę podczas wstrzykiwania.

#### Przed podaniem



#### Po podaniu

Po opróżnieniu strzykawki i zwolnieniu tłoka osłona igły zakryje całą igłę.



### Informacje ważne przed wstrzyknięciem leku Tysabri

Lek Tysabri jest dostarczany w ampulko-strzykawce (zwanej w Instrukcji „strzykawką”). Każde opakowanie leku Tysabri zawiera dwie strzykawki. Aby otrzymać pełną dawkę, należy użyć obu strzykawek w ciągu 30 minut.

- W przypadku samodzielnego podawania leku przez pacjenta lub podawania go przez opiekuna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna przed pierwszym użyciem pokazać pacjentowi lub opiekunowi, jak przygotować strzykawkę i wykonać wstrzyknięcie. Jeśli pacjent lub opiekun wykonujący wstrzyknięcia pominie dawkę lub poda zawartość tylko jednej strzykawki, należy skontaktować się z farmaceutą lub lekarzem prowadzącym.
- Strzykawki są przeznaczone wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych (należy wstrzykiwać bezpośrednio do warstwy tłuszczowej pod skórą).

- Każdej strzykawki można użyć tylko raz (do jednorazowego użytku). Strzykawek nie można używać ponownie.
- Strzykawek nie należy przekazywać innym, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same. Można przekazać im zakażenie lub zarazić się od nich.

#### Uwaga dla fachowego personelu medycznego:

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

**Po podaniu pierwszych sześciu dawek leku Tysabri, niezależnie od drogi podania, pacjentów należy obserwować po wykonaniu podskórnego wstrzyknięcia, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.**

#### Jak przechowywać lek Tysabri

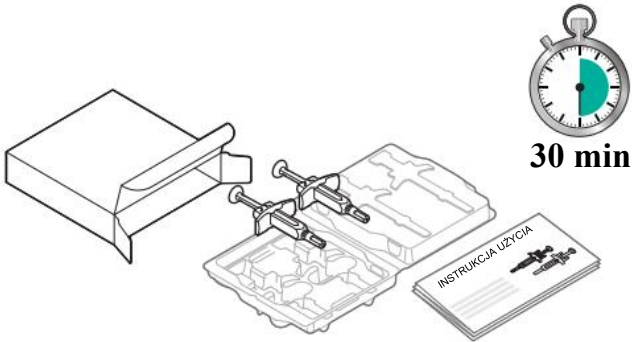
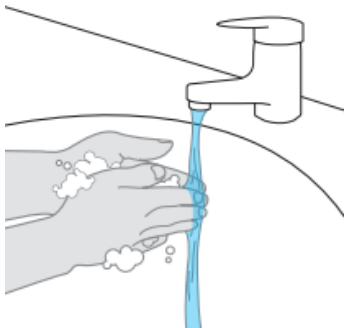
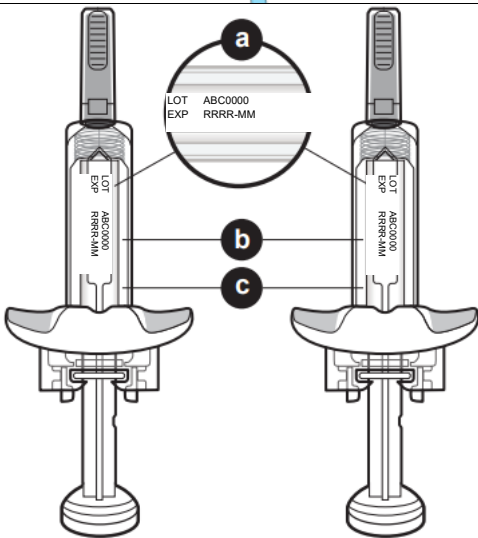
- Strzykawkę i wszystkie leki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Strzykawki przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
- **W razie potrzeby strzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez maksymalnie łączny czas do 24 godzin. Nie należy używać strzykawek, jeśli były poza lodówką dłużej niż 24 godziny.**
- Przechowywać strzykawki w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

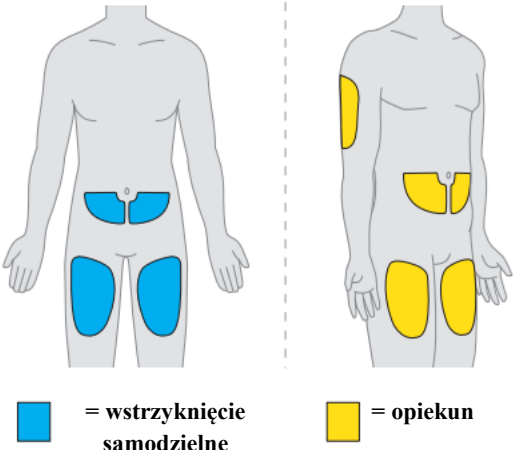
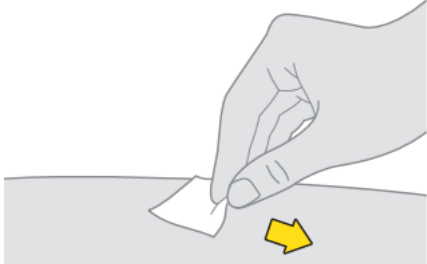
Nie zamrażać strzykawek ani nie wystawiać na działanie temperatur powyżej 30°C.

- Strzykawki można ponownie umieścić w lodówce i użyć przed upływem terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku.

#### Przygotowanie do wstrzyknięcia leku Tysabri:

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. Przygotować potrzebne materiały</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgromadzić materiały na czystej, równej, dobrze oświetlonej powierzchni.</li> </ul>                                                                                              |  |
| <p><b>2. Wyjąć 2 strzykawki z lodówki i odczekać 30 minut</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyjąć z lodówki pudełko, zawierające <b>DWIE strzykawki</b>, i pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez co najmniej 30 minut.</li> </ul> |                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Nie używać</b> zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania strzykawek.</p>                                                                                                                                                                                                                           |  <p>30 min</p> |
| <p><b>3. Umyć i osuszyć ręce</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Starannie umyć ręce wodą z mydłem i osuszyć.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                |               |
| <p><b>4. Sprawdzić strzykawki</b></p> <p>a. Sprawdzić termin ważności na obu strzykawkach (patrz a).</p> <p><b>Nie używać</b> strzykawki, jeśli upłynął termin ważności.</p> <p>b. Obejrzeć strzykawki, czy nie są uszkodzone lub pęknięte (patrz b).</p> <p><b>Nie używać</b> strzykawki, jeśli jest uszkodzona lub pęknięta.</p> |              |
| <p>c. Sprawdzić, czy lek w obu strzykawkach jest bezbarwny lub lekko żółty, przejrzysty lub lekko opalizujący (perłowy) i nie zawiera widocznych cząstek (patrz c).</p>                                                                                                                                                            |                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Nie używać</b> strzykawki, jeśli płyn zawiera widoczne cząstki.</p> <p><b>Nie używać</b> strzykawki, jeśli została upuszczona przed użyciem.</p> <p>W przypadku któregośkolwiek z tych problemów dotyczących strzykawek należy poinformować osobę należącą do fachowego personelu medycznego.</p> <p>W leku mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne zjawisko.</p> <p><b>Uwaga:</b> wygląd leku może się zmienić po wyjęciu z lodówki. Jest to normalne zjawisko.</p>                                                                                                                |                                                                                                                                           |
| <p><b>5. Wybrać miejsce pierwszego wstrzyknięcia</b></p> <p>a. Użyć jednego z następujących miejsc wstrzyknięcia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>brzuch</b> (co najmniej 6 centymetrów od pępka)</li> <li>- <b>przednia część uda</b></li> <li>- <b>górną zewnętrzną część ramienia</b> (tylko w przypadku podawania leku przez opiekuna).</li> </ul> <p>b. <b>Nie</b> wstrzykiwać leku w miejsce, w którym skóra jest podrażniona, zaczerwieniona, lub w którym występuje siniak, zakażenie lub blizna.</p> <p>c. Zmieniać miejsca wstrzyknięcia pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami.</p> |  <p>■ = wstrzyknięcie samodzielne      ■ = opiekun</p> |
| <p><b>6. Oczyszczyć miejsce pierwszego wstrzyknięcia</b></p> <p>a. Przetrzeć skórę gazikiem nasączonym alkoholem.</p> <p>b. Pozostawić miejsce wstrzyknięcia do wyschnięcia na powietrzu przed wstrzyknięciem dawki.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                       |

Nie dotykać oczyszczonego miejsca, nie wachlować go ani na nie dmuchać.

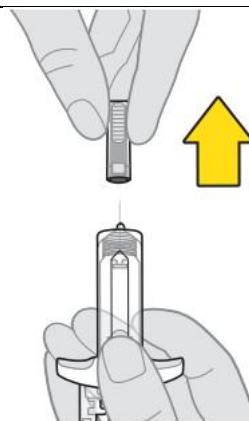
## Wykonanie wstrzyknięcia z pierwszej strzykawki

### 7. Zdjąć nasadkę z igły

- a. Trzymać korpus strzykawki jedną ręką z igłą skierowaną do góry.
- b. Mocno przytrzymując nasadkę igły drugą ręką, prostym ruchem ściągnąć nasadkę z igły.
- c. Wyrzucić nasadkę natychmiast po zdjęciu z igły.

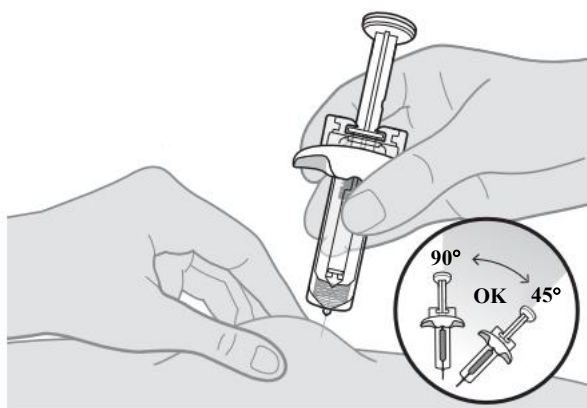
**Uwaga:** na czubku igły może pojawić się kropla płynu. Jest to normalne zjawisko.

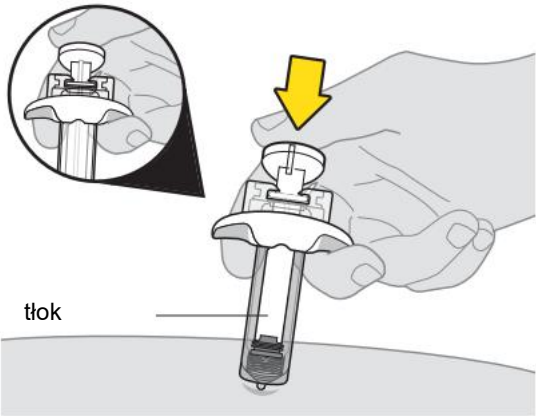
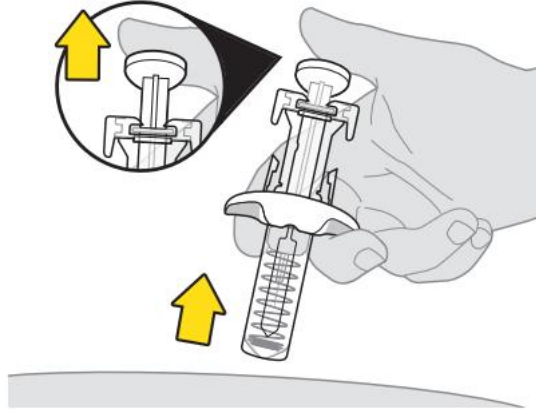
- Nie dotykać igły ani nie zakładać ponownie nasadki. Można doznać ukłucia igłą.
- Nie pociągać tłoka.



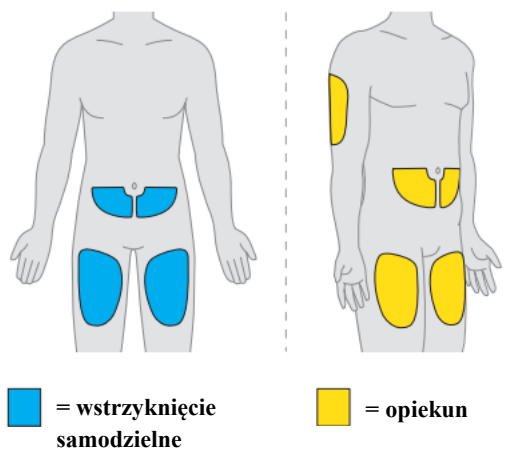
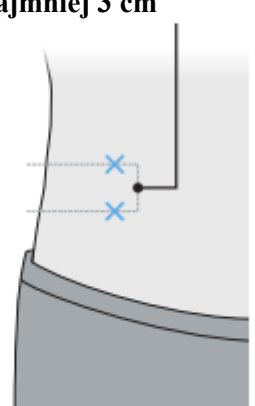
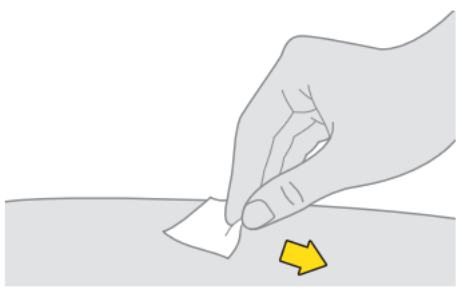
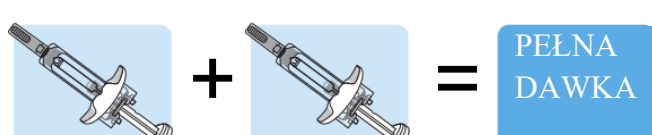
### 8. Wprowadzić igłę w miejsce pierwszego wstrzyknięcia

- a. Uchwycić skórę wokół oczyszczonego miejsca wstrzyknięcia.
- b. Trzymając drugą ręką strzykawkę jak ołówek, wbić igłę szybkim, zdecydowanym ruchem pod kątem od 45 do 90 stopni, aż igła znajdzie się całkowicie pod skórą.



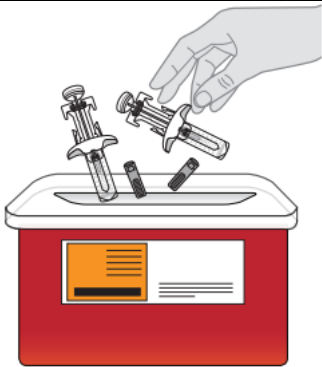
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>9. Wykonać pierwsze wstrzyknięcie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Po wbiciu igły puścić uchwytaną skórę.</li> <li>Powoli naciskać tłok do końca, wciskając do oporu, aby wstrzyknąć cały lek.</li> </ol> <p>Tłok musi być wciśnięty do końca, aby cały lek został wstrzyknięty i aby uruchomiła się osłona zakrywająca igłę.</p>                                                                                                                               |  <p>tłok</p> |
| <p><b>10. Wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gdy strzykawka jest pusta, zwalniać tłok, a następnie prostym ruchem wyjąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia, aż osłona zakryje całą igłę.</li> </ul> <p>Jeśli osłona igły nie uruchomi się, aby zakryć igłę, <b>nie</b> zakładać ponownie nasadki na strzykawkę. Umieścić w pojemniku na odpady ostre i zwrócić się do osoby należącej do fachowego personelu medycznego o pomoc.</p> |             |
| <p><b>11. Obejrzeć i opatrzyć miejsce wstrzyknięcia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W razie potrzeby przyłożyć gazik lub plaster do miejsca wstrzyknięcia.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |

## Wykonanie wstrzyknięcia z drugiej strzykawki

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>12. Wybrać miejsce drugiego wstrzyknięcia</b></p> <p>a. Wybrać inny obszar ciała do wykonania wstrzyknięcia. Można użyć jednego z następujących miejsc:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>brzuch</b> (co najmniej 6 centymetrów od pępka)</li> <li>- <b>przednia część uda</b></li> <li>- <b>górna zewnętrzna część ramienia</b> (tylko w przypadku podawania leku przez opiekuna).</li> </ul> <p>b. <b>Nie</b> wstrzykiwać leku w miejsce, w którym skóra jest podrażniona, zaczerwieniona, lub w którym występuje siniak, zakażenie lub blizna.</p> <p>c. Zmieniać miejsca wstrzyknięcia pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami.</p> <p>d. Jeśli lek jest wstrzykiwany w tę samą okolicę ciała, miejsce drugiego wstrzyknięcia musi być w odległości co najmniej 3 centymetrów od miejsca pierwszego wstrzyknięcia.</p> |  <p><b>Przy wstrzyknięciu w to samo miejsce zachować odstęp co najmniej 3 cm</b></p>  |
| <p><b>13. Oczyszczyć miejsce drugiego wstrzyknięcia</b></p> <p>a. Przetrzeć skórę gazikiem nasączonym alkoholem.</p> <p>b. Pozostawić miejsce wstrzyknięcia do wyschnięcia na powietrzu przed wstrzyknięciem dawki.</p> <p><b>Nie</b> dotykać oczyszczonego miejsca, nie wachlować go ani na nie nie dmuchać.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                         |
| <p><b>14. Wykonać drugie wstrzyknięcie</b></p> <p>a. <b>Powtórzyć kroki 7-11, aby wstrzyknąć zawartość DRUGIEJ strzykawki i podać pełną dawkę.</b></p> <p>Wykonać wstrzyknięcia jedno po</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>UŻYĆ <b>2</b> STRZYKAWEK, BY PODAĆ PEŁNĄ DAWKĘ</p>                                                                                                                   |

|                                                                                                                                     |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>drugim bez większego odstępu czasu. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu.</p> |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Usuwanie leku Tysabri

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>15. Usunąć obie strzykawki</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Umieścić obie użyte strzykawki w pojemniku na ostre odpady natychmiast po użyciu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <p><b>Nie wyrzucać</b> użytego pojemnika na ostre odpady ani żadnych użytych strzykawek do pojemnika z odpadami domowymi.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                    |
| <p>W razie braku pojemnika na ostre odpady można poprosić osobę należącą do fachowego personelu medycznego o jego dostarczenie lub użyć domowego pojemnika, który jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wykonany z wytrzymałego tworzywa,</li> <li>zamykany szczelnie dopasowaną, odporną na przebicie pokrywą, bez możliwości wydostania się ostrych przedmiotów na zewnątrz,</li> <li>ustawiony pionowo i stabilny podczas użytkowania,</li> <li>szczelny,</li> <li>odpowiednio oznakowany, aby ostrzegać o niebezpiecznych odpadach znajdujących się wewnątrz pojemnika.</li> </ul> <p>Gdy pojemnik na ostre odpady jest prawie pełny, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi prawidłowego sposobu usuwania. Mogą obowiązywać krajowe lub lokalne przepisy dotyczące usuwania użytych strzykawek.</p> <p>Nie wyrzucać użytego pojemnika na ostre odpady do pojemników z odpadami domowymi, chyba że zezwalają na to lokalne przepisy.</p> <p>Użytego pojemnika na ostre odpady nie należy poddawać recyklingowi.</p> |                                                                                    |