

**TYSABRI 300 mg** (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

**Skład:** Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg natalizumabu. Po rozcieńczeniu 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.

**Postać farmaceutyczna:** Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego.

**Wskazania do stosowania:** 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: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i Właściwości farmakodynamiczne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)) 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.

**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 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). 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: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Ponowne podanie: Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu; dla zachowania bezpieczeństwa, patrz punkt: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. 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 Działania niepożądane i Właściwości farmakodynamiczne w ChPL. Sposób podawania Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podania dożylnego. Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem (patrz punkt: Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania). Po rozcieńczeniu (wg w/w punktu) roztwór należy podawać przez ok. 1 godz. Należy obserwować pacjentów w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości w trakcie infuzji i przez 1 godz. po zakończeniu wlewu. Produktu TYSABRI 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu.

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie Wykaz substancji pomocniczych w ChPL. 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: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i Działania niepożądane). Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby. Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry.

**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: 1. Obecność przeciwciał anti-JCV. 2. 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. 3. 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: Właściwości farmakodynamiczne w ChPL). 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 dożylna 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 w ciągu 2 tygodni 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: 1. 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 2. pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni tym produktem leczniczym od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest małe przy wskaźniku  $\leq 0,9$  i znacząco zwiększa się dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym przez dłużej niż 2 lata (więcej informacji, patrz: Informacje dla lekarza). Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania natalizumabu, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującymi przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na to leczenie, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na natalizumab). PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego produkt TYSABRI, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-

rdzeniowym. Dalsze rekomendacje dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem znaleźć można w dokumencie: Informacje dla lekarza. **W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.** Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla lekarza (patrz: Wskazówki edukacyjne). Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie. Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy. Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących PML. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem TYSABRI powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML. Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie natalizumabu trzeba przerwać na stałe. Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu. Na podstawie retrospektywnej analizy danych od pacjentów leczonych natalizumabem uzyskanych od czasu jego dopuszczenia do obrotu, nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka 2-letniego przeżycia po rozpoznaniu PML między pacjentami, u których zastosowano i u których nie zastosowano PLEX. Więcej informacji na temat leczenia PML zawiera dokument: Informacje dla lekarza. PML i IRIS (*zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej*): Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych tym produktem leczniczym po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie 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: Działania niepożądane). 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: Działania niepożądane) 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: Działania niepożądane). 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: Działania niepożądane). 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: Przeciwwskazania). W badaniach klinicznych fazy III nad stwardnieniem rozsianym leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Krótkie cykle kortykosteroidów można stosować w połączeniu z tym produktem leczniczym. *Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące:* Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML. Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na ten produkt leczniczy, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na ten produkt leczniczy, patrz: Przesiewowe badania MRI w kierunku PML). Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej

produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności (patrz punkt: Przeciwwskazania). 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 stosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisanej w ChPL 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: Działania niepożądane). 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: Właściwości farmakodynamiczne w ChPL). *Oddziaływanie na wątrobę:* Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontaniczne ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby (patrz punkt: Działania niepożądane). 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 żółtaczkę 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 przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń. **Zawartość sodu:** Przed rozcieńczeniem, ten produkt leczniczy zawiera 52 mg sodu na fiolkę produktu leczniczego, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

**Działania niepożądane:** 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%).

Poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych.

Działania wymieniono pod następującymi nagłówkami w ramach systemu klasyfikacji układów i narządów: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $> 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość 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.

**Działania niepożądane:** *Bardzo często:* Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie dróg moczowych; Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: reakcja związana z infuzją; Zaburzenia żołądka i jelit: nudności; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie; Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy; Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów. *Często:* Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie herpeswirusem; Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość; Badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, obecność przeciwciał swoistych dla leku; Zaburzenia układu

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność; Zaburzenia żołądka i jelit: wymioty; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania infuzji, reakcja w miejscu wstrzyknięcia; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka, pokrzywka; Zaburzenia naczyniowe: uderzenia gorąca. *Niezbyt często*: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia; Zaburzenia układu immunologicznego: reakcja anafilaktyczna, zespół zapalnej rekonstytucji immunologicznej; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość, immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP), eozynofilia; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk twarzy. *Rzadko*: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: półpasiec oczny; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość hemolityczna, jądrzaste krwinki czerwone; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: hiperbilirubinemia; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy. *Częstość nieznaną*: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez herpeswirusy, neuronopatia komórek ziarnistych wywołana JCV, martwiczka herpetyczna retinopatia; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: uszkodzenie wątroby.

#### **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:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

**Podmiot odpowiedzialny:** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Holandia

**Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/06/346/001.

**Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL:** 08/2021.

**Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

**Odpłatność dla pacjenta:** produkt bezpłatny, refundowany w ramach programu lekowego B.46: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”. Urzędowa cena zbytu – brutto 6156,00 PLN.

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.100).

**Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Biogen Poland sp. z o.o. tel.: + 48 22 116 86 94

**Informacja medyczna:** Biogen Poland Sp. z o. o., ul. Salsy 2, 02-823 Warszawa, tel.: 48 22 351 51 00, e-mail: [informacja.medyczna@biogen.com](mailto:informacja.medyczna@biogen.com).

**Zgłaszanie działań niepożądanych:** e-mail: [safetypl@biogen.com](mailto:safetypl@biogen.com), tel. 22 351 51 31.

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