

Informacja dla fachowego personelu medycznego

Dotyczy: *Dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla produktu leczniczego TYSABRI (natalizumab) (s.c. & i.v.), których celem jest minimalizacja ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).*

Materiały Edukacyjne (w załączeniu):

1. Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem leczniczym TYSABRI (Informacje dla lekarza) (wersja 22, zatwierdzona przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – 25.04.2024)
2. Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych oraz Dodatkowe informacje dla fachowego personelu medycznego (zatwierdzone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 25.04.2024)
3. Formularze leczenia (zatwierdzone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: rozpoczęcia i kontynuacji – 12.04.2021, zakończenia – 12.04.2021)
4. Karta ostrzegawcza pacjenta (zatwierdzona przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – 12.04.2021)

Szanowni Państwo,

w załączeniu przekazujemy Materiały Edukacyjne dla produktu leczniczego TYSABRI, zatwierdzone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), stanowiące dodatkowe środki minimalizacji ryzyka, uznane przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) za niezbędne uzupełnienie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i Ulotce dla Pacjenta (UdP), które mają na celu zapewnienie dodatniego bilansu korzyści i ryzyka stosowania produktu TYSABRI.

Cel

Materiały Edukacyjne dla produktu TYSABRI mają na celu minimalizację ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

Podstawowym celem Materiałów Edukacyjnych jest zapobieganie lub minimalizowanie występowania PML, która obecnie stanowi najistotniejsze działanie niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem TYSABRI, oraz dostarczenie praktycznych zaleceń dla lekarzy, które nie są dostępne w ChPL.

Biogen Poland Sp. z o.o.
ul. Prosta 18, 00-850 Warszawa
Tel: +48 22 351 51 00 • www.biogen-poland.pl

1

Spółka zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy
XII Wydział Krajowego Rejestru Sądowego KRS: 0000368206, NIP: 525-249-09-92, REGON: 142628872
Kapitał zakładowy: 1 500 000 złotych

10



Celem tych materiałów jest informowanie lekarzy i pacjentów o możliwości wystąpienia PML podczas leczenia produktem TYSABRI oraz o sposobach postępowania. Lekarze powinni uwzględnić powyższe działanie niepożądane podczas diagnostyki różnicowej wszystkich zakażeń występujących u pacjentów, którym podawany jest produkt TYSABRI. Zgłaszano również przypadki wystąpienia PML u pacjentów w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu TYSABRI. Pacjentów, ich partnerów i opiekunów należy poinformować o objawach, które mogą wskazywać na wczesne stadium PML i podkreślić możliwość ich wystąpienia podczas leczenia produktem TYSABRI, a także przez około 6 miesięcy po podaniu jego ostatniej dawki.

Wymagane działania

Przed przepisaniem produktu TYSABRI należy zapoznać się z treścią Informacji dla lekarza w wersji 22. Ryzyko wystąpienia PML po podaniu produktu TYSABRI należy omówić z pacjentem, wykorzystując załączoną Kartę ostrzegawczą pacjenta i formularze rozpoczęcia, kontynuacji i zakończenia leczenia, które należy następnie wypełnić i dostarczyć pacjentowi w celu uzyskania dalszych informacji. Warunkiem wstępnym podania produktu TYSABRI 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, podskórnym w warunkach pozaszpitalnych, np. w domu, jest wypełnienie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego Listy kontrolnej przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych. Zaleca się udostępnienie Listy kontrolnej przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych i Dodatkowych informacji dla fachowego personelu medycznego pracownikom ochrony zdrowia podającym produkt TYSABRI podskórnym w warunkach pozaszpitalnych. Dodatkowe kopie Materiałów Edukacyjnych można zamówić pod adresem:

informacja.medyczna@biogen.com

Załączone Materiały Edukacyjne nie zastępują informacji dostępnej w ChPL, którą należy przeczytać i zrozumieć przed przepisaniem produktu TYSABRI. Należy również poinformować pacjentów, aby przed zastosowaniem produktu TYSABRI dokładnie przeczytali UdP oraz Kartę ostrzegawczą pacjenta. ChPL i UdP są dostępne na stronie: <http://www.ema.europa.eu>.

Aktualizacja Informacji dla lekarza (wersja 22)

- a. Główna aktualizacja polega na dodaniu do Informacji dla lekarza informacji na temat podskórnego podawania produktu TYSABRI 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, w warunkach pozaszpitalnych, zawartej w nowej wersji ChPL zatwierdzonej w styczniu 2024 r.
- b. Pozostały zakres aktualizacji obejmuje:
 - i. wyniki zakończonego badania 101MS329 (NOVA), część 1, zgodnie z ustaleniami z EMA z lutego 2022 r.;
 - ii. zmiany związane ze zaktualizowanymi wytycznymi dotyczącymi świadomości w zakresie zakażeń oportunistycznych (w tym PML) podczas podawania produktu TYSABRI przez różne grupy fachowego personelu medycznego;
 - iii. zaktualizowane wytyczne dotyczące monitorowania leczenia metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI), w tym natężenia pola magnetycznego i stosowania środka kontrastowego zawierającego gadolin;
 - iv. zmiany redakcyjne mające na celu poprawę klarowności tekstu i jego dokładności merytorycznej.

Biogen Poland Sp. z o.o.
ul. Prosta 18, 00-850 Warszawa
Tel: +48 22 351 51 00 • www.biogen-poland.pl

2

Spółka zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy
XII Wydział Krajowego Rejestru Sądowego KRS: 0000368206, NIP: 525-249-09-92, REGON: 142628872
Kapitał zakładowy: 1 500 000 złotych



Nowe Materiały edukacyjne

Nowe materiały w postaci Listy kontrolnej przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych oraz Dodatkowych informacji dla fachowego personelu medycznego zostały opracowane dla osób z fachowego personelu medycznego podających produkt TYSABRI 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, podskórnie w warunkach pozaszpitalnych.

Dane kontaktowe w celu uzyskania dalszych informacji

W przypadku jakichkolwiek dalszych pytań lub chęci otrzymywania dodatkowych informacji lub materiałów prosimy o kontakt z firmą Biogen Poland sp. z o.o.:

informacja.medyczna@biogen.com

Z poważaniem

Iwona Adamek

Dyrektor Medyczny

Email: iwona.adamek@biogen.com

Tel. kom.: +48 504 110 092

Biogen Poland Sp. z o.o.
ul. Prosta 18, 00-850 Warszawa
Tel: +48 22 351 51 00 • www.biogen-poland.pl

3

Spółka zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy
XII Wydział Krajowego Rejestru Sądowego KRS: 0000368206, NIP: 525-249-09-92, REGON: 142628872
Kapitał zakładowy: 1 500 000 złotych

Informacje dla lekarza*

**dotyczące postępowania
z pacjentami ze stwardnieniem
rozsiałym leczonymi produktem
TYSABRI™ (i.v. & s.c.)**

Wersja 22: listopad 2023

*Leczenie produktem TYSABRI™ należy rozpocząć i kontynuować pod kontrolą lekarzy specjalistów, mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1. WSTĘP	3
2. POSTĘPUJĄCA WIELOOGNISKOWA LEUKOENCEFALOPATIA	3
2.1. Etiologia i epidemiologia	4
2.2. Patologia	4
2.3. PML u pacjentów leczonych produktem TYSABRI	4
2.4. Czynniki ryzyka PML	5
2.5. Wydłużenie okresu między dawkami w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia PML	8
2.6. Zalecane monitorowanie pacjentów	10
2.6.1. Badania na obecność przeciwciał anty-JCV	10
2.6.2. Zalecane monitorowanie za pomocą badań MRI w celu wczesnego wykrycia PML	10
2.7. Rozpoznanie PML	12
2.7.1. Zasady ogólne	13
2.7.2. Ocena kliniczna	13
2.7.3. Różnicowanie między PML i rzutem stwardnienia rozsianego w badaniu MRI	14
2.7.4. Badania laboratoryjne	15
2.8. Postępowanie w przypadku PML	18
2.8.1. Leczenie zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS)	18
2.9. Rokowania w przypadku PML	19
2.10. Rozpoznanie PML po przerwaniu leczenia produktem TYSABRI	19
3. WYTYCZNE DOTYCZĄCE EDUKACJI PACJENTÓW	20
3.1. Informowanie pacjentów o korzyściach i ryzyku	20
3.2. Karta ostrzegawcza pacjenta	21
3.3. Formularze dotyczące leczenia	22
3.4. Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych	22
4. PIŚMIENNICTWO	23
5. ZAŁĄCZNIKI	26
ZAŁĄCZNIK 1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO (CHPL)	25
ZAŁĄCZNIK 2. ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA; INFORMACJA DLA PACJENTA (ulotka)	26
ZAŁĄCZNIK 3. KARTA OSTRZEGAWCZA PACJENTA	27
ZAŁĄCZNIK 4. FORMULARZ ROZPOCZĘCIA, FORMULARZ KONTYNUACJI I FORMULARZ ZAKOŃCZENIA LECZENIA	28
ZAŁĄCZNIK 5. LISTA KONTROLNA PRZED PODANIEM PRODUKTU W WARUNKACH POZASZPITALNYCH I DODATKOWE INFORMACJE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO	31

Wykaz tabel

Tabela 1: Protokoły MRI	13
Tabela 2: Cechy kliniczne stwardnienia rozsianego i PML	15
Tabela 3: Cechy widoczne w obrazie MRI	16

Wykaz rycin

Rycina 1: Algorytm oszacowania ryzyka wystąpienia PML	8
Rycina 2: Skumulowane ryzyko wystąpienia PML u pacjentów z obecnością przeciwciał anty-JCV w zależności od czasu leczenia (liczby infuzji) uwzględniające wcześniejsze stosowanie i niestosowanie leków IS	9

Rycina 3: Analiza skumulowanego ryzyka wystąpienia PML poprzez estymację metodą Kapłana-Meiera dla schematu EID według pierwszej (A) i drugiej (B) definicji	11
Rycina 4: Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów	13

1. WSTĘP

Niniejszy dokument został opracowany dla lekarzy rozpoczynających i nadzorujących leczenie pacjentów produktem TYSABRI™ (natalizumab), zgodnie z warunkami pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, w celu zapewnienia jego bezpiecznego i skutecznego stosowania. Dokument zawiera informacje, które należy wykorzystać łącznie z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu TYSABRI (ChPL) (Załącznik 1) oraz formularzem rozpoczęcia, formularzem kontynuacji i formularzem zakończenia leczenia (Załącznik 4). Niniejszy dokument zawiera opis dodatkowych środków ograniczania ryzyka. W pierwszej kolejności należy zapoznać się z treścią ChPL.

Pakiet dla lekarzy zawiera również egzemplarz Ulotki dołączonej do opakowania (ulotka) oraz Kartę Ostrzegawczą Pacjenta (Załącznik 2 i Załącznik 3).

Zaleca się, aby lekarze rozpoczynający i nadzorujący leczenie produktem TYSABRI udostępniali odpowiednie fragmenty tego dokumentu radiologom uczestniczącym w rozpoznaniu różnicowym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

Zaleca się, aby lekarze rozpoczynający i nadzorujący leczenie produktem TYSABRI udostępniali Załącznik 5 do Informacji dla lekarza osobom należącym do fachowego personelu medycznego, które będą podawały produkt TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych. Załącznik 5 zawiera Listę kontrolną przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych, którą osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny wypełnić dla każdego pacjenta, przed każdym podaniem produktu. W Załączniku 5 zawarte są także Dodatkowe informacje dotyczące czynników ryzyka wystąpienia PML oraz monitorowania i rozpoznania PML, aby umożliwić osobom należącym do fachowego personelu medycznego lepsze zrozumienie i ułatwić korzystanie z Listy kontrolnej. Biorąc pod uwagę, że potrzeby edukacyjne osób należących do fachowego personelu medycznego mogą się różnić, mogą one weryfikować dodatkowe punkty dokumentacji według własnego uznania.

W dokumencie zwrócono uwagę przede wszystkim na PML, która obecnie pozostaje najważniejszym i najcięższym działaniem niepożądanym występującym u pacjentów leczonych produktem TYSABRI.

2. POSTĘPUJĄCA WIELOOGNISKOWA LEUKOENCEFALOPATIA

Lekarze rozpoczynający i nadzorujący leczenie produktem TYSABRI, radiolodzy uczestniczący w rozpoznaniu różnicowym PML oraz osoby należące do fachowego personelu medycznego powinni zwrócić uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym PML, podczas leczenia produktem TYSABRI. Zakażenie oportunistyczne to zakażenie wywołane przez mikroorganizmy, które na ogół nie powodują choroby lub wywołują jedynie łagodną lub samoograniczającą się chorobę, na przykład: kandydozę przełyku, zakażenia mykobakteriami oraz rozsiane zakażenia wirusowe. Zakażenia oportunistyczne występują u osób z osłabionym układem odpornościowym.

Przypadki PML były zgłaszane wśród pacjentów leczonych produktem TYSABRI i maksymalnie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki leku. Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o objawach, które mogą świadczyć o wczesnych stadiach PML, a ponadto należy im poradzić, że powinni zachować czujność w odniesieniu do tych objawów podczas

leczenia i przez 6 miesięcy od jego przerwania (patrz punkt 3.2, Załącznik 3 i Załącznik 4).

W przypadku podejrzenia zakażenia oportunistycznego konieczne jest odstawienie produktu TYSABRI do czasu wykluczenia obecności zakażenia na podstawie wyników dalszych badań.

2.1. Etiologia i epidemiologia

PML to choroba wirusowa ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o postępującym przebiegu, wywoływana przez wirus Johna Cunninghama (JCV). Jej przypadki stwierdza się również w trakcie leczenia immunosupresyjnego (IS) pacjentów z chorobami autoagresji i biorców przeszczepów narządów.

PML obejmuje istotę białą w regionie podkorowym i jest wywoływana przez reaktywację JCV, będącego ludzkim poliomawirusem (Wollebo 2015). Uważa się, że do początkowego zakażenia JCV dochodzi we wczesnym dzieciństwie, po czym wirus utrzymuje się głównie w nerkach. Zakażenie wirusem archetypowym nie powoduje choroby. Jednak przypuszcza się, że mutacje w regionie niekodującym, a następnie w regionie kodującym kapsyd kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) wirusa, prowadzą do powstania jego postaci patogennej, która może przedostawać się do mózgu i powodować zakażenie OUN. W połączeniu z upośledzeniem odporności może dojść do reaktywacji tego wirusa neurotroficznego, co powoduje rozwój PML.

W badaniu seroprewalencji z wykorzystaniem testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy (STRATIFY JCV™) wykonanego u ponad 6000 pacjentów z SM wykazano, że występowanie przeciwciał anti-JCV wynosi około 55%. Jak wynika z badania przekrojowego z udziałem pacjentów z SM, występowanie przeciwciał anti-JCV w Unii Europejskiej (UE) wynosi od 48,8% do 69,5%, niezależnie od otrzymywanego leczenia (Bozic 2014). W populacji pacjentów z SM występowanie przeciwciał anti-JCV wzrastało z wiekiem i było rzadsze u kobiet niż u mężczyzn we wszystkich badanych grupach. Wyniki te są zgodne z wynikami publikowanymi w piśmiennictwie dotyczącymi zdrowych osób dorosłych, przy zastosowaniu podobnej metodologii badań (Bozic 2014). Występowanie przeciwciał anti-JCV wydawało się na ogół niezależne od znanych czynników ryzyka, takich jak wcześniejsze stosowanie leków IS, wcześniejsza ekspozycja na produkt TYSABRI lub czas trwania ekspozycji na produkt TYSABRI.

2.2. Patologia

Replikacja wirusa JC w mózgu powoduje zapalenie oligodendrocytów, prowadząc do rozległego zniszczenia osłonek mielinowych. W istocie białej, w regionie podkorowym, pojawiają się zmiany mikroskopowe, które powiększając się tworzą charakterystyczne zmiany w obrazie uzyskanym metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI).

Poza oligodendrocytami, JCV może także zakażać komórki ziarniste mózdzku i powodować neuronopatię komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN) zależną od JCV. JCV GCN jest związana z mutacją zakończenia C genu VP1 JCV kodującego najważniejsze białko kapsydu. JCV GCN może występować w postaci izolowanej lub jednocześnie z PML. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki JCV GCN u pacjentów otrzymujących produkt TYSABRI (Agnihotri 2014; Schippling 2013).

2.3. PML u pacjentów leczonych produktem TYSABRI

PML jest niezbyt często występującym, ale ciężkim zakażeniem związanym ze stosowaniem produktu TYSABRI. Podczas poszerzonych badań poprzedzających dopuszczenie do obrotu odnotowano 2 przypadki PML u pacjentów z SM, a w wyniku pełnej oceny bezpieczeństwa stosowania wykryto jeszcze 1 dodatkowy przypadek PML u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, uczestniczącego w badaniu klinicznym (Yousry 2006). Po wprowadzeniu leku do obrotu pacjenci ze stwierdzonym PML są monitorowani przez 24 miesiące od zdiagnozowania PML. Do 7 sierpnia 2021 r. wśród 873 pacjentów leczonych produktem TYSABRI, u których potwierdzono PML, odsetek przeżyć wyniósł 76% (662 pacjentów żyje), a umieralność wyniosła 24% (211 pacjentów zmarło).

Sugeruje się, że za związek między leczeniem natalizumabem a PML odpowiadają dwa ogólne mechanizmy. Pierwszy z nich polega na blokowaniu integryny $\alpha 4$ i zmniejszaniu migracji limfocytów, co prowadzi do osłabienia nadzoru immunologicznego, a to z kolei umożliwia aktywację utajonego zakażenia w układzie nerwowym. Drugi proponowany mechanizm wiąże się z faktem, że delecja integryny $\alpha 4$ związana jest uwalnianiem większej liczby limfocytów B i niedojrzałych komórek progenitorowych ze szpiku kostnego. Obie te populacje komórek mogą stanowić rezerwuuar utajonego zakażenia JCV (Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011).

2.4. Czynniki ryzyka PML

Wszystkie dane dostępne w celu scharakteryzowania ryzyka PML dotyczą podania drogą dożylną. W odniesieniu do innych sposobów podania, po uwzględnieniu podobnych profili farmakodynamiki, przyjmuje się takie samo ryzyko PML oraz takie same istotne czynniki ryzyka. Do czynników ryzyka wystąpienia PML podczas terapii produktem TYSABRI należą:

- **Obecność przeciwciał anti-JCV we krwi lub w surowicy.** Zakażenie JCV prowadzi do wytwarzania przeciwciał anti-JCV, które są wykrywalne w krwi lub w surowicy. Pacjenci z obecnością przeciwciał anti-JCV charakteryzują się podwyższonym ryzykiem wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez tych przeciwciał. Niemniej jednak PML występuje tylko u niewielkiej liczby pacjentów anti-JCV dodatnich, gdyż obecność tych przeciwciał stanowi zaledwie jeden z elementów koniecznych do wystąpienia opisywanej choroby. Test na obecność przeciwciał anti-JCV (STRATIFY JCV™ DXSELECT™*) posiada bardzo dużą wartość predyktoryjną w ocenie ryzyka wystąpienia PML, zwłaszcza kiedy dodatni wynik badania jest oceniany w połączeniu z pozostałymi czynnikami ryzyka, które opisano poniżej.
- **Czas trwania leczenia.** Ryzyko PML wzrasta wraz z wydłużeniem czasu terapii produktem TYSABRI, zwłaszcza po 2 latach.
- **Wcześniejsza terapia z zastosowaniem leków immunosupresyjnych.** U pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI przyjmowali leki immunosupresyjne, również występuje większe ryzyko PML.

*DXSELECT jest znakiem towarowym DiaSorin S.p.A.

U pacjentów z wszystkimi 3 czynnikami ryzyka wystąpienia PML (tzn. pacjenci z obecnością przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI przez ponad 2 lata oraz otrzymujący wcześniej leki immunosupresyjne) występuje większe ryzyko PML. U pacjentów leczonych produktem TYSABRI z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie

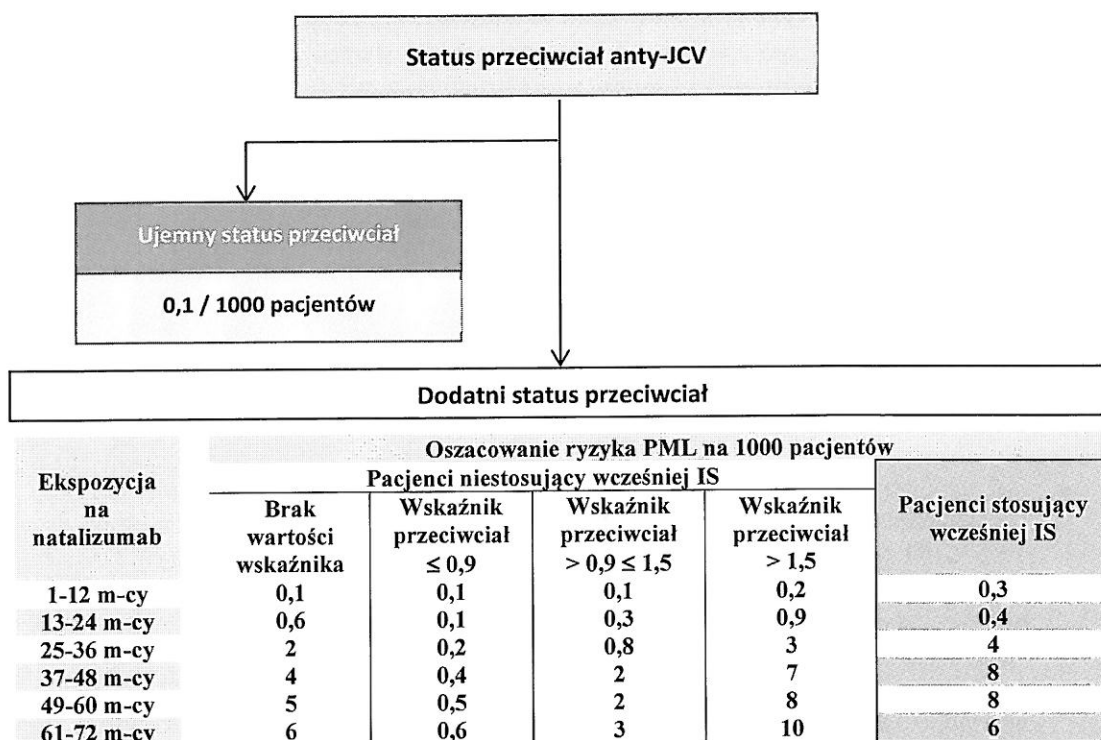
stosowali wcześniej leków IS, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML (tj. ryzyko jest większe u pacjentów z wysokim wskaźnikiem przeciwciał w porównaniu z pacjentami z niskimi wskaźnikami). Z dostępnych dowodów wynika, że ryzyko wystąpienia PML jest małe przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco zwiększa się przy wartościach powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI dłużej niż 2 lata (Ho 2017).

Niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka PML, należy zachować wzmożoną czujność kliniczną u wszystkich pacjentów leczonych produktem TYSABRI oraz przez 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Algorytm oszacowania ryzyka wystąpienia PML (Rycina 1) przedstawia ryzyko PML wg statusu przeciwciał anti-JCV, wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych oraz czasu trwania terapii produktem TYSABRI (w latach), a także zawiera stratyfikację tego ryzyka wg wartości wskaźnika tam, gdzie ma to zastosowanie.

- *Pacjenci bez obecności przeciwciał anti-JCV*: szacunkowe ryzyko wystąpienia PML oparte jest na danych dotyczących ok. 125 000 pacjentów przyjmujących produkt TYSABRI. Szacowana częstość występowania PML u pacjentów z ujemnym statusem przeciwciał anti-JCV wynosi 0,1/1000. Pacjenci bez przeciwciał anti-JCV mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia PML z powodów, takich jak nowe zakażenie wirusem JC, zmienny status przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania.
- *Pacjenci z obecnością przeciwciał anti-JCV*: szacunkowe ryzyko wystąpienia PML określono z zastosowaniem tabeli przeżywalności w oparciu o połączoną kohortę 21 696 pacjentów uczestniczących w badaniach STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Ryzyko oszacowano w ujęciu prospektywnym, w odstępach rocznych: na przykład ocena ryzyka odpowiadająca 25- do 36-miesięcznej ekspozycji na produkt TYSABRI stanowi ocenę ryzyka wystąpienia PML oszacowaną na kolejny rok dla pacjentów leczonych produktem TYSABRI przez 24 miesiące. Czas trwania leczenia każdego pacjenta jest brany pod uwagę z uwzględnieniem pacjentów wypadających z leczenia (np. przerwanie leczenia). Wyższy wskaźnik przeciwciał anti-JCV jest powiązany z większym ryzykiem wystąpienia PML.
- *Pacjenci z obecnością przeciwciał anti-JCV, którzy stosowali wcześniej leki immunosupresyjne*: u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko wystąpienia PML, ponieważ wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych stanowi znany niezależny czynnik ryzyka PML. Oceny ryzyka wystąpienia PML dla tej populacji pacjentów oparte są na danych pochodzących z badania klinicznego z produktem TYSABRI, w którym wcześniej stosowane leki immunosupresyjne obejmowały 5 następujących terapii: mitoksantronem, metotreksatem, azatiopryną, cyklofosfamidem i mykofenolanem mofetylu. Dokładny mechanizm zwiększania ryzyka PML przez wcześniejsze stosowanie tych 5 leków podczas leczenia produktem TYSABRI jest nieznany. Dostępne dane dotyczące pacjentów wcześniej stosujących leki immunosupresyjne nie wykazują związku między wyższym wskaźnikiem a ryzykiem PML. Nieznane jest biologiczne uzasadnienie tego efektu. Dalszą stratyfikację ryzyka PML na podstawie przedziału wskaźnika przeciwciał anti-JCV w przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali leków immunosupresyjnych, uzyskano poprzez połączenie ogólnego ryzyka rocznego z rozkładem wskaźnika przeciwciał.

Rycina 1: Algorytm oszacowania ryzyka wystąpienia PML



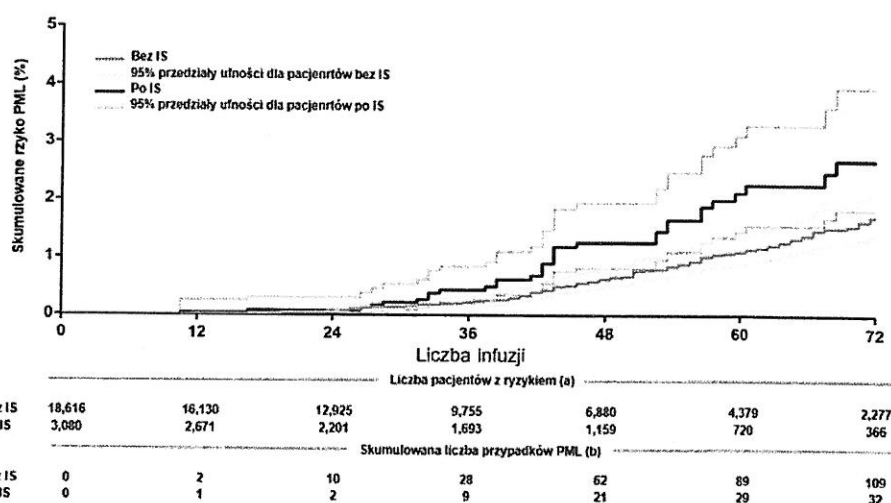
IS = lek immunosupresyjny; JCV = wirus Johna Cunninghama; PML = postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia.

Przedstawiono skutki ekspozycji wyłącznie do 72 miesięcy, ponieważ dane dotyczące okresu leczenia dłuższego niż 6 lat są niewystarczające.

Dodatkowo, niektórzy lekarze mogą uznać za przydatną krzywą Kaplana-Meiera (KM), będącą wizualną reprezentacją skumulowanego ryzyka PML na przestrzeni czasu, z wykorzystaniem analizy czasu do zdarzenia (Rycina 2). Na krzywej KM ocena ryzyka PML dla danego punktu czasowego reprezentuje całkowite skumulowane ryzyko do tego punktu czasowego (np. w punkcie czasowym 48 miesięcy ocena ryzyka na krzywej KM reprezentuje całkowite ryzyko do 48. miesiąca, a nie ryzyko między 24. a 48. miesiącem).

Podobnie, jak w przypadku Ryciny 1, dane do tych analiz otrzymano z połączonej kohorty 21 696 pacjentów uczestniczących w badaniach STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA i wzięto pod uwagę czas trwania leczenia każdego pacjenta z uwzględnieniem pacjentów wypadających z leczenia (np. przerwanie leczenia).

Rycina 2: Skumulowane ryzyko wystąpienia PML u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV w zależności od czasu leczenia (liczby infuzji), uwzględniające wcześniejsze stosowanie i niestosowanie leków IS



IS = lek immunosupresyjny; JCV = wirus Johna Cunninghama; PML = postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia.

Uwaga: liczba przypadków PML po 72 infuzjach: bez wcześniejszego leczenia IS = 11, po wcześniejszym leczeniu IS = 4.

W przypadku pacjentów z brakującymi danymi dotyczącymi statusu przeciwciał anti-JCV i/lub wcześniejszego stosowania leków IS stosuje się metodę wielokrotnej imputacji celem uzupełnienia danych dotyczących statusu.

(a) Średnia liczba pacjentów uczestniczących w badaniu, u których nie wystąpiło zdarzenie na koniec określonego czasu po wielokrotnej imputacji.

(b) Skumulowana liczba przypadków PML na koniec określonego czasu.

Źródło: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/FTTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

2.5. Wydłużenie okresu między dawkami w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia PML

Należy zauważyć, że standardowy schemat dawkowania (SID, ang. *Standard Interval Dosing*) produktu TYSABRI to dawka 300 mg podawana raz na 4 tygodnie (QW4).

Przeprowadzona w Stanach Zjednoczonych analiza, dotycząca pacjentów dodatnich pod względem przeciwciał anti-JCV otrzymujących produkt TYSABRI (program: TOUCH Prescribing Program), potwierdza znaczące zmniejszenie ryzyka powiązanego wystąpienia PML u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV leczonych produktem TYSABRI z zastosowaniem okresu między dawkami, wynoszącego średnio około 6 tygodni (QW6), tzw. wydłużony okres między dawkami (EID, ang. *Extended Interval Dosing*), w porównaniu z zatwierdzonym schematem dawkowania, co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1 ChPL (Właściwości farmakodynamiczne)). Zgodnie z punktem 4.4 ChPL (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) w przypadku stosowania schematu dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami należy zachować ostrożność, ponieważ nie ustalono skuteczności stosowania takiego schematu dawkowania i związany z nim stosunek korzyści do ryzyka nie jest znany.

Badanie 101MS329 (NOVA, nr EudraCT: 2018-002145-11), Część 1 wykazało, że profil bezpieczeństwa produktu TYSABRI 300 mg i.v. w grupie otrzymującej go co 6 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa produktu TYSABRI 300 mg i.v. w grupie otrzymującej go co 4 tygodnie. W trakcie tego badania nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, co potwierdzało fakt, że plan badania nie przewidywał gromadzenia informacji na temat rzadkich zdarzeń, takich jak PML. Warto zauważyć, że w grupie ze schematem dawkowania Q6W zgłoszono jeden przypadek bezobjawowej PML. W tym przypadku występowały znane dodatkowe czynniki ryzyka (wskaźnik przeciwciał anty-JCV >1,5 i >2 lat leczenia produktem TYSABRI) [Foley 2022].

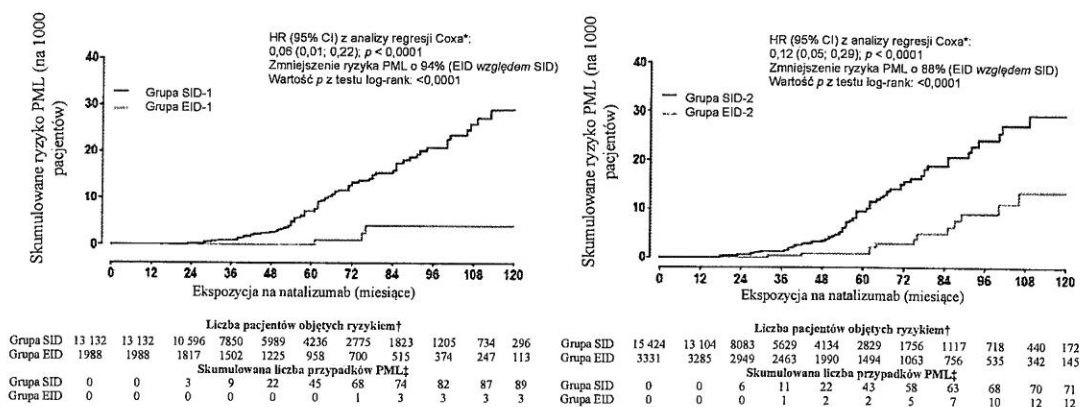
Wszystkie dostępne dotychczas informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa dawkowania EID pochodzą z oceny podania drogą dożylną. Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności dawkowania EID po podaniu podskórnym i z tego względu nie oceniono ani korzyści, ani ryzyka dawkowania EID po podaniu podskórnym.

Podsumowanie wyników z danych rzeczywistych dotyczących wydłużonego okresu między dawkami

W 2017 r. w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono określoną wstępnie, retrospektywną analizę pacjentów z obecnością przeciwciał anty-JCV otrzymujących produkt TYSABRI, aby porównać ryzyko wystąpienia PML u pacjentów otrzymujących lek według standardowego schematu dawkowania (SID) i pacjentów otrzymujących lek z wydłużonym okresem między dawkami (EID). Przeprowadzono trzy odrębne analizy porównujące EID ze standardowym schematem dawkowania. Każda analiza reprezentowała inny scenariusz kliniczny wydłużania przerw między dawkami. W analizach tych zastosowano różne kryteria (definicje) włączenia dla pacjentów podlegających dawkowaniu EID na podstawie liczby dawek otrzymanych w określonych okresach w celu przetestowania różnych hipotez dotyczących wpływu dawkowania EID na ryzyko PML (Ryerson 2019). Przypadki PML podczas dawkowania EID obserwowano jedynie w odniesieniu do definicji pierwszej i drugiej.

Pierwsza definicja identyfikuje EID na podstawie ostatnich 18 miesięcy ekspozycji na produkt TYSABRI. Analizy wykazały, że większość pacjentów objętych schematem EID otrzymywała lek według schematu dawkowania SID w ciągu pierwszych 18 miesięcy ekspozycji na produkt TYSABRI. W ciągu ostatnich 18 miesięcy leczenia produktem TYSABRI mediana liczby dawek u pacjentów objętych schematem EID wyniosła 13 lub ok. jednej dawki, co 42 dni (6 tygodni). Druga definicja określa okresy EID ≥ 6 miesięcy, występujące w dowolnym czasie podczas historii leczenia, przy czym u większości włączonych pacjentów schemat EID zaczęto stosować po >1 roku stosowania schematu SID (mediana to 25 wlewów). Wyniki estymacji metodą Kaplana-Meiera (KM) czasu do wystąpienia PML i prawdopodobieństwa wystąpienia PML dla schematu EID w porównaniu do schematu SID przedstawiono na Rycinie 3. Z analiz wynika, że u pacjentów z obecnością przeciwciał anty-JCV leczenie według schematu EID po okresie otrzymywania produktu według schematu SID wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia PML niż w przypadku leczenia według schematu SID. Na podstawie tego zbioru danych nie można uzyskać danych dotyczących skuteczności, co uniemożliwia wyciągnięcie wniosków dotyczących stosunku korzyści do ryzyka dla schematu EID. Chociaż według tej analizy ryzyko wystąpienia PML u pacjentów objętych schematem EID może być mniejsze, należy ich monitorować pod kątem PML zgodnie z tymi samymi wytycznymi, co w przypadku pacjentów otrzymujących lek według schematu SID.

Rycina 3: Analiza skumulowanego ryzyka wystąpienia PML poprzez estymację metodą Kaplana-Meiera dla schematu EID według pierwszej (A) i drugiej (B) definicji



CI = przedział ufności; EID = podawanie leku z wydłużonym okresem między dawkami; HR = ryzyko względne; PML = postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia; SID = podawanie leku ze standardowym okresem między dawkami.

* W modelu Coxa użytym do porównania schematów EID i SID jako zmienne towarzyszące uwzględniono wiek, płeć, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych, grupę EID/SID i rok kalendarzowy na początku leczenia produktem TYSABRI.

† Liczba pacjentów nadal uczestniczących w badaniu, u których nie wystąpiła choroba PML na koniec określonego czasu.

‡ Skumulowana liczba przypadków PML na koniec określonego czasu.

Wyniki danych modelowania skuteczności

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

2.6. Zalecane monitorowanie pacjentów

2.6.1. Badania na obecność przeciwciał anty-JCV

Badania surowicy na obecność przeciwciał anty-JCV dostarczają dodatkowych informacji umożliwiających szacowanie ryzyka u pacjentów poddanych terapii produktem TYSABRI. Zaleca się wykonywanie badań na obecność przeciwciał anty-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI. Pacjenci bez przeciwciał anty-JCV mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia PML z powodów takich jak nowe zakażenie wirusem JC, zmienny status przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym wynikiem co 6 miesięcy. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z niskim wskaźnikiem, którzy wcześniej nie stosowali leków IS, co 6 miesięcy po upływie 2 lat od rozpoczęcia leczenia, co pozwoli na podjęcie decyzji co do odpowiedniego monitorowania pacjenta w drodze badań MRI.

W badaniu klinicznym STRATIFY-1 u około 11% pacjentów każdego roku następowała

zmiana serostatusu z ujemnego na dodatni pod względem przeciwciał anti-JCV. W danych klinicznych Unilabs, dotyczących czasu trwania z medianą 12 miesięcy, poinformowano, że zmiana serostatusu z ujemnego na dodatni (pod względem przeciwciał) nastąpiła u około 12-16% — przy stosowaniu oznaczenia drugiej generacji. W badaniu klinicznym STRATIFY-2 zmiana serostatusu z dodatniego na ujemny pod względem przeciwciał anti-JCV następowała co roku u około 6% pacjentów.

Pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-JCV w dowolnym czasie, należy uważać za pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML, niezależnie od wcześniejszych i późniejszych wyników.

Badania należy prowadzić z zastosowaniem wyłącznie odpowiednich, zwalidowanych metod np. STRATIFY JCV™ DXSELECT™ (Lee 2013). Test na obecność przeciwciał anti-JCV nie powinien być używany do rozpoznawania PML. Stosowanie plazmaferezy/wymiany osocza (PLEX) lub dożylne podawanie immunoglobulin (IVIg) może wpłynąć na znaczącą interpretację wyniku testu pod kątem przeciwciał anti-JCV w surowicy. Nie należy wykonywać testu na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie po PLEX ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy krwi ani przez 6 miesięcy od leczenia IVIg (tj. 6 miesięcy = 5× okresów połowicznego rozpadu immunoglobulin).

2.6.2. Zalecane monitorowanie za pomocą badań MRI w celu wczesnego wykrycia PML

Jak wynika z praktyki klinicznej, badania MRI stanowią przydatne narzędzie w monitorowaniu pacjentów z SM. Badania te mogą pomóc w różnicowaniu zmian PML od płytek demielinizacyjnych u pacjentów, u których pojawiają się nowe neurologiczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe po rozpoczęciu leczenia. Częsta obserwacja w drodze badań MRI u pacjentów z dużym ryzykiem PML może pozwolić na wcześniejsze wykrycie PML i uzyskanie lepszych wyników klinicznych (Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015). Rekomendacje dotyczące badań MRI przedstawione są w skrócie poniżej.

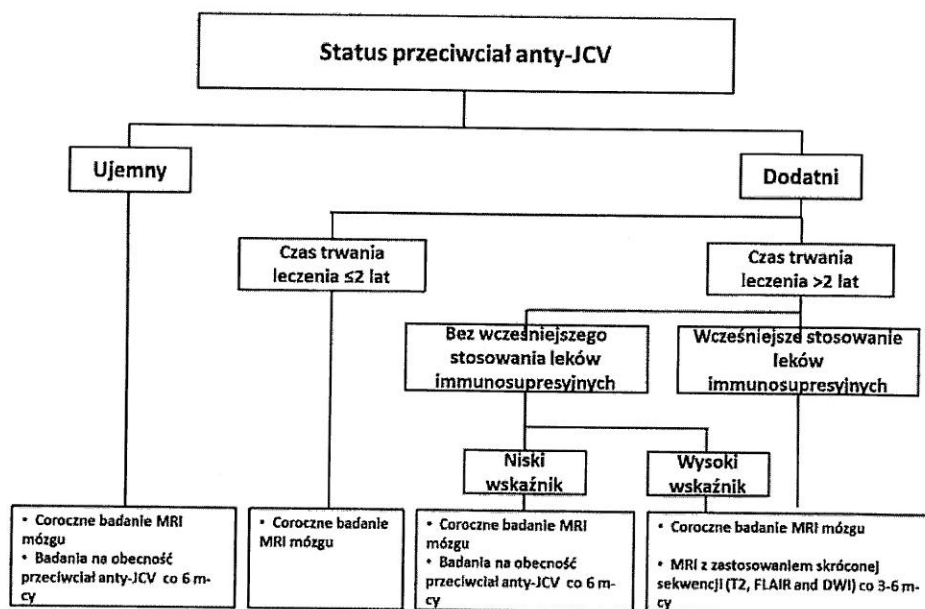
1. Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI zaleca się uzyskanie wyników niedawnego pełnego badania MRI (wykonanego w ciągu ostatnich 3 miesięcy), które posłuży do celów referencyjnych (Tabela 1). Kolejne badania MRI należy wykonywać, co najmniej raz w roku. Lekarze powinni dokonywać oceny wyników wykonywanych co roku, pełnych badań MRI u wszystkich pacjentów otrzymujących produkt TYSABRI pod kątem PML.
2. W przypadku pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia PML, należy rozważyć częstsze badania MRI, co 3-6 miesięcy, z zastosowaniem skróconej sekwencji (Tabela 1). Do grupy tej zalicza się:
 - pacjentów z 3 czynnikami ryzyka PML (tj. obecność przeciwciał anti-JCV **oraz** leczenie produktem TYSABRI od ponad 2 lat **oraz** wcześniejsze stosowanie leków IS) lub
 - pacjentów z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, którzy są leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie stosowali leków IS.
3. Badanie MRI należy wykonać po pierwszych objawach wskazujących na możliwość wystąpienia PML.

Z dostępnych dowodów wynika, że ryzyko wystąpienia PML jest małe przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco rośnie przy wartościach powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI przez dłużej niż 2 lata. Przy podejmowaniu decyzji dotyczących monitorowania w drodze badań MRI, należy brać te informacje pod uwagę; w przypadku pacjentów ze wskaźnikiem

między 0,9 a 1,5, ostateczna decyzja należy do lekarza.

Podsumowanie zalecanego monitorowania przedstawiono na Rycinie 4.

Rycina 4: Rekomendacje dotyczące monitorowania pacjentów



DWI = obrazowanie zależne od dyfuzji; FLAIR = sekwencja wytłumiająca sygnał płynu mózgowo-rdzeniowego; JCV = wirus Johna Cunninghama; MRI = obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego.

Tabela 1: Protokoły MRI

Natężenie pola > 1,5 T, grubość przekroju ≤ 5 mm bez przerw i z badaniem całego mózgu. Obrazy w płaszczyźnie osiowej od linii podspoidłowej.

Pełny protokół MRI ¹	Skrócony protokół MRI ²
<ul style="list-style-type: none"> • 2D FLAIR lub 3D FLAIR w płaszczyźnie strzałkowej i osiowej • FSE z ważeniem gęstością protonową (PD) / T2 w płaszczyźnie osiowej • DWI-ADC w płaszczyźnie osiowej • SE lub 3D — z ważeniem T1 przed podaniem i po podaniu środka kontrastowego w płaszczyźnie osiowej* • Podanie Gd 0,1 mmol/kg przez 30 sekund • 5-minutowy odstęp po podaniu środka kontrastowego 	<ul style="list-style-type: none"> • 2D FLAIR w płaszczyźnie strzałkowej i osiowej lub 3D FLAIR w płaszczyźnie strzałkowej z rekonstrukcją w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej • FSE z ważeniem gęstością protonową (PD) / T2 w płaszczyźnie osiowej • DWI-ADC w płaszczyźnie osiowej

¹ Wyjściowe i coroczne rutynowe badania wszystkich pacjentów.

² Monitorowanie bezpieczeństwa u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem.

2D = 2-wymiarowe; 3D = 3-wymiarowe; ADC = względny współczynnik dyfuzji; DWI = obrazowanie zależne od dyfuzji; FLAIR = sekwencja wytłumiająca sygnał płynu mózgowo-rdzeniowego; FSE = sekwencja szybkiego echa spinowego; Gd = gadolin; MRI = obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; SE = echo spinowe.

*Nie zaleca się stosowania gadolinowych środków kontrastowych w badaniach przesiewowych w kierunku PML. Zaleca się stosowanie środków kontrastowych na bazie gadolinu w celu dalszej oceny

zmian podejrzanych o PML w standardowym monitorowaniu lub przesiewowym MRI, w celu monitorowania PML oraz wykrywania i monitorowania zespołu zapalnego rekonstrukcji immunologicznej PML [Wattjes 2021].

W przypadku wykrycia zmian w badaniu MRI wskazujących na PML, protokół MRI należy poszerzyć o obrazy T1-zależne z podaniem środka kontrastującego w celu wykrycia zmian zapalnych i, potencjalnie, PML i PML-zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS), zwłaszcza w trakcie obserwacji. Zaleca się także, aby lekarz prowadzący, kierujący pacjentem na kontrolne badanie MRI, poinformował radiologa, że, w ramach diagnostyki różnicowej, pod uwagę brane jest PML lub inne oportunistyczne zakażenie.

2.7. Rozpoznanie PML

Opublikowane przez Amerykańską Akademię Neurologii wspólne oświadczenie dotyczące kryteriów diagnostycznych PML wymaga wyników badań klinicznych, radiograficznych i wirusologicznych lub typowych wyników badań histopatologicznych i obecności wirusa JC (Berger 2013). Te kryteria eliminują potrzebę wykonania biopsji mózgu, natomiast wymagają zgodnych wyników badań klinicznych i obrazowania MRI oraz wykrycia DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) do ostatecznej diagnozy PML. Jednak, na podstawie alternatywnego systemu klasyfikacji, lekarz może uznać diagnozę PML za potwierdzoną u pacjentów cierpiących na SM leczonych produktem TYSABRI pomimo braku objawów klinicznych (Dong-Si 2014) (patrz punkt 2.7.4.).

Właściwy organ krajowy powinien być informowany o wszelkich przypadkach PML i wstawiać informacje o każdym rejestrze lub innym systemie monitorowania utworzonym w państwie członkowskim, w tym powinien zawierać szczegółowe informacje, jak zgłaszać pacjentów.

2.7.1. Zasady ogólne

Wszystkich pacjentów leczonych produktem TYSABRI należy objąć regularną obserwacją kliniczną, aby umożliwić wczesne wykrycie zaburzeń neurologicznych. **W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nowych objawów neurologicznych u pacjentów leczonych produktem TYSABRI, zawsze należy uwzględnić PML w diagnostyce różnicowej.**

Pacjentom, ich partnerom/partnerkom oraz opiekunom należy również przekazać informacje na temat wczesnych podmiotowych objawów PML (patrz punkt 3.2, Załącznik 3 i Załącznik 4), a także uprzedzić ich, że objawy mogą wystąpić podczas terapii produktem TYSABRI oraz w okresie ok. 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki produktu TYSABRI (przypadki PML były także zgłaszane u pacjentów do 6. miesięcy od podania ostatniej dawki produktu TYSABRI, u których nie stwierdzano objawów mogących sugerować PML w momencie zakończenia leczenia).

We wszystkich przypadkach, gdy wskazane są dodatkowe badania zmiany stanu neurologicznego lub gdy wyniki MRI wskazują na zmiany w mózgu, leczenie produktem TYSABRI musi zostać przerwane i nie może być wznowiane do chwili całkowitego i jednoznacznego wykluczenia patologicznych zmian niezwiązanych ze stwardnieniem rozsianym. W oparciu o właściwości farmakodynamiczne produktu, nie należy spodziewać się, aby przerwanie leczenia produktem TYSABRI na krótki czas (kilka dni lub tygodni) zmniejszyło skuteczność leczenia (patrz punkt 2.5.). Podawanie produktu TYSABRI należy wznowić dopiero wówczas, gdy całkowicie i jednoznacznie zostanie wykluczone rozpoznanie PML (jeśli nadal istnieje podejrzenie PML, należy powtórzyć badania kliniczne, MRI i badania laboratoryjne).

Decyzję o wstrzymaniu podawania produktu TYSABRI można podjąć na podstawie początkowego obrazu klinicznego, wyników badania MRI, rozwoju objawów przedmiotowych i podmiotowych i/lub odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami.

W przypadku potwierdzenia PML produkt TYSABRI należy na stałe przerwać.

2.7.2. Ocena kliniczna

Jakiegokolwiek nowe lub nawracające objawy neurologiczne powinny stanowić wskazanie do starannej oceny w celu ustalenia leżącej u ich podstawy patologii. U pacjentów z SM, u których aktywność choroby została ustabilizowana produktem TYSABRI, tego typu zmiany stanowią podstawę kliniczną podejrzenia PML (lub innego zakażenia oportunistycznego). Należy zwrócić uwagę, że wystąpienie nowych neurologicznych objawów nie jest wymagane do zdiagnozowania PML (w przypadku obecności innych dowodów potwierdzających). Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML. U bezobjawowych pacjentów zarówno z dużym, jak i małym ryzykiem, wszelkie nowe podejrzewane zmiany stwierdzone podczas badania MRI powinny być starannie zbadane, szczególnie, jeżeli zastosowano skrócony protokół MRI (patrz punkt 2.7.3.). Tabela 2 przedstawia cechy kliniczne, które mogą pomóc rozróżnić zmiany spowodowane stwardnieniem rozsianym od PML. Należy zauważyć, że tabela nie jest wyczerpująca, a objawy występujące w tych schorzeniach pokrywają się. **Lekarze powinni mieć świadomość, że obraz kliniczny PML lub innych zakażeń oportunistycznych może być trudny do odróżnienia od obrazu klinicznego stwardnienia rozsianego, szczególnie we wczesnym stadium rozwoju PML.** Ważne jest odnotowanie występowania w przeszłości oraz cech wcześniejszych lub obecnych objawów podmiotowych i przedmiotowych, gdyż ułatwi to postępowanie z pacjentami.

Tabela 2: Cechy kliniczne stwardnienia rozsianego i PML

	Cechy sugerujące:	
	SM ¹	PML ²
Początek	Ostry	Podostry
Zmienność w czasie	<ul style="list-style-type: none"> • W ciągu godzin lub dni • Zwykle ulega stabilizacji • Ustępuje spontanicznie, nawet bez leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • W ciągu tygodni • Postępująca
Objawy kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • Podwójne widzenie • Parestezje • Niedowład kończyn dolnych • Zapalenie nerwu wzrokowego • Mielopatia 	<ul style="list-style-type: none"> • Afazja • Zmiany behawioralne lub kognitywne oraz neuropsychologiczne • Niedobory widzenia związane z tylnym obszarem skrzyżowania nerwów wzrokowych • Znacząca słabość • Niedowład połowiczny • Zaburzenia czucia • Zawroty głowy • Drgawki • Atakasja (w przypadku GCN)

GCN = neuronopatia komórek ziarnistych; MRI = obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego;

SM = stwardnienie rozsiane; PML = postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia.

Uwaga: PML może się przejawiać innymi cechami klinicznymi, których nie podano w tej tabeli. PML można wykryć za pomocą badania MRI przed wystąpieniem cech klinicznych. Pewne cechy kliniczne SM i PML mogą się pokrywać.

Piśmiennictwo: (Kappos 2011)

Jeśli podejrzewa się PML na podstawie diagnostyki różnicowej, należy jak najszybciej przeprowadzić dodatkowe badania obejmujące badanie MRI (Tabela 3) i nakłucie lędźwiowe oraz badanie CSF. Podawanie produktu TYSABRI należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML (lub innego zakażenia oportunistycznego).

Objawy neuronopatii komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN) zależnej od wirusa JC (JCV GCN) są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy). W przypadku JCV GCN kolejne badania MRI mózgu uwiadcniają ciężką, postępującą atrofię mózdku na przestrzeni kilku miesięcy i stwierdza się DNA JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym. Należy czasowo przerwać leczenie produktem TYSABRI, jeśli podejrzewana jest choroba JCV GCN i (lub) PML, a na stałe przerwać leczenie, jeśli potwierdzono rozpoznanie choroby JCV GCN i (lub) PML.

2.7.3. Różnicowanie między PML i rzutem stwardnienia rozsianego w badaniu MRI

Zaproponowano pełny protokół MRI (Tabela 1), najlepiej z zastosowaniem środka kontrastowego i bez tego środka, w ramach obserwacji pacjentów otrzymujących produkt TYSABRI w celu uzyskania jak najlepszej jakości obrazów, ułatwiających podejmowanie decyzji klinicznych (Yousry 2006, Yousry 2012). Sekwencja wytłumiająca sygnał płynu mózgowo-rdzeniowego (FLAIR) jest najbardziej czułą sekwencją stosowaną do wykrywania PML (Wattjes 2015). Sekwencje dyfuzyjne rezonansu magnetycznego mogą być również przydatne w rozróżnianiu nowych zmian od przewlekłych zmian związanych z SM oraz zmian w stosunku do wyników poprzedniego badania (Wattjes 2015). Należy wybrać parametry sekwencji MRI dla każdego skanera w celu uzyskania dobrego odwzorowania układu anatomicznego OUN i wizualizacji zmian wywołanych przez stwardnienie rozsiane.

Konsekwentne stosowanie standardowego protokołu MRI pomoże wykryć wczesne zmiany w obrazie MRI (Tabela 3).

Tabela 3: Cechy widoczne w obrazie MRI

Przedstawiono cechy do uwzględnienia w rozpoznaniu różnicowym stwardnienia rozsianego i PML

Cecha	SM	PML
Lokalizacja	Zmiany ogniskowe, położone okołokomorowo lub głęboko w istocie białej. Zmiany mogą występować we wszystkich obszarach mózgu, szczególnie w nerwach wzrokowych oraz rdzeniu kręgowym.	Zmiany asymetryczne, ogniskowe lub wieloogniskowe. Podkorowe lub rozproszone zmiany w istocie białej, korowe w istocie szarej i głęboko w istocie szarej, pniu mózgu, środkowym konarze mózdzku. Zmiany związane z PML nie są zlokalizowane w rdzeniu kręgowym ani nerwach wzrokowych.
Kształt i granice zmian	Zmiany owalne lub w kształcie płomienia; ostre krawędzie, często obrzęk wokół zmian.	Nieregularny kształt, wypustki w kształcie palców w kierunku kory. Nieostra granica skierowana w stronę istoty białej, ostra granica w kierunku istoty szarej.
Sposób rozprzestrzenienia się	Początkowo zmiany powiększają się w ciągu kilku dni lub tygodni, a następnie zmniejszają w ciągu kilku miesięcy.	Zmiany stopniowo powiększają się.
Efekt masy	Duże ostre zmiany mogą wykazywać efekt masy.	Brak efektu masy.
Obrazy T2-zależne	Jednorodna hiperintensywność sygnału z otaczającym obrzękiem.	Rozproszona hiperintensywność, często z kropkowanymi, mikrotorbielowatymi zmianami. Grudki wokół podstawowych zmian („droga mleczna”).
Obrazy T1-zależne	Zmiany ostre: hipointensywne lub izointensywne. Rosnąca z czasem intensywność sygnału.	Izointensywne do hipointensywnych na początku, z intensywnością sygnału zmniejszającą się z upływem czasu.
Obrazy FLAIR	Hiperintensywne, wyraźnie zarysowane.	Hiperintensywne. FLAIR jest najbardziej czułą sekwencją do rozpoznawania PML.
Wzmocnienie pokontrastowe w zmianach ostrych	Jednorodne zmiany z grudkowym, pierścieniowym lub mającym kształt otwartego pierścienia wzmocnieniem, dopasowującym się do kształtu zmiany. Zmiany ustępują w ciągu 1–2 miesięcy.	W momencie pojawienia się zmian obserwuje się wzmocnienie o wyglądzie niejednorodnym lub grudkowym. Wzmocnienie nie dopasowuje się do kształtu zmiany. Zwiększone wzmocnienie w przypadku IRIS.
DWI	Zmiany ostre są hiperintensywne. Zmiany przewlekłe mają izointensywny charakter.	Ostre zmiany mają hiperintensywny charakter. Pomaga to w wykrywaniu nowych zmian PML w obrębie przewlekłe zajętych obszarów w przypadku makroglobulinemii Waldenströma. Bez restrykcji na ADC.
Atrofia	Rozproszona atrofia w przypadku postępującego SM.	Rozmięknienie i rozproszona atrofia mózgu w rezultacie PML-IRIS w zajętych obszarach.

ADC = względny współczynnik dyfuzji; DWI = obrazowanie zależne od dyfuzji; FLAIR = sekwencja wytłumiająca sygnał płynu mózgowo-rdzeniowego; IRIS = zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej; MRI = obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; SM = stwardnienie rozsiane; PML = postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia. Piśmiennictwo: [Kappos 2011; Wattjes i Barkhof 2014; Yousry 2012.

2.7.4. Badania laboratoryjne

Wykrycie DNA wirusa JCV (za pomocą PCR) w CSF potwierdza rozpoznanie PML u pacjentów z odpowiednimi i powiązanymi wynikami badania MRI. Ujemny wynik badania PCR w kierunku obecności wirusa JCV nie wyklucza jednak rozpoznania PML, szczególnie że obecność zmian o małej objętości jest powiązana z małą liczbą kopii wirusa (Wijburg 2018). Jeśli DNA wirusa JCV nie zostanie wykryte w płynie mózgowo-rdzeniowym i podejrzenie kliniczne PML lub na podstawie badania MRI pozostaje pomimo negatywnych wyników (tj. braku wykrycia) pod kątem DNA wirusa JC metodą PCR uzyskanych w laboratorium referencyjnym, zaleca się przeprowadzenie ponownego nakłucia lędźwiowego. W przypadku niestwierdzenia obecności DNA wirusa JC w powtórным badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego należy rozważyć wykonanie biopsji mózgu w celu wykrycia wirusa JC, szczególnie wtedy, gdy oznaczenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wykonywano testem o granicy wykrywalności (LoD) wyższej niż granica 11 kopii/ml.

Badania należy przeprowadzić w oparciu o ilościową analizę w czasie rzeczywistym metodą PCR, aby zwiększyć czułość i swoistość oznaczeń. Zaleca się również zastosowanie metody o granicy wykrywalności (LoD) nie większej niż 11 kopii/ml. Ten poziom czułości jest diagnostycznie istotny, ponieważ PML stwierdzano u pacjentów z małą liczbą kopii w płynie mózgowo-rdzeniowym.

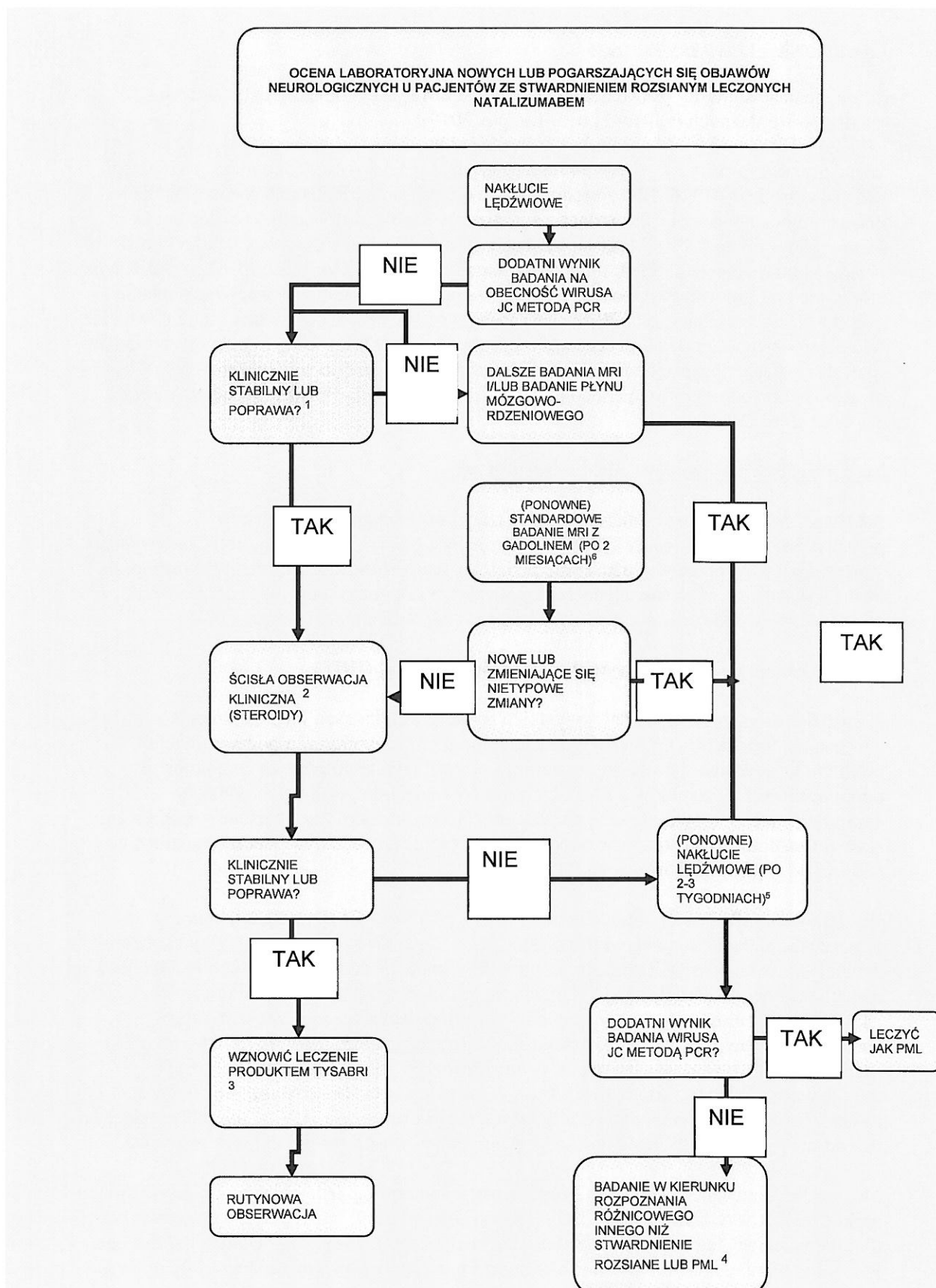
Próbki płynu mózgowo-rdzeniowego należy zbadać jak najszybciej, w celu umożliwienia diagnozy PML. Firma Biogen nie jest upoważniona do przyznawania certyfikatów laboratorium. Jednakże, firma Biogen jest świadoma istnienia laboratorium centralnego (Unilabs, Kopenhaga, Dania), które wykonuje badania CSF na obecność DNA wirusa JC metodą PCR w czasie rzeczywistym.

Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC nie jest wykonywana w Polsce.

Materiał diagnostyczny może być pobrany na terenie całej Polski w oddziałach neurologicznych, gdzie pacjenci leczeni są lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMD, ang. *Disease Modifying Drugs*) i wysyłany do centralnego laboratorium:

Unilabs A/S
Nygaardsvej 32
2100 Copenhagen
Denmark (Dania)

Informacje na temat procedur dotyczących pobierania próbek i postępowania z nimi oraz transportu do laboratorium centralnego są udzielane przez Biogen Poland Sp. z o.o., tel. +48 22 351 51 00.



2.8. Postępowanie w przypadku PML

Rekonstrukcja immunologiczna

Dostępne dane sugerują, że wczesne rozpoznanie PML jest istotne dla optymalnych rezultatów klinicznych (Clifford 2015; Kappos 2019).

Wymianę osocza (PLEX) i (lub) immunoabsorpcję (IA) zgłoszono jako metody szybkiego usuwania produktu TYSABRI z organizmu w celu przyspieszenia odzyskania funkcji immunologicznej przez OUN. Jednak na podstawie analizy retrospektywnej pacjentów leczonych produktem TYSABRI nie zaobserwowano żadnych różnic po 2-letnim okresie przeżycia od rozpoznania PML między pacjentami, którzy otrzymywali PLEX, a pacjentami, którzy nie otrzymywali (Kappos 2019). Lekarze powinni starannie rozważyć stosowanie metody PLEX w celu leczenia PLM. Jeśli metoda PLEX będzie stosowana, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem zespołu IRIS (patrz punkt 2.8.1.), który występuje u niemalże wszystkich pacjentów poddanych leczeniu metodą PLEX, przy czym jego rozwój jest bardziej gwałtowny niż u pacjentów niepoddawanych leczeniu metodą PLEX (Carruthers i Berger 2014; Clifford 2010).

Leki przeciwwirusowe i inne leki adjuwantowe

Jak dotąd, żadne badania kliniczne nie wykazały korzystnego wpływu leków przeciwwirusowych na leczenie PML. Doniesienia z praktyki klinicznej, dotyczące wpływu stosowania leków przeciwwirusowych, takich jak meflochina, mitrazapina i filgrastym, na PML, wskazują na mieszany charakter tego wpływu i są niewystarczające do zalecenia jakiegokolwiek podejścia do leczenia (Kappos 2019; Williamson i Berger 2017).

2.8.1. Leczenie zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS)

Zespół IRIS występuje u niemal wszystkich pacjentów, u których PML występuje w związku z leczeniem produktem TYSABRI, po wstrzymaniu lub zakończeniu podawania tego produktu leczniczego. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia funkcji odpornościowej u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych i spowodować zgon pacjenta. Należy monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zespołu IRIS i stosować odpowiednie leczenie powiązanych stanów zapalnych podczas odzyskiwania zdrowia po PML.

Występowanie IRIS na ogół podejrzewa się, gdy pacjenci z PML zgłaszają objawy pogorszenia stanu klinicznego, którym zazwyczaj, choć nie zawsze, towarzyszy wzmocnienie zmian PML w badaniu MRI mózgu. Pogorszenie stanu klinicznego jest wynikiem miejscowej reakcji zapalnej, w tym obrzęku, i objawia się nasileniem objawów neurologicznych, takich jak niedowład połowiczy, ataksja, zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, zmiany poznawcze/behawioralne i napady padaczkowe (objawy zależą od miejsca rozwoju IRIS). IRIS może mieć poważne następstwa, w tym śpiączkę i zgon pacjenta. Mimo iż należy spodziewać się spadku ilości wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym, możliwe jest również, że z powodu złamania bariery krew-mózg i uwolnienia JCV z komórek ulegających rozpadowi podczas IRIS, ilość wirusa w płynie mózgowo-rdzeniowym może wzrosnąć.

Może zająć konieczność leczenia czynnej reakcji immunologicznej, aby zapobiec możliwym uszkodzeniom wywołanym przez IRIS (Elson i Thaker 2009), ale może to zagrażać życiu, a zatem wymagać leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej. Dlatego po zabiegu PLEX lub IA okresowe monitorowanie kliniczne pacjentów, w tym badanie MRI, może być

korzystne we wczesnym wykrywaniu IRIS.

Diagnozowanie i leczenie zespołu IRIS jest kwestią kontrowersyjną i nie ma jednoznacznego stanowiska, co do jego leczenia. Jednak ostatnio opublikowano dane, z których wynika, że kortykosteroidy mogą być przydatne w leczeniu IRIS, szczególnie u pacjentów z ciężkim lub zagrażającym życiu IRIS (Clifford 2015). W literaturze donoszono o następujących schematach sterydowych w celu leczenia IRIS:

1. Prednizon podawany doustnie w dawce 1,5 mg/kg mc/dobę przez 2 tyg., a następnie w dawkach zmniejszanych przez 2 miesiące.
2. Metyloprednizolon podawany dożylnie (1 g/dobę przez 3 lub 5 dni), a następnie doustnie w dawkach zmniejszanych przez 2 miesiące (Williamson i Berger 2017).

Jeśli następuje dalsze pogorszenie podczas stopniowego zmniejszania dawki sterydów i uznaje się, że jest ono spowodowane trwającymi lub nowymi reakcjami zapalnymi, może zajść konieczność podania kolejnego cyklu leczenia większymi dawkami sterydów. Profilaktyczne leczenie sterydami nie jest obecnie zalecane (Antoniol 2012; Scarpazza 2017).

2.9. Rokowania w przypadku PML

Poprawa przeżycia w przypadku choroby PML po leczeniu produktem TYSABRI wiązała się z młodszym wiekiem w momencie diagnozy PML, mniejszą niepełnosprawnością funkcjonalną przed diagnozą PML, niższym mianem wirusa JC w momencie diagnozy PML oraz bardziej lokalnym charakterem zmian w badaniu MRI w momencie diagnozy (Dong-Si 2015). Ponadto zgłaszano dłuższe przeżycie i mniejszą niepełnosprawność funkcjonalną u pacjentów bezobjawowych w momencie diagnozy PML niż u pacjentów objawowych w momencie diagnozy PML (Dong-Si 2014; Prosperini 2016). Informacje na temat rezultatów związanych z metodą PLEX, patrz punkt 2.8.

Porównanie danych dotyczących klinicznie bezobjawowego i objawowego PML

Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML, które początkowo podejrzewano na podstawie wyników badań MRI, a które później zostały potwierdzone dodatnim wynikiem badania na obecność DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

U pacjentów bezobjawowych okres od podejrzenia do rozpoznania PML był krótszy niż u pacjentów objawowych (mediana czasu wynosząca odpowiednio 11 dni w porównaniu do 30 dni). Dodatkowo u pacjentów bezobjawowych w badaniu MRI uwidocznionych było więcej zlokalizowanych zmian związanych z PML w porównaniu z pacjentami objawowymi. Do 7 sierpnia 2021 r. odsetek zmian PML w MRI w jednym płacie był większy w momencie rozpoznania niż u pacjentów objawowych (54,2 % w porównaniu z 34,0 %). Z kolei u 22,9 % pacjentów bezobjawowych w badaniu MRI występowały rozległe zmiany związane z PML w porównaniu z 39,9 % pacjentów objawowych.

Do 7 sierpnia 2021 r. u pacjentów bezobjawowych z PML wskaźnik przeżycia był wyższy w porównaniu z pacjentami objawowymi (odpowiednio 92,4 % w porównaniu do 73,2 %).

2.10. Rozpoznanie PML po przerwaniu leczenia produktem TYSABRI

Przypadki PML zgłaszano po przerwaniu leczenia produktem TYSABRI. Pacjenci i lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na wszelkie nowe objawy podmiotowe i przedmiotowe, mogące wskazywać na PML przez około 6 miesięcy od przerwania leczenia, uwzględniając zmianę na inne leki modyfikujące przebieg SM, które wiążą się z ryzykiem wystąpienia PML.

Do dnia 7 sierpnia 2021 roku zgłoszono łącznie 112 potwierdzonych przypadków PML u pacjentów, u których początek PML (tj. data wystąpienia pierwszych potwierdzonych klinicznie lub radiologicznie objawów) nastąpił po ponad 4 tygodniach (30 dniach) od ostatniego wlewu produktu TYSABRI. Spośród tych 112 przypadków, w których czas od ostatniego wlewu do początku PML jest znany, w większości (91/112; 81,0 %) początek PML wystąpił w ciągu 3 miesięcy (90 dni) od ostatniego wlewu, a u 20 (18 %) pacjentów początek PML wystąpił w ciągu 4 do 6 miesięcy (91 do 180 dni) od ostatniego wlewu. U jednego pacjenta początek PML wystąpił po około 8 miesiącach od ostatniego wlewu. W tym przypadku leczenie produktem TYSABRI zostało przerwane, ponieważ wskaźnik przeciwciał anti-JCV wynosił $> 1,5$, pacjent był leczony produktem TYSABRI przez ponad 2 lata i pacjenta przestawiono na inny produkt leczniczy modyfikujący przebieg SM związany z ryzykiem wystąpienia PML (około 4 miesiące przed początkiem PML).

3. WYTYCZNE DOTYCZĄCE EDUKACJI PACJENTÓW

Ze względu na wspomniane zwiększenie ryzyka wystąpienia PML w miarę postępu leczenia, korzyści i ryzyko związane z terapią produktem TYSABRI wymagają indywidualnego rozważenia przez lekarza specjalistę i pacjenta. Należy ponownie poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia PML związanym z terapią produktem TYSABRI po 24 miesiącach leczenia. Pacjentów i ich partnerów lub opiekunów należy również pouczyć o wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawach PML. Pacjentów, którzy przerywają terapię produktem TYSABRI, należy także poinformować, że zgłaszano przypadki PML w okresie 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki produktu TYSABRI. Ten sam protokół monitorowania należy kontynuować przez ok. 6 miesięcy od przerwania leczenia produktem TYSABRI.

Pacjentów należy także informować o zwiększonym ryzyku zakażeń oportunistycznych. Załącznik 4 zawiera wzory formularza rozpoczęcia, formularza kontynuacji i formularza zakończenia leczenia.

Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych i zawarte w niej Drzewo decyzyjne, do stosowania przez osoby należące do fachowego personelu medycznego, podające produkt TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych (np. w domu), znajdują się w Załączniku 5 wraz z Dodatkowymi informacjami dla fachowego personelu medycznego.

Dane pacjentów leczonych produktem TYSABRI będą gromadzone w Rejestrze pacjentów leczonych produktem TYSABRI.

3.1. Informowanie pacjentów o korzyściach i ryzyku

Ulotka dla pacjenta zawarta w każdym opakowaniu produktu TYSABRI, przedstawia zarówno korzyści, jak i ryzyko. Język, w jakim ulotka została stworzona jest łatwy do zrozumienia dla pacjentów. Ulotkę dla pacjenta włączono do niniejszego pakietu informacyjnego (Załącznik 2), aby lekarze mogli się z nią zapoznać przed udzieleniem pacjentom wyjaśnień dotyczących leczenia produktem TYSABRI.

Lekarze powinni poinformować pacjentów o tym, jak ważne jest kontynuowanie leczenia bez zastosowania przerwy, zwłaszcza w pierwszych miesiącach terapii.

Lekarz powinien omówić z pacjentką w ciąży lub planującą ciążę stosowanie produktu

TYSABRI, biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjentki. Omówienie oceny korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem leku powinno także uwzględniać możliwy nawrót choroby po zaprzestaniu stosowania produktu TYSABRI i kontrolowanie noworodka, u którego mogą wystąpić zaburzenia hematologiczne związane z ekspozycją na produkt TYSABRI w trzecim trymestrze ciąży.

Ponadto, Załącznik 4 zawiera zaakceptowane wzory formularza rozpoczęcia leczenia, formularza kontynuacji leczenia po 24 miesiącach terapii oraz formularza zakończenia leczenia, opisujące ryzyko wystąpienia PML w związku z terapią produktem TYSABRI oraz znaczenie monitorowania pod kątem PML. Formularze te należy podpisać, przekazać pacjentom oraz omówić je z nimi przed rozpoczęciem leczenia, po udzieleniu porad po 24 miesiącach terapii oraz po zakończeniu leczenia, dzięki czemu zostaną oni w pełni poinformowani o ryzyku wystąpienia PML. Lekarz powinien zachować po 1 egzemplarzu tych formularzy, a po 1 egzemplarzu należy wręczyć pacjentowi.

3.2. Karta ostrzegawcza pacjenta

Kartę ostrzegawczą pacjenta należy wydać wszystkim pacjentom, aby ją wypełnili, a następnie mieli stale przy sobie.

Należy również zapoznać partnerów/partnerki i opiekunów pacjentów z informacjami zawartymi w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Karta ostrzegawcza zawiera zalecenie dotyczące zachowania Karty przez pacjenta przez 6 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu TYSABRI, ponieważ objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na zakażenia oportunistyczne, w tym PML (np. zmiany nastroju, zmiany zachowania, zaburzenia pamięci, osłabienie ruchowe, zaburzenia mowy lub trudności w kontaktach z otoczeniem), mogą wystąpić w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Pacjenci i ich partnerzy/partnerki oraz opiekunowie powinni zgłaszać wszelkie podejrzane neurologiczne zmiany, jakie zaobserwują w tym okresie.

Karta zawiera miejsce na umieszczenie danych kontaktowych, umożliwiających zgłaszanie problemów. Lekarz leczący pacjenta powinien uzupełnić dane tej części Karty przed jej wydaniem.

Karty ostrzegawcze pacjenta (patrz Załącznik 3) są zawarte w Pakiecie dla lekarza. Dodatkowe Karty można zamówić w firmie Biogen Poland Sp. z o.o. Informacja medyczna: Biogen Poland Sp. z o.o., ul. Prosta 18, 00-850 Warszawa, tel.: +48 22 351 51 31.

Prosimy o zgłaszanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych produktem Tysabri.

Wszelkie podejrzewane działania niepożądane należy zgłaszać 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>

lub bezpośrednio do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Data zatwierdzenia: 25.04.2024

Biogen Poland Sp. z o.o.
ul. Prosta 18
00-850 Warszawa
tel. 22 351 51 31
faks 22 351 51 01
e-mail: safetypl@biogen.com

Zgłoszenie działania niepożądanego można dokonać poprzez wypełnienie elektronicznego formularza <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

3.3. Formularze dotyczące leczenia

Formularze dotyczące leczenia (patrz Załącznik 4) są zawarte w Pakiecie dla lekarza. Dodatkowe formularze można zamówić w firmie Biogen Poland Sp. z o.o. Informacja medyczna: Biogen Poland Sp. z o. o., ul. Prosta 18, 00-850 Warszawa, tel.: +48 22 351 51 31.

3.4. Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych

Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych i zawarte w niej Drzewo decyzyjne (patrz Załącznik 5) przeznaczone są do stosowania przez osoby należące do fachowego personelu medycznego, podające produkt TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych (np. w domu). Ten materiał edukacyjny opracowano po to, aby ułatwić osobom należącym do fachowego personelu medycznego identyfikowanie pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi PML przed każdym podaniem leku. Zawiera on także wskazówki dotyczące kontaktowania się z lekarzem specjalistą w przypadku podejrzenia PML. W Załączniku 5 zawarte są także Dodatkowe informacje dla fachowego personelu medycznego dotyczące czynników ryzyka wystąpienia PML oraz monitorowania i rozpoznania PML, aby umożliwić osobom należącym do fachowego personelu medycznego lepsze zrozumienie i ułatwić korzystanie z Listy kontrolnej.

Podawanie produktu TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych **nie** zastępuje potrzeby regularnego kontaktu z lekarzem specjalistą oraz monitorowania klinicznego pacjenta przez lekarza specjalistę. Lekarz specjalista odpowiada za określenie, czy pacjent spełnia kryteria podania 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 badań przesiewowych metodą MRI) zarówno w warunkach pozaszpitalnych, jak w ośrodku klinicznym, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dotyczącej produktu TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny mieć dostęp do leków przyjmowanych aktualnie przez pacjenta, aby mogły wypełnić część dotyczącą Koncyliacji lekowej w Liście kontrolnej podczas każdej wizyty w warunkach pozaszpitalnych, przed podaniem produktu TYSABRI s.c.

Dodatkowe Listy kontrolne przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych można zamówić u lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w miejscowym oddziale firmy. Dane kontaktowe podane są w Pakiecie dla lekarza.

4. PIŚMIENNICTWO

- Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.
- Antoniol C, Jilek S, Schluep M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.
- Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.
- Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.
- Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75:925-34.
- Chang I, Muralidharan KK, Campbell N, et al. Modeling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch From Every-4-Week Dosing to Extended-Interval Dosing. *J Clin Pharmacol*. 2020 Epub 2020/09/19.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-446.
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4.
- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(7):608-619.
- Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014;82(17):1491-8. Epub 2014/03/28.

- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):596–602.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017 Epub 2017/09/29.
- Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):745-58.
- Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.
- Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol.* 2013;57(2):141-6.
- Monaco MC, Atwood WJ, Gravel M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. *J Virol.* 1996;70(10):7004–12.
- Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.
- Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler.* 2019;1352458519854162. Epub 2019/05/30.
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.* 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.
- Warnke C, Smolianov V, Dehmel T, et al. CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler.* 2011;17(2):151–6.
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(3):260-70.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.

Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827-833.

Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973.

Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.

Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354(9):924-33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(5):779-87.

Zhovtis Ryerson L, Hoyt T, Metzger R, et al. Radiographic disease activity in patients on natalizumab extended interval dosing. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

5. ZAŁĄCZNIKI

ZAŁĄCZNIK 1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO (ChPL)

Tysabri 300 mg — koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

Tysabri 150 mg — roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

**ZAŁĄCZNIK 2. ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA
DLA PACJENTA (ulotka)**

Tysabri 300 mg — koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

Tysabri 150 mg — roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

ZAŁĄCZNIK 3. KARTA OSTRZEGAWCZA PACJENTA

**ZAŁĄCZNIK 4. FORMULARZ ROZPOCZĘCIA, FORMULARZ
KONTYNUACJI I FORMULARZ ZAKOŃCZENIA LECZENIA**

**ZAŁĄCZNIK 5. LISTA KONTROLNA PRZED PODANIEM PRODUKTU
W WARUNKACH POZASZPITALNYCH I DODATKOWE
INFORMACJE DLA FACHOWEGO PERSONELU
MEDYCZNEGO**

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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór bezbarwny do lekko żółtego, lekko opalizujący do opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Leczenie będzie podawane przez fachowy personel medyczny, a pacjentów należy monitorować pod kątem wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Pacjenci leczeni tym produktem leczniczym muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem tym produktem leczniczym (patrz również: ulotka dla pacjenta). Po 2 latach leczenia pacjentów należy ponownie poinformować o zagrożeniach, szczególnie o zwiększonym ryzyku PML, oraz poinstruować pacjentów i ich opiekunów o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych PML.

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

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

Dawkowanie

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

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

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności natalizumabu (w infuzji 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, powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Produkt nie jest przeznaczony do podawania we wlewie dożylnym (i.v.).

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

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

Podając pierwsze 6 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 6 dawek, niezależnie od drogi podania pierwszych 6 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.

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 6 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 wytyczne edukacyjne, patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).

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

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

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

Następujące czynniki ryzyka są związane ze zwiększonym ryzykiem PML:

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

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

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

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

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

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

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

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz 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 przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).

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

Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

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

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

lub

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

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

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującym 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 częstotnością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ten produkt leczniczy).

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

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

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

Lekarz 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 (zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej)

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

Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

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

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

Ostra martwica siatkówki (ang. *acute retinal necrosis*, ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywoływane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia,

zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.

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

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

Wskazówki edukacyjne

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

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

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

Osoby należące do fachowego personelu medycznego podające natalizumab we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych np. w domu pacjenta, powinny przed każdym takim zabiegiem wypełnić dla każdego pacjenta 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 (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania.

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

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

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

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

Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

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

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

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

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

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

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

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

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

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

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

Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, 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 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 i stężenia hemoglobiny u noworodków, których matki leczono natalizumabem w okresie ciąży.

Ten lek 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 podskórnym 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 podskórnym ogólna częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 4% (3/71), co odpowiada kategorii „często”.

W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (w infuzji dożylnej) 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 dożylnej 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: Działanie niepożądane

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

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 mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból stawów				

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

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

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

Nowotwory złośliwe

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofilów $>1500/m^3$) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, liczba eozynofilów powracała do normy.

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:

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>

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Działanie farmakodynamiczne

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4 \beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab

blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiaższowej. 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 śródmiaższowych. 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 śródbłona 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 śródmiaższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłona i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiaższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. 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 podskórnie lub dożylnie. 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 Nieprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) według Kurtzkego. Mediana wieku wynosiła 37 lat, mediana trwania choroby – 5 lat. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy leczenia natalizumabem 300 mg ($n = 627$) lub placebo ($n = 315$) podawanych co 4 tygodnie do maksymalnie 30 infuzji. Oceny neurologiczne były wykonywane co 12 tygodni oraz w przypadku podejrzenia nawrotu. Każdego roku wykonywano badania MRI w poszukiwaniu zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) oraz zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych.

Cechy i wyniki badania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Schemat	Monoterapia; randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, w grupach równoległych przez 120 tygodni	
Pacjenci	RRMS (kryteria McDonald)	
Leczenie	Placebo / Natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie	
Punkt końcowy po jednym roku	Częstość nawrotów	
Punkt końcowy po dwóch latach	Postęp choroby na skali EDSS	
Drugorzędowe punkty końcowe	Zmienne pochodne od częstości nawrotów / zmienne pochodne od MRI	
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 _{95%} 0,26; 0,41	
Dwa lata	Wskaźnik częstości 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Odsetek pacjentów bez nawrotów		
Po jednym roku	53%	76%
Po dwóch latach	41%	67%
Niesprawność		
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 12 tygodniach; wynik pierwotny)	29%	17%
	Współczynnik ryzyka 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 24 tygodniach)	23%	11%
	Współczynnik ryzyka 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 lata)		
Mediana % zmiany objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	+8,8%	-9,4% (p<0,001)

Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Średnia liczba nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	11,0	1,9 (p<0,001)
Średnia liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T1-zależnych	4,6	1,1 (p<0,001)
Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progresa niesprawności została zdefiniowana jako wzrost o co najmniej 1,0 punkt na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS $\geq 1,0$ utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie lub wzrost o co najmniej 1,5 punktu na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS =0 utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie.		

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Schemat z wydłużonym odstępem między dawkami

We wstępnie zdefiniowanej, retrospektywnej analizie pochodzących ze Stanów Zjednoczonych pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV leczonych produktem Tysabri podawanym dożylnie (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 ≥ 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 nieznanym (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Stosowanie leku w postaci przeznaczonej do podawania podskórnego oceniono w prowadzonym przez okres 60 tygodni w grupach równoległych randomizowanym, zaślepionym badaniu II fazy (REFINE) bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kilku schematów dawkowania natalizumabu (300 mg dożylnie co 4 tygodnie, 300 mg podskórnym co 4 tygodnie, 300 mg dożylnie co 12 tygodni, 300 mg podskórnym co 12 tygodni, 150 mg dożylnie co 12 tygodni i 150 mg podskórnym co 12 tygodni) u dorosłych 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+ w MRI oraz nowych lub nowo powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych niepowiązanych z Gd+ w obrazach T1-zależnych). Średnia liczba CUA w grupie przyjmującej 300 mg podskórnym co 4 tygodnie była mała (0,02) i porównywalna do tej w grupie przyjmującej 300 mg dożylnie co 4 tygodnie (0,23). Liczba CUA w każdej grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni była znacząco większa od tej w każdej grupie otrzymującej leczenie co 4 tygodnie, co było przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia w każdej grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni. Ze względu na eksploracyjny charakter tego badania, nie dokonano żadnych formalnych porównań pod względem skuteczności.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w postaci przeznaczonej do podawania podskórnego oceniano w populacji pacjentów z SM, którzy wcześniej nie przyjmowali natalizumabu, w randomizowanym, otwartym badaniu 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 podskórnym. Głównym celem badania było porównanie farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD) pojedynczej 300 mg dawki natalizumabu podanej podskórnym lub domięśniowo z 300 mg dawką natalizumabu podaną w infuzji dożylniej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM). Cele drugorzędowe obejmowały badanie bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i immunogenności wielokrotnych dawek natalizumabu podawanych podskórnym lub domięśniowo. Eksploracyjnym punktem końcowym tego badania była m.in. liczba nowych zmian Gd+ w MRI mózgu od początku badania do 32. tygodnia. Po punkcie początkowym nie stwierdzono żadnych zmian Gd+ u żadnego z pacjentów przyjmujących natalizumab bez względu na stadium choroby (RRMS lub wtórne postępujące SM), przydzieloną drogę podania czy obecność zmian Gd+ w punkcie początkowym. W populacjach z RRMS i wtórnym

postępującym SM u 2 pacjentów w grupie otrzymującej natalizumab 300 mg podskórnie wystąpił nawrót wobec 3 pacjentów w grupie otrzymującej natalizumab 300 mg w infuzji dożylniej. Małe wielkości próby oraz zmienność wewnątrz- i międzypersoniczna 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-godzinny 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 $\mu\text{g/ml}$ (przedział od 22,0 do 47,8 $\mu\text{g/ml}$), co stanowi 33% szczytowych wartości uzyskanych po podaniu dożylnym.

Wielokrotne dawki 300 mg podawane podskórnie co 4 tygodnie skutkowały uzyskaniem C_{trough} , które było porównywalne do tego uzyskanego po dożylnym podaniu dawki 300 mg co 4 tygodnie. Przewidywany czas do uzyskania stanu stacjonarnego wynosił około 24 tygodni. W przypadku zarówno dożylnego, jak i podskórnego podania natalizumabu (co 4 tygodnie) uzyskane wartości C_{trough} skutkowały porównywalnym wiązaniem z integralną $\alpha 4\beta 1$.

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 (5,25–5,92 l, 95% przedział ufności).

Eliminacja

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

W populacji 1286 pacjentów zbadano także wpływ na farmakokinetykę leku wybranych współzmiennych, w tym masy ciała, wieku, płci, obecności przeciwciał przeciwko natalizumabowi oraz postaci leku. Wykazano, że na dyspozycję leku wpływały jedynie masa ciała, obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi oraz postać leku zastosowana w badaniach 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

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie zawiera dwie PFS w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/346/002

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016

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

01/2024

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

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tysabri 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg natalizumabu.

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

Dawkowanie

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

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

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

Ponowne podanie

Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu (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 ≥ 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).

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 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunogenność

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

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

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontaniczne ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia,

nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy leczenie zostało wznowione. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, podczas leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod względem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczka lub wymioty. W przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.

Małopłytkowość

Podczas stosowania natalizumabu zgłaszano przypadki małopłytkowości, w tym immunologiczną plamicę małopłytkową (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP). Opóźnienie w rozpoznaniu i leczeniu małopłytkowości może mieć poważne i zagrażające życiu następstwa. Pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek objawy nietypowego lub długotrwałego krwawienia, wybroczyny lub samoistne siniaczenie. W razie stwierdzenia małopłytkowości należy rozważyć przerwanie leczenia produktem 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.

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 (*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 i stężenia hemoglobiny u noworodków, których matki leczono natalizumabem w okresie ciąży.

Ten lek 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Reakcje nadwrażliwości

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

Immunogenność

U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co

najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca (patrz punkt 4.4).

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

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

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na 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.

Nowotwory złośliwe

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

Małopłytkowość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Uważa się, że zmiany w stwardnieniu 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 śródbłona 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 śródbłona 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 Niesprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) według Kurtzkiego. Mediana wieku wynosiła 37 lat, mediana trwania choroby – 5 lat. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy leczenia produktem Tysabri 300 mg (n = 627) lub placebo (n = 315) podawanych co 4 tygodnie do maksymalnie 30 infuzji. Oceny neurologiczne były wykonywane co 12 tygodni oraz w przypadku podejrzenia nawrotu. Każdego roku wykonywano badania MRI w poszukiwaniu zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) oraz zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych.

Cechy i wyniki badania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Schemat	Monoterapia; randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, w grupach równoległych przez 120 tygodni	
Pacjenci	RRMS (kryteria McDonald)	
Leczenie	Placebo / Natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie	
Punkt końcowy po jednym roku	Częstość nawrotów	
Punkt końcowy po dwóch latach	Postęp choroby na skali EDSS	
Drugorzędowe punkty końcowe	Zmienne pochodne od częstości nawrotów / zmienne pochodne od MRI	
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 _{95%} 0,26; 0,41	
Dwa lata	Wskaźnik częstości 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Odsetek pacjentów bez nawrotów		
Po jednym roku	53%	76%
Po dwóch latach	41%	67%
Niesprawność		
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 12 tygodniach; wynik pierwotny)	29%	17%
Współczynnik ryzyka 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001		

Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 24 tygodniach)	23%	11%
	Współczynnik ryzyka 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 lata)		
Mediana % zmiany objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Średnia liczba nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	11,0	1,9 (p<0,001)
Średnia liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T1-zależnych	4,6	1,1 (p<0,001)
Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progresja niesprawności została zdefiniowana jako wzrost o co najmniej 1,0 punkt na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS ≥1,0 utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie lub wzrost o co najmniej 1,5 punktu na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS =0 utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie.		

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Schemat z wydłużonym odstępem między dawkami

We wstępnie zdefiniowanej, retrospektywnej analizie pochodzących ze Stanów Zjednoczonych pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-JCV leczonych produktem Tysabri podawanym dożylnie (rejestr TOUCH) porównywano ryzyko PML zidentyfikowane w ciągu ostatnich 18 miesięcy ekspozycji między pacjentami leczonymi wg zatwierdzonego schematu dawkowania a pacjentami leczonymi w schemacie z wydłużonym odstępem między dawkami (ang. *extended interval dosing*, EID, przy czym średnie odstępy między dawkami wynosiły około 6 tygodni). Większość (85%) pacjentów leczonych wg schematu EID otrzymywała zatwierdzone dawkowanie przez ≥ 1 rok przed zmianą dawkowania na schemat EID. W analizie wykazano klinicznie i statystycznie istotnie 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 ≥ 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 ≥ 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 dożylnie co 6 tygodni (Q6W)*).

Podawanie dożylnie 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 McDonald'a 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 dożylnie w schemacie Q4W.

Wyjściowe podgrupy demograficzne wyróżnione ze względu na wiek, płeć, czas trwania leczenia natalizumabem, kraj, masę ciała, obecność przeciwciał anty-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.

Tabela 3. Badanie kliniczne NOVA: Główne cechy i wyniki	
Schemat	Monoterapia; prospektywne, randomizowane, interwencyjne, kontrolowane, otwarte, zaślepienie dla badaczy, międzynarodowe badanie IIIb fazy
Pacjenci	RRMS (kryteria McDonald'a)

Tabela 3. Badanie kliniczne NOVA: Główne cechy i wyniki		
Podawanie leku (część 1.)	Natalizumab Q4W 300 mg dożylnie	Natalizumab Q6W 300 mg dożylnie
Zrandomizowani	248	251
WYNIKI		
Populacja mITT ^a 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 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
95% CI ^{b,c}	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

- ^a 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.
- ^b Oszacowana za pomocą regresji ujemnej dwumianowej, w której klasyfikacją jest leczenie, a zmienne towarzyszące to początkowa masa ciała (≤ 80 w por. z > 80 kg), czas trwania leczenia natalizumabem w punkcie początkowym (≤ 3 w por. z > 3 lata) oraz region (Ameryka Północna, Wielka Brytania, Europa i Izrael oraz Australia).
- ^c 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 ± 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 uwzględnia 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 (4,59–6,38 l, 95% przedział ufności).

Eliminacja

Szacunkowa mediana klirensu liniowego w populacji wynosiła 6,1 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 wyniósł 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 – 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 do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie zawiera jedną fiolkę w tekturowym pudełku.

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

Sposób użycia:

- Przed rozcieńczeniem i podaniem 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**

12/2023

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tysabri 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji natalizumab

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

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Tysabri stosuje się do leczenia stwardnienia rozsianego (SM). Zawiera on substancję czynną natalizumab. Jest on nazywany *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 neuronopathy, JCV GCN*), który występował u niektórych pacjentów przyjmujących lek Tysabri. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

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

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

Jeśli u pacjenta wystąpi PML

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

Należy zwracać uwagę na inne zakażenia

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

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

Zmiana liczby płytek krwi

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

skaleczeń skóry, które nie ustaje lub sączy się, długotrwałe krwawienie z dziąseł lub nosa, krew w moczu lub stolcu, lub wylew krwi w białkach oczu.

Dzieci i młodzież

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

Lek Tysabri a inne leki

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

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

Ciąża i karmienie piersią

- **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 sól

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

3. Jak przyjmować lek Tysabri

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

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

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

Przerwanie stosowania leku Tysabri

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

Monitorowanie pod kątem reakcji alergicznych

U kilku pacjentów wystąpiła reakcja alergiczna na ten lek. Lekarz 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 w dalszym ciągu kontynuować dawkowanie leku Tysabri co 4 tygodnie.

Czy lek Tysabri będzie zawsze działać?

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących Tysabri naturalne reakcje obronne organizmu mogą spowodować, że lek przestanie z czasem skutecznie działać, gdyż organizm wytworzył przeciwciała przeciwko temu 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 bladością skóry i może powodować uczucie duszności lub braku energii)
- alergia (nadwrażliwość)
- dreszcze
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- wymioty
- gorączka
- trudności w oddychaniu (duszność)
- zaczerwienienie twarzy lub ciała (uderzenia gorąca)
- zakażenie wirusem opryszczki
- dyskomfort w miejscu podania infuzji; może wystąpić siniak, zaczerwienienie, ból, swędzenie lub obrzęk

Niezbyt często (mogą występować u 1 na 100 pacjentów)

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

Rzadko (mogą występować u 1 na 1000 pacjentów)

- półpasiec oczny
- ciężka niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może objawiać się bladością 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 (tzw. zakażenia oportunistyczne)
- uszkodzenie wątroby

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandia

Wytwórca

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dania

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandia

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

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

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

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

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

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

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

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 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

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 12/2023

Inne źródła informacji

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

1. Przed rozcieńczeniem i podaniem obejrzeć 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 obejrzeć 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 dożylną przez 1 godzinę z szybkością około 2 ml/min.
8. Po zakończeniu infuzji przepłukać linię dożylną 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.
9. Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użycia.
10. W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę (Tysabri) i numer serii podawanego produktu.
11. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tysabri 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce natalizumab

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

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Tysabri stosuje się do leczenia stwardnienia rozsianego (SM). Zawiera on substancję czynną natalizumab. Jest on nazywany *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 wywołane 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 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.

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.

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 pielęgniarke** (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 sód

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. Lek Tysabri we wstrzyknięciach będzie podawała pacjentowi osoba należąca do fachowego personelu medycznego.

- 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 porozmawiać z pacjentem o przyjmowaniu leku we wstrzyknięciach w warunkach pozaszpitalnych (np. w domu pacjenta).
- Zalecana dawka dla osoby dorosłej to 300 mg podawane raz na 4 tygodnie.
- Każda dawka składa się z **dwóch wstrzyknięć** podawanych pod skórę, w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Podanie trwa do 30 minut.
- Informacje dla personelu medycznego na temat przygotowania i podawania tego leku we wstrzyknięciu są podane na końcu tej ulotki.

Przerwanie stosowania leku Tysabri

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

Monitorowanie pod kątem reakcji alergicznej

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

Pominięcie zastosowania leku Tysabri

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

Czy lek Tysabri będzie zawsze działać?

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących Tysabri naturalne reakcje obronne organizmu mogą spowodować, że lek przestanie z czasem skutecznie działać, gdyż organizm wytworzy przeciwciała przeciwko temu leкови. 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 ampulko-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 bladością skóry i może powodować uczucie duszności lub braku energii)
- alergia (nadwrażliwość)
- dreszcze
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- wymioty
- gorączka
- trudności w oddychaniu (duszność)
- zaczerwienienie twarzy lub ciała (uderzenia gorąca)
- zakażenie wirusem opryszczki
- dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia; może wystąpić ból, siniak, zaczerwienienie, swędzenie lub obrzęk

Niezbyt często (mogą występować u 1 na 100 pacjentów)

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

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>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tysabri

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

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

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tysabri

Substancją czynną leku jest natalizumab.

Każda 1 ml ampułko-strzykawka zawiera 150 mg natalizumabu.

Pozostałe składniki to:

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny

Sodu fosforan dwuzasadowy, siedmiowodny

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

Polisorbat 80 (E 433)

Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Tysabri i co zawiera opakowanie

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

Każde tekturowe pudełko zawiera dwie ampułko-strzykawki.

Tysabri jest dostępny w opakowaniach zawierających 2 ampułko-strzykawki.

Podmiot odpowiedzialny

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandia

Wytwórca

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotech Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dania

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandia

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

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

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

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

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

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

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

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 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

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 01/2024.

Inne źródła informacji

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

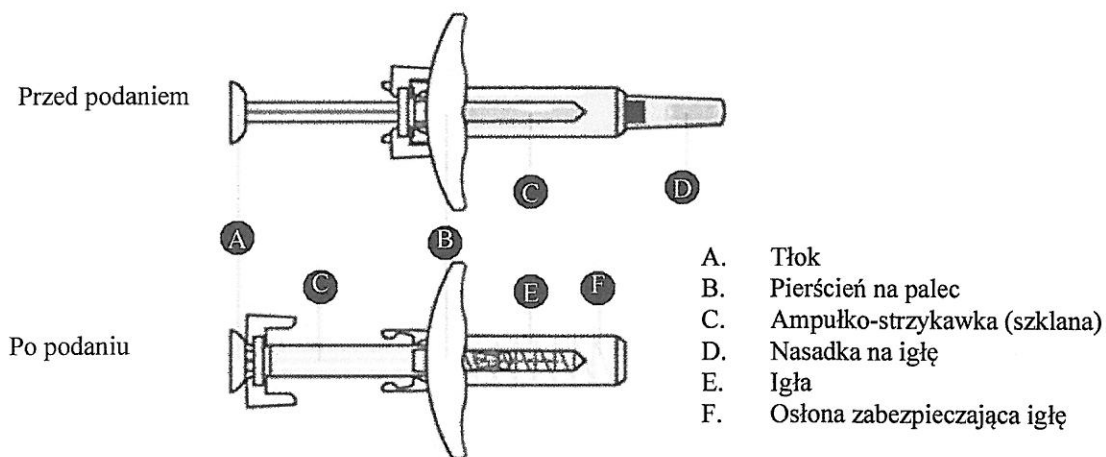
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przed każdym podaniem produktu Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych, np. w domu pacjenta, osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna dla każdego pacjenta wypełnić Listę kontrolną, aby upewnić się, czy można wykonać wstrzyknięcie.

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

Instrukcja podania

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



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

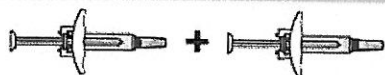
Należy zapisać na opakowaniu tekturowym datę i godzinę wyjęcia opakowania z dawką z lodówki.

- Nie należy używać zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania ampułko-strzykawk.

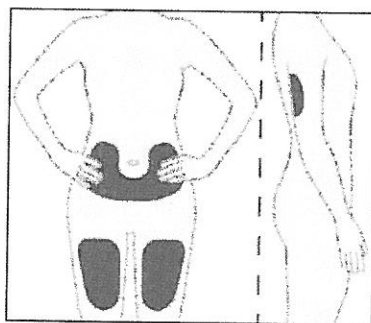
- Na żadnym etapie **nie** dotykać ani nie zakładać ponownie nasadki na igłę. Ma to na celu uniknięcie przypadkowego ukłucia igłą.
- 2. **Wyjąć z tacy obie ampułko-strzykawki z produktem.** Sprawdzić, czy produkt leczniczy w każdej z ampułek jest bezbarwnym do lekko żółtego, lekko opalizującym roztworem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

Należy użyć dwie 150 mg ampułko-strzykawki

Pełna dawka = 300 mg.

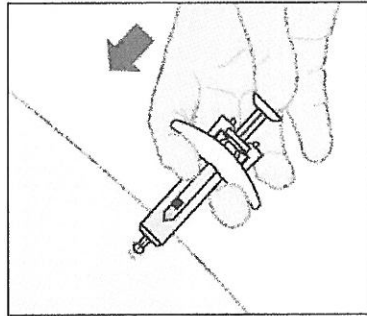


- 4. Podczas wykonywania wstrzyknięcia należy stosować aseptyczną technikę (zachować czystość i jałowość).
- 5. Wybrać pierwsze miejsce wstrzyknięcia podskórnego na udzie, brzuchu lub tylnej części ramienia.

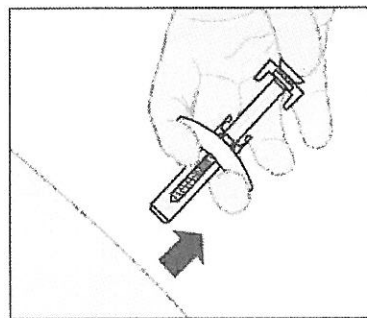


- **Nie** wstrzykiwać leku w miejsce, w którym skóra jest podrażniona, bolesna, zaczerwieniona, lub w którym występuje siniak, zakażenie lub blizna.
- 6. Wykonać pierwsze wstrzyknięcie.
 - Wybrać miejsce wstrzyknięcia i oczyścić skórę gazikiem nasączonym alkoholem.
 - Pozostawić miejsce wstrzyknięcia do wyschnięcia.
 - **Nie należy** dotykać tego miejsca ani na nie dmuchać przed wykonaniem wstrzyknięcia.
 - Zdjąć nasadkę na igłę.
 - Delikatnie uchwycić płat skóry w oczyszczonym miejscu wstrzyknięcia za pomocą kciuka i palca wskazującego, aby utworzyło się małe uwypuklenie.
 - Trzymać ampułko-strzykawkę pod kątem 45°–90° do miejsca wstrzyknięcia. Szybko wbić igłę prosto w skórę do momentu, kiedy cała długość igły będzie wprowadzona pod skórę.

7. Powoli popchnąć tłok jednym, ciągłym ruchem to momentu, gdy ampułko-strzykawką będzie zupełnie pusta. Nie wyciągać ponownie tłoka.



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

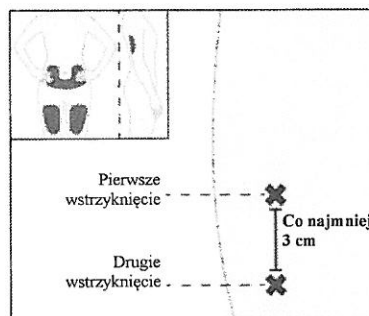


9. Wykonać wstrzyknięcia jedno po drugim bez większego odstępu czasu. Jeśli drugie wstrzyknięcie nie może być wykonane bezpośrednio po pierwszym, drugie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać w odległości co najmniej 3 cm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

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

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

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



Usunąć zużytą ampułko-strzykawkę zgodnie z lokalnymi przepisami.

Formularz rozpoczęcia leczenia produktem Tysabri

Należy uważnie przeczytać ten formularz przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI oraz stosować się do zawartych w nim wskazówek. Formularz został sporządzony w celu potwierdzenia, że jest Pan/Pani w pełni poinformowany(a) oraz świadomy(a) ryzyka wystąpienia PML (postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii), IRIS (zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej) i innych ważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem produktem TYSABRI.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI należy:

- przeczytać Ulotkę dla pacjenta dołączoną do opakowania produktu TYSABRI;
- przeczytać kartę ostrzegawczą wydaną przez lekarza prowadzącego;
- omówić z lekarzem korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

Ulotka dla pacjenta i karta ostrzegawcza zawierają ważne informacje o PML, rzadko występującym zakażeniu mózgu, które może wystąpić u pacjentów leczonych produktem TYSABRI i które może spowodować ciężką niesprawność lub zgon.

Wirus JC jest powszechnie występującym wirusem, który zakaża wiele osób, ale zwykle nie wywołuje objawów chorobowych. PML jest spowodowana niekontrolowanym namnażaniem wirusa JC w mózgu, ale przyczyna tego stanu występującego u niektórych pacjentów leczonych produktem Tysabri pozostaje nieznana.

Ryzyko wystąpienia PML jest wyższe:

- u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi,
- im dłużej stosowane jest leczenie produktem TYSABRI, zwłaszcza u pacjentów leczonych dłużej niż dwa lata;
- u pacjentów, którzy kiedykolwiek przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI przyjmowali leki immunosupresyjne (leki, które zmniejszają aktywność układu odpornościowego organizmu).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI lekarz powinien omówić z pacjentem potencjalne ryzyko rozwoju PML.

Lekarz może zlecić badania krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI, w celu wykrycia przeciwciał przeciwko wirusowi JC. Lekarz może regularnie powtarzać badania w trakcie leczenia produktem TYSABRI, aby sprawdzić, czy nic się nie zmieniło. Ryzyko wystąpienia PML jest większe u pacjentów z wszystkimi czynnikami ryzyka wymienionymi powyżej lub u pacjentów, którzy nie przyjmowali leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI i mają wyższy poziom przeciwciał przeciwko wirusowi JC oraz przyjmują produkt TYSABRI od ponad dwóch lat. Pacjenci z większym ryzykiem wystąpienia PML będą ściślej monitorowani.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI oraz po dwóch latach stosowania produktu TYSABRI należy zapytać lekarza, czy produkt TYSABRI jest najbardziej odpowiednią metodą leczenia w tej sytuacji.

U pacjentów z PML stosuje się leczenie polegające na usunięciu leku TYSABRI z organizmu, co może spowodować wystąpienie reakcji zwanej zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). Zespół ten objawia się pogorszeniem stanu zdrowia, w tym także czynności mózgu.

Ulotkę dla pacjenta należy czytać każdorazowo przed przyjęciem produktu TYSABRI, ponieważ może ona zawierać nowe, ważne dla leczenia informacje.

Należy nosić przy sobie kartę ostrzegawczą zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie, a zwłaszcza o objawach, które mogłyby wskazywać na PML, i w razie potrzeby pokazać kartę ostrzegawczą swojemu partnerowi lub opiekunowi.

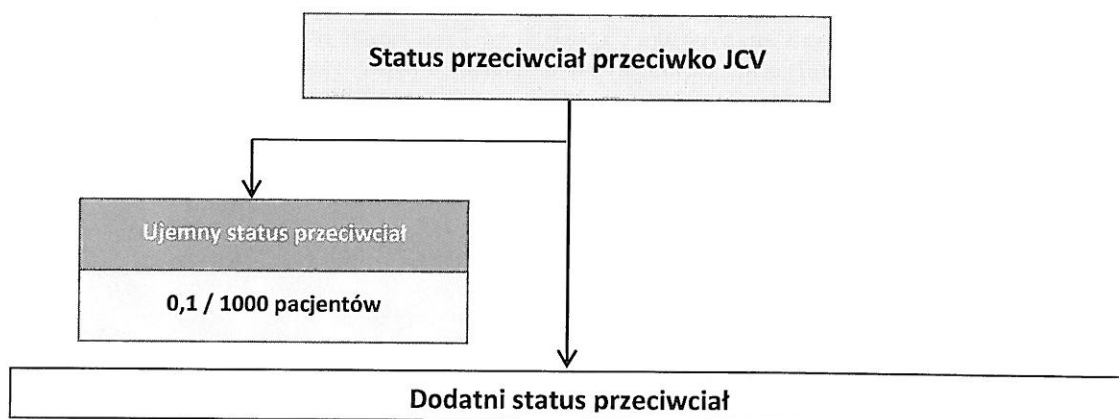
Wersja z 12 kwietnia 2021

Jeśli nie posiada Pan/Pani Ulotki dla pacjenta lub karty ostrzegawczej należy poprosić, by lekarz wydał je Panu/Pani przed podaniem infuzji produktu TYSABRI.

.....
Imię i nazwisko pacjenta, podpis pacjenta i data złożenia podpisu

.....
Imię i nazwisko lekarza, podpis lekarza i data złożenia podpisu

Oszacowanie ryzyka wystąpienia PML w zależności od wskaźnika przeciwciał i czasu leczenia produktem Tysabri.



Ekspozycja na natalizumab	Oszacowanie ryzyka wystąpienia PML na 1000 pacjentów				
	Pacjenci niestosujący wcześniej leków immunosupresyjnych				Pacjenci stosujący wcześniej leki immunosupresyjne
	Brak wartości wskaźnika	Wskaźnik przeciwciał $\leq 0,9$	Wskaźnik przeciwciał $> 0,9 \leq 1,5$	Wskaźnik przeciwciał $> 1,5$	
1-12 m-cy	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 m-cy	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 m-cy	2	0,2	0,8	3	4
37-48 m-cy	4	0,4	2	7	8
49-60 m-cy	5	0,5	2	8	8
61-72 m-cy	6	0,6	3	10	6

Pacjenci, u których nie stwierdzono przeciwciał przeciwko wirusowi JC

Z danych globalnych wynika, że w przypadku pacjentów bez przeciwciał przeciwko wirusowi JC prawdopodobieństwo rozwoju PML wynosi 0,1/1000 (czyli 1 na 10 000) pacjentów.

Pacjenci z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC

W przypadku pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC prawdopodobieństwo wystąpienia PML będzie zależało od czasu trwania leczenia produktem Tysabri, poziomu przeciwciał przeciwko wirusowi JC w krwi oraz od tego, czy pacjent był wcześniej leczony lekami immunosupresyjnymi. Lekarz omówi z pacjentem potencjalne ryzyko przed rozpoczęciem badania.

Formularz kontynuacji leczenia produktem TYSABRI

Przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia produktem TYSABRI po 2 latach przyjmowania Tysabri należy uważnie przeczytać niniejszy formularz.

Mimo iż przyjmuje Pan/Pani produkt TYSABRI od 2 lat, ważne jest, by ponownie uświadomić(a) Pan/Pani sobie, że po upływie tego czasu ryzyko wystąpienia PML się zwiększa. Należy stosować się do wskazówek zawartych w tym formularzu w celu potwierdzenia, że jest Pan/Pani w pełni poinformowany(a) oraz świadomy(a) ryzyka wystąpienia PML (postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii), IRIS (zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej) i innych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem produktem TYSABRI.

Przed podjęciem kontynuacji leczenia produktem TYSABRI należy:

- przeczytać ulotkę dla pacjenta dołączoną do opakowania produktu TYSABRI;
- przeczytać kartę ostrzegawczą wydaną przez lekarza prowadzącego;
- omówić z lekarzem korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

Ulotka dla pacjenta i karta ostrzegawcza zawierają ważne informacje o PML, rzadko występującym zakażeniu mózgu, które może wystąpić u pacjentów leczonych produktem TYSABRI i które może spowodować ciężką niesprawność lub zgon.

PML jest spowodowana niekontrolowanym namnażaniem wirusa JC w mózgu, ale przyczyna tego stanu występującego u niektórych pacjentów leczonych produktem Tysabri pozostaje nieznana. Wirus JC jest powszechnie występującym wirusem, który zakaża wiele osób, ale zwykle nie wywołuje objawów chorobowych. .

Ryzyko wystąpienia PML wzrasta:

- u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi,
- **im dłużej stosowane jest leczenie produktem TYSABRI, zwłaszcza u pacjentów leczonych dłużej niż dwa lata;**
- u pacjentów, którzy kiedykolwiek przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI przyjmowali leki immunosupresyjne (leki, które zmniejszają aktywność układu odpornościowego organizmu).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI lekarz powinien omówić z pacjentem potencjalne ryzyko rozwoju PML.

Lekarz może zlecić badania krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI, w celu wykrycia przeciwciał przeciwko wirusowi JC. Lekarz może regularnie powtarzać badania, aby sprawdzić, czy nic się nie zmieniło. Ryzyko wystąpienia PML jest większe u pacjentów z wszystkimi czynnikami ryzyka wymienionymi powyżej lub u pacjentów, którzy nie przyjmowali leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI i mają wyższy poziom przeciwciał przeciwko wirusowi JC oraz przyjmują produkt TYSABRI od ponad dwóch lat. Pacjenci z większym ryzykiem wystąpienia PML będą ściślej monitorowani.

Przed kontynuacją leczenia produktem TYSABRI po dwóch latach przyjmowania leku należy omówić z lekarzem, czy produkt TYSABRI jest najbardziej odpowiednią metodą leczenia w tej sytuacji.

U pacjentów z PML stosuje się leczenie polegające na usunięciu leku TYSABRI z organizmu, co może spowodować wystąpienie reakcji zwanej zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). Zespół ten objawia się pogorszeniem stanu zdrowia, w tym także czynności mózgu.

Ulotkę dla pacjenta należy czytać każdorazowo przed przyjęciem produktu TYSABRI, ponieważ może ona zawierać nowe, ważne dla leczenia informacje.

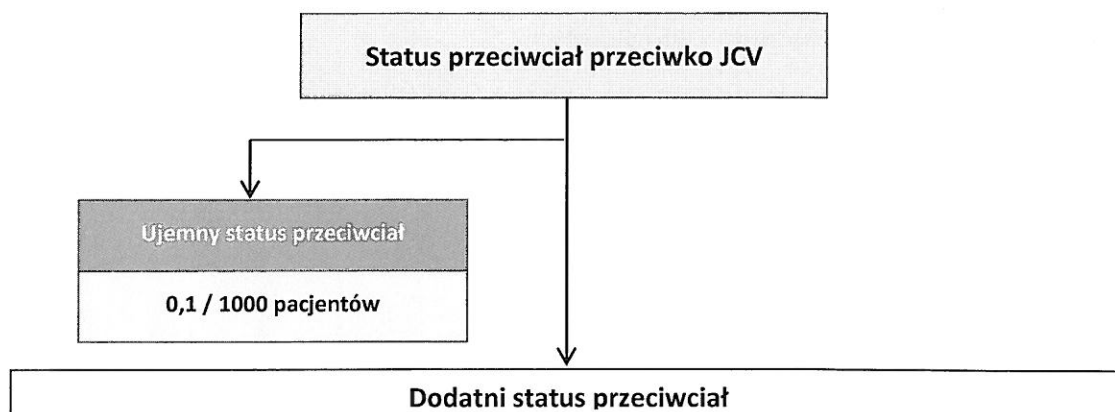
Należy nosić przy sobie kartę ostrzegawczą zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie, a zwłaszcza o objawach, które mogłyby wskazywać na PML, i w razie potrzeby pokazać kartę ostrzegawczą swojemu partnerowi lub opiekunowi.

Jeśli nie posiada Pan/Pani Ulotki dla pacjenta lub karty ostrzegawczej należy poprosić, by lekarz wydał je Panu/Pani przed podaniem infuzji produktu TYSABRI.

.....
Imię i nazwisko pacjenta, podpis pacjenta i data złożenia podpisu

.....
Imię i nazwisko lekarza, podpis lekarza i data złożenia podpisu

Oszacowanie ryzyka rozwoju PML



Ekspozycja na natalizumab	Oszacowanie ryzyka rozwoju PML na 1000 pacjentów				
	Pacjenci niestosujący wcześniej leków immunosupresyjnych				Pacjenci stosujący wcześniej leki immunosupresyjne
	Brak wartości wskaźnika	Wskaźnik przeciwciał $\leq 0,9$	Wskaźnik przeciwciał $> 0,9 \leq 1,5$	Wskaźnik przeciwciał $> 1,5$	
1-12 m-cy	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 m-cy	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 m-cy	2	0,2	0,8	3	4
37-48 m-cy	4	0,4	2	7	8
49-60 m-cy	5	0,5	2	8	8
61-72 m-cy	6	0,6	3	10	6

Pacjenci, u których nie stwierdzono przeciwciał przeciwko wirusowi JC

Z danych globalnych wynika, że w przypadku pacjentów bez przeciwciał przeciwko wirusowi JC prawdopodobieństwo rozwoju PML wynosi 0,1/1000 (czyli 1 na 10 000) pacjentów.

Pacjenci z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC

W przypadku pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC prawdopodobieństwo wystąpienia PML zależy będzie od czasu trwania leczenia produktem TYSABRI, poziomu przeciwciał przeciwko wirusowi JC w krwi oraz od tego, czy pacjent był wcześniej leczony lekami immunosupresyjnymi. Lekarz omówi z pacjentem potencjalne ryzyko przed rozpoczęciem badania.

Formularz zakończenia leczenia produktem TYSABRI

Formularz należy uważnie przeczytać w momencie zakończenia leczenia produktem TYSABRI oraz zastosować się do zawartych w nim wskazówek. Formularz ma na celu upewnienie się, że pacjent został dokładnie poinformowany i jest świadomy ryzyka wystąpienia PML (postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii) przez okres do 6 miesięcy od zakończenia leczenia produktem TYSABRI.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI otrzymał(a) Pan(i) od swojego od lekarza prowadzącego kartę ostrzegawczą. Kartę ostrzegawczą należy zachować przez 6 miesięcy od zakończenia leczenia, ponieważ zawiera ona ważne informacje na temat PML.

PML jest rzadko występującym zakażeniem mózgu, które obserwowano u pacjentów leczonych produktem TYSABRI i które może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. Przypadki PML zgłaszano w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia produktem TYSABRI.

Do objawów PML należą:

- o zmniejszenie zdolności intelektualnych i koncentracji,
- o zmiany zachowania,
- o osłabienie obejmujące jedną połowę ciała,
- o zaburzenia widzenia,
- o nowe zaburzenia neurologiczne, nietypowe dla danego pacjenta.

Objawy PML mogą być podobne do rzutu stwardnienia rozsianego. Z tego powodu w przypadku pogorszenia przebiegu stwardnienia rozsianego lub zauważenia jakichkolwiek nowych objawów w trakcie leczenia produktem TYSABRI lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia należy koniecznie skontaktować się z lekarzem tak szybko jak jest to możliwe.

W ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia produktem TYSABRI lekarz będzie pacjenta monitorować i zdecydować, kiedy konieczne będzie wykonanie badania obrazowego metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Na ogół badanie MRI wykonywane jest po 3-6 miesiącach, jeżeli u pacjenta występuje któraś z następujących kombinacji czynników ryzyka rozwoju PML:

- u pacjenta występują przeciwciała przeciwko wirusowi JC, pacjent przyjmował lek TYSABRI przez ponad dwa lata i w dowolnym czasie przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI przyjmował leki immunosupresyjne (leki, które zmniejszają aktywność układu odpornościowego);
- pacjent nie stosował leczenia immunosupresyjnego przed rozpoczęciem przyjmowania produktu TYSABRI, ale przyjmował produkt TYSABRI przed ponad dwa lata i występuje u niego wysoki poziom przeciwciał przeciwko wirusowi JC.

Pacjenci, którzy nie należą do żadnej z tych grup będą poddawani badaniom MRI w sposób zalecony przez lekarza prowadzącego.

Z wszelkimi pytaniami prosimy zwracać się do lekarza prowadzącego.

Jeżeli nie posiada Pan(i) karty ostrzegawczej, którą otrzymał(a) Pan(i) przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI, należy poprosić lekarza prowadzącego o wydanie nowej karty. Kartę ostrzegawczą należy mieć zawsze przy sobie, ponieważ zawiera ona ważne informacje o bezpieczeństwie, a w szczególności o objawach, które mogłyby wskazywać na PML. W razie potrzeby kartę ostrzegawczą należy pokazać swojemu partnerowi lub opiekunowi.

[Imię i nazwisko oraz podpis pacjenta i data; imię i nazwisko oraz podpis lekarza i data].

TYSABRI Karta ostrzegawcza pacjenta

Imię i nazwisko pacjenta: _____

Imię i nazwisko lekarza: _____

Telefon do lekarza: _____

Data rozpoczęcia leczenia produktem
TYSABRI: _____

Niniejsza karta ostrzegawcza zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć **przed** rozpoczęciem stosowania produktu TYSABRI, **podczas** leczenia i **po jego zakończeniu**.

- Niniejszą kartę należy pokazać każdemu lekarzowi zaangażowanemu w leczenie pacjenta, nie tylko neurologowi.
- Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta leku TYSABRI przed rozpoczęciem stosowania tego leku.
- Niniejszą kartę należy zachować nie krócej niż przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku TYSABRI, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić także po zaprzestaniu leczenia produktem TYSABRI.
- Kartę tę należy pokazać swojemu partnerowi lub opiekunowi. Mogą oni dostrzec objawy PML, których pacjent może nie zauważyć, takie jak: zmiany nastroju lub zachowania, zaniki pamięci, trudności z mówieniem i komunikacją. Należy zwracać uwagę na ewentualne objawy, które mogą wystąpić w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem TYSABRI.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem TYSABRI

- Lekiem TYSABRI nie powinni być leczeni pacjenci z poważnie zmniejszoną odpornością.
- Podczas leczenia produktem TYSABRI nie należy przyjmować długotrwale żadnych innych leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym.

W trakcie leczenia produktem TYSABRI

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych produktem TYSABRI występowała PML, rzadka infekcja mózgu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu. Ryzyko wystąpienia PML zwiększa się w miarę czasu trwania leczenia, zwłaszcza, gdy jest dłuższe niż 2 lata. PML może wystąpić nawet do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku TYSABRI.

Objawy PML mogą być podobne do rzutu stwardnienia rozsianego. Z tego powodu w przypadku pogorszenia przebiegu stwardnienia rozsianego lub zauważenia jakichkolwiek nowych objawów w trakcie leczenia produktem TYSABRI lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia należy koniecznie skontaktować się z lekarzem tak szybko jak jest to możliwe. Objawy PML na ogół rozwijają się wolniej niż objawy rzutu stwardnienia rozsianego (występujące w ciągu kilku dni lub tygodni), i mogą przypominać objawy obserwowane w stwardnieniu rozsianym. Należą do nich między innymi:

- zmniejszenie zdolności intelektualnych i koncentracji,
- zmiany zachowania,
- osłabienie obejmujące jedną połowę ciała,
- zaburzenia widzenia,
- nowe zaburzenia neurologiczne, nietypowe dla danego pacjenta.

Leczenie PML wiąże się z koniecznością przerwania leczenia produktem TYSABRI i usunięcia tego leku z krwi, zazwyczaj podczas „wymiany osocza”. U pacjentów z PML, kilka dni lub tygodni po zakończeniu leczenia tej infekcji (oraz usunięciu z krwi preparatu TYSABRI) istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji zapalnej, zwanej IRIS. Reakcja ta może być odpowiedzialna za wystąpienie szeregu objawów, w tym pogorszenia funkcji mózgu (funkcji neurologicznych).

Ciężkie zakażenia

Podczas leczenia produktem TYSABRI mogą wystąpić inne poważne infekcje. Jeśli pacjent podejrzewa, że występuje u niego poważna, nieustępująca infekcja, np. utrzymująca się gorączka, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Zatwierdzono 12.04.2021

Dodatkowe informacje dla fachowego personelu medycznego

Niniejszy dokument przeznaczony jest do stosowania przez osoby należące do fachowego personelu medycznego podające produkt Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych. W dokumencie zawarto ogólne informacje dotyczące postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), aby umożliwić lepsze zrozumienie i ułatwić korzystanie z Listy kontrolnej przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych, którą należy wypełnić dla każdego pacjenta, przed każdym podaniem produktu Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych. Dokument ten zawarty jest wraz z Listą kontrolną przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych w Załączniku 5 do Informacji dla lekarza dotyczących postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem TYSABRI.

Czynniki ryzyka PML

Wszystkie dane dostępne w celu scharakteryzowania ryzyka PML dotyczą podania drogą dożylną. W odniesieniu do innych sposobów podania, po uwzględnieniu podobnych profili farmakodynamiki, przyjmuje się takie samo ryzyko PML oraz takie same istotne czynniki ryzyka. Do czynników ryzyka wystąpienia PML podczas terapii produktem TYSABRI należą:

- **Obecność przeciwciał anti-JCV we krwi lub w surowicy.** Zakażenie JCV prowadzi do wytwarzania przeciwciał anti-JCV, które są wykrywalne we krwi lub w surowicy. Pacjenci z obecnością przeciwciał anti-JCV charakteryzują się podwyższonym ryzykiem wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez tych przeciwciał. Niemniej jednak PML występuje tylko u niewielkiej liczby pacjentów anti-JCV dodatnich, gdyż obecność tych przeciwciał stanowi zaledwie jeden z elementów koniecznych do wystąpienia opisywanej choroby. Test na obecność przeciwciał anti-JCV (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) posiada bardzo dużą wartość predylekcyjną w ocenie ryzyka wystąpienia PML, zwłaszcza, kiedy dodatni wynik badania jest oceniany w połączeniu z pozostałymi czynnikami ryzyka, które opisano poniżej.
- **Czas trwania leczenia.** Ryzyko PML wzrasta wraz z wydłużeniem czasu terapii produktem TYSABRI, zwłaszcza po 2 latach.
- **Wcześniejsza terapia z zastosowaniem leków immunosupresyjnych (IS).** U pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI przyjmowali leki immunosupresyjne, również występuje większe ryzyko PML.

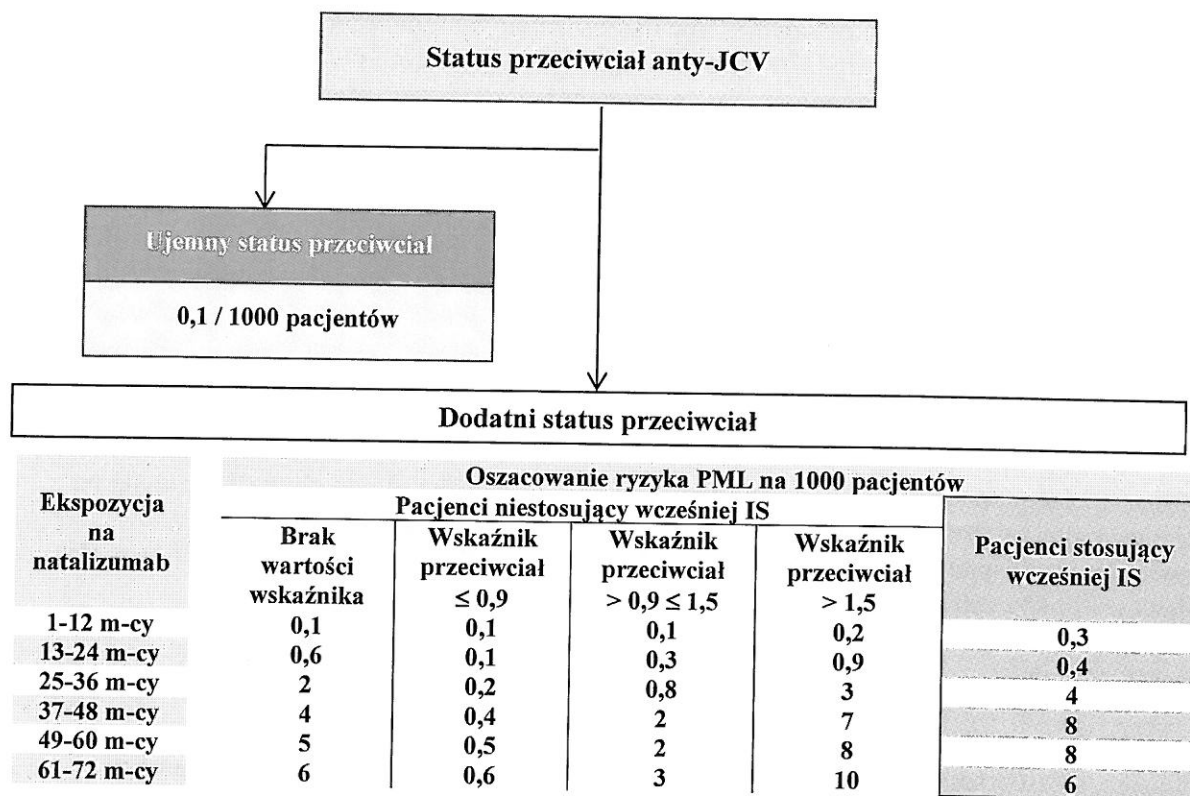
U pacjentów z wszystkimi 3 czynnikami ryzyka wystąpienia PML (tzn. pacjenci z obecnością przeciwciał anti-JCV, lečení produktem TYSABRI przez ponad 2 lata oraz otrzymujący wcześniej leki IS) występuje większe ryzyko PML. U pacjentów leczonych produktem TYSABRI z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie stosowali wcześniej leków IS, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML (tj. ryzyko jest większe u pacjentów z wysokim wskaźnikiem przeciwciał w porównaniu z pacjentami z niskimi wskaźnikami). Z dostępnych dowodów wynika, że ryzyko wystąpienia PML jest małe przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco zwiększa się przy wartościach powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI dłużej niż 2 lata [Ho 2017].

Niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka PML należy zachować wzmożoną czujność kliniczną u wszystkich pacjentów leczonych produktem TYSABRI oraz przez 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Algorytm oszacowania ryzyka wystąpienia PML (Rycina 1) przedstawia ryzyko PML wg statusu przeciwciał anti-JCV, wcześniejszego stosowania leków IS oraz czasu trwania terapii produktem TYSABRI (w latach), a także zawiera stratyfikację tego ryzyka wg wartości wskaźnika tam, gdzie ma to zastosowanie.

- *Pacjenci bez obecności przeciwciał anti-JCV*: szacunkowe ryzyko wystąpienia PML oparte jest na danych dotyczących ok. 125 000 pacjentów przyjmujących produkt TYSABRI. Szacowana częstość występowania PML u pacjentów z ujemnym statusem przeciwciał anti-JCV wynosi 0,1/1000. Pacjenci bez przeciwciał anti-JCV mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia PML z powodów takich jak: nowe zakażenie wirusem JC, zmienny status przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania.
- *Pacjenci z obecnością przeciwciał anti-JCV*: szacunkowe ryzyko wystąpienia PML określono z zastosowaniem tabeli przeżywalności w oparciu o połączoną kohortę 21 696 pacjentów uczestniczących w badaniach STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Ryzyko oszacowano w ujęciu prospektywnym, w odstępach rocznych: na przykład ocena ryzyka odpowiadająca 25- do 36-miesięcznej ekspozycji na produkt TYSABRI stanowi ocenę ryzyka wystąpienia PML oszacowaną na kolejny rok dla pacjentów leczonych produktem TYSABRI przez 24 miesiące. Czas trwania leczenia każdego pacjenta jest brany pod uwagę z uwzględnieniem pacjentów wypadających z leczenia (np. przerwanie leczenia). Wyższy wskaźnik przeciwciał anti-JCV jest powiązany z większym ryzykiem wystąpienia PML.
- *Pacjenci z obecnością przeciwciał anti-JCV, którzy stosowali wcześniej leki immunosupresyjne*: u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko wystąpienia PML, ponieważ wcześniejsze stosowanie leków IS stanowi znany niezależny czynnik ryzyka PML. Oceny ryzyka wystąpienia PML dla tej populacji pacjentów oparte są na danych pochodzących z badania klinicznego z produktem TYSABRI, w którym wcześniej stosowane leki IS obejmowały 5 następujących terapii: mitoksantronem, metotreksatem, azatiopryną, cyklofosfamidem i mykofenolanem mofetylu. Dokładny mechanizm zwiększania ryzyka PML przez wcześniejsze stosowanie tych 5 leków podczas leczenia produktem TYSABRI jest nieznany. Dostępne dane dotyczące pacjentów wcześniej stosujących leki IS nie wykazują związku między wyższym wskaźnikiem a ryzykiem PML. Nieznane jest biologiczne uzasadnienie tego efektu. Dalszą stratyfikację ryzyka PML na podstawie przedziału wskaźnika przeciwciał anti-JCV w przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali leków IS, uzyskano poprzez połączenie ogólnego ryzyka rocznego z rozkładem wskaźnika przeciwciał.

Rycina 1: Algorytm oszacowania ryzyka wystąpienia PML



IS = lek immunosupresyjny; JCV = wirus Johna Cunninghama; PML = postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia.

Przedstawiono skutki ekspozycji wyłącznie do 72 miesięcy, ponieważ dane dotyczące okresu leczenia dłuższego niż 6 lat są niewystarczające.

Zalecane monitorowanie pacjentów

Lekarz specjalista odpowiada za zapewnienie odpowiedniego monitorowania PML (w tym monitorowania pod kątem czynników ryzyka i badań przesiewowych metodą rezonansu magnetycznego [ang. *magnetic resonance imaging*, MRI]) zarówno w warunkach pozaszpitalnych, jak w ośrodku klinicznym.

Rozpoznanie PML

Opublikowane przez Amerykańską Akademię Neurologii wspólne oświadczenie dotyczące kryteriów diagnostycznych PML wymaga wyników badań klinicznych, radiograficznych i wirusologicznych lub typowych wyników badań histopatologicznych i obecności wirusa JC [Berger 2013]. Te kryteria eliminują potrzebę wykonania biopsji mózgu, natomiast wymagają zgodnych wyników badań klinicznych i obrazowania MRI oraz wykrycia DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) do ostatecznej diagnozy PML. Jednak, na podstawie alternatywnego systemu klasyfikacji, lekarz może uznać diagnozę PML za potwierdzoną u pacjentów cierpiących na SM leczonych produktem TYSABRI pomimo braku objawów klinicznych [Dong-Si 2014].

Zasady ogólne

Wszystkich pacjentów leczonych produktem TYSABRI należy objąć regularną obserwacją kliniczną, aby umożliwić wczesne wykrycie zmian stanu neurologicznego. **W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nowych objawów neurologicznych u pacjentów leczonych produktem TYSABRI, zawsze należy uwzględnić PML w diagnostyce różnicowej.**

Pacjentom, ich partnerom/partnerkom oraz opiekunom należy również przekazać informacje na temat wczesnych podmiotowych objawów PML, a także uprzedzić ich, że objawy mogą wystąpić podczas terapii produktem TYSABRI oraz w okresie ok. 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki produktu TYSABRI (przypadki PML były także zgłaszane u pacjentów do 6 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu TYSABRI, u których nie stwierdzano objawów mogących sugerować PML w momencie zakończenia leczenia).

Jak wskazuje Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych, osoby należące do fachowego personelu medycznego, podające produkt TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych (np. w domu), powinny w przypadku podejrzenia PML skontaktować się z lekarzem specjalistą. Natomiast lekarz specjalista odpowiada za określenie kolejnych kroków w odniesieniu do zasadności i czasu podawania produktu TYSABRI.

We wszystkich przypadkach, gdy wskazane są dodatkowe badania zmiany stanu neurologicznego lub gdy wyniki MRI wskazują na zmiany w mózgu, leczenie produktem TYSABRI musi zostać przerwane i nie może być wznowiane do chwili całkowitego i jednoznacznego wykluczenia patologicznych zmian niezwiązanych ze stwardnieniem rozsianym. W oparciu o właściwości farmakodynamiczne produktu nie należy spodziewać

się, aby przerwanie leczenia produktem TYSABRI na krótki czas (kilka dni lub tygodni) zmniejszyło skuteczność leczenia. Podawanie produktu TYSABRI należy wznowić dopiero wówczas, gdy całkowicie i jednoznacznie zostanie wykluczone rozpoznanie PML (jeśli nadal istnieje podejrzenie PML, należy powtórzyć badania kliniczne, MRI i badania laboratoryjne).

Decyzję o wstrzymaniu podawania produktu TYSABRI można podjąć na podstawie początkowego obrazu klinicznego, wyników badania MRI, rozwoju objawów przedmiotowych i podmiotowych i/lub odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami.

W przypadku potwierdzenia PML produkt TYSABRI należy na stałe przerwać.

Ocena kliniczna

Jakiegokolwiek nowe lub nawracające objawy neurologiczne powinny stanowić wskazanie do pilnej i starannej oceny w celu ustalenia leżącej u ich podstawy patologii. U pacjentów z SM, u których aktywność choroby została ustabilizowana produktem TYSABRI, tego typu zmiany stanowią podstawę kliniczną podejrzenia PML (lub innego zakażenia oportunistycznego). Należy zwrócić uwagę, że wystąpienie nowych neurologicznych objawów nie jest wymagane do zdiagnozowania PML (w przypadku obecności innych dowodów potwierdzających). Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML. U bezobjawowych pacjentów zarówno z dużym, jak i małym ryzykiem wszelkie nowe podejrzewane zmiany stwierdzone podczas badania MRI powinny być starannie zbadane, szczególnie, jeżeli zastosowano skrócony protokół MRI. Tabela 1 przedstawia cechy kliniczne, które mogą pomóc rozróżnić zmiany spowodowane stwardnieniem rozsianym od PML. Należy zauważyć, że tabela nie jest wyczerpująca, a objawy występujące w tych schorzeniach pokrywają się. **Lekarze i osoby należące do fachowego personelu medycznego powinni mieć świadomość, że obraz kliniczny PML lub innych zakażeń oportunistycznych może być trudny do odróżnienia od obrazu klinicznego stwardnienia rozsianego, szczególnie we wczesnym stadium rozwoju PML.** Ważne jest odnotowanie występowania w przeszłości oraz cech wcześniejszych lub obecnych objawów podmiotowych i przedmiotowych, gdyż ułatwi to postępowanie z pacjentami.

Tabela 1: Cechy kliniczne stwardnienia rozsianego i PML

	Cechy sugerujące:	
	SM	PML
Początek	Ostry	Podostry
Zmienność w czasie	<ul style="list-style-type: none"> • W ciągu godzin lub dni • Zwykle ulega stabilizacji • Ustępuje spontanicznie, nawet bez leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • W ciągu tygodni • Postępująca
Objawy kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • Podwójne widzenie • Parestezje • Niedowład kończyn dolnych • Zapalenie nerwu wzrokowego • Mielopatia 	<ul style="list-style-type: none"> • Afazja • Zmiany behawioralne lub kognitywne oraz neuropsychologiczne • Niedobory widzenia związane z tylnym obszarem skrzyżowania nerwów wzrokowych • Znacząca słabość • Niedowład połowiczny • Zaburzenia czucia • Zawroty głowy • Drgawki • Ataksja (w przypadku GCN)

GCN = neuronopatia komórek ziarnistych; MRI = obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego;

SM = stwardnienie rozsiane; PML = postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia.

Uwaga: PML może się przejawiać innymi cechami klinicznymi, których nie podano w tej tabeli. PML można wykryć za pomocą badania MRI przed wystąpieniem cech klinicznych. Pewne cechy kliniczne SM i PML mogą się pokrywać.

Piśmiennictwo: [Kappos 2011]

Jeśli podejrzewa się PML na podstawie diagnostyki różnicowej, należy jak najszybciej przeprowadzić dodatkowe badania obejmujące badanie MRI i nakłucie lędźwiowe oraz badanie CSF. Podawanie produktu TYSABRI należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML (lub innego zakażenia oportunistycznego).

Objawy neuronopatii komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN), zależnej od wirusa JC (JCV GCN), są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy). W przypadku JCV GCN kolejne badania MRI mózgu uwidaczniają ciężką, postępującą atrofię mózdku na przestrzeni kilku miesięcy i stwierdza się DNA JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym. Należy czasowo przerwać leczenie produktem TYSABRI, jeśli podejrzewana jest choroba JCV GCN i (lub) PML, a na stałe przerwać leczenie, jeśli potwierdzono rozpoznanie choroby JCV GCN i (lub) PML.

Dodatkowe informacje edukacyjne na temat PML dostępne są w dokumencie: Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem TYSABRI, z którego osoby należące do fachowego personelu medycznego, podające produkt TYSABRI, mogą korzystać odpowiednio do potrzeb.

Wytyczne dotyczące edukacji pacjentów

Karta ostrzegawcza pacjenta

Kartę ostrzegawczą pacjenta należy wydać wszystkim pacjentom, aby ją wypełnili, a następnie mieli stale przy sobie.

Należy również zapoznać partnerów/partnerki i opiekunów pacjentów z informacjami zawartymi w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Karta ostrzegawcza zawiera zalecenie dotyczące zachowania Karty przez pacjenta przez 6 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu TYSABRI, ponieważ objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na zakażenia oportunistyczne, w tym PML (np. zmiany nastroju, zmiany zachowania, zaburzenia pamięci, osłabienie ruchowe, zaburzenia mowy lub trudności w kontaktach z otoczeniem), mogą wystąpić w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Pacjenci i ich partnerzy/partnerki oraz opiekunowie powinni zgłaszać wszelkie podejrzanе neurologiczne zmiany, jakie zaobserwują w tym okresie.

Karta zawiera miejsce na umieszczenie danych kontaktowych, umożliwiających zgłaszanie problemów. Lekarz leczący pacjenta powinien uzupełnić dane tej części Karty przed jej wydaniem.

Karty ostrzegawcze pacjenta (patrz Załącznik 3 do Informacji dla lekarza) są zawarte w Pakiecie dla lekarza. Dodatkowe Karty można zamówić u lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w miejscowym oddziale firmy. Dane kontaktowe podane są w Pakiecie dla lekarza. Jak wskazuje Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych („Zgłaszanie działań niepożądanych”), osoby należące do fachowego personelu medycznego podające produkt TYSABRI powinny zadbać o to, aby pacjent miał Kartę ostrzegawczą pacjenta.

Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych

Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych i zawarte w niej Drzewo decyzyjne (patrz Załącznik 5 do Informacji dla lekarza) przeznaczone są do stosowania przez osoby należące do fachowego personelu medycznego, podające produkt TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych (np. w domu). Ten materiał edukacyjny opracowano po to, aby ułatwić osobom należącym do fachowego personelu medycznego identyfikowanie pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi PML przed każdym podaniem leku. Zawiera on także wskazówki dotyczące kontaktowania się z lekarzem specjalistą w przypadku podejrzenia PML.

Podawanie produktu TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych **nie** zastępuje potrzeby regularnego kontaktu z lekarzem specjalistą oraz monitorowania klinicznego pacjenta przez lekarza specjalistę. Lekarz specjalista odpowiada za określenie, czy pacjent spełnia kryteria podania 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 badań przesiewowych metodą MRI) zarówno w warunkach pozaszpitalnych, jak w ośrodku

klinicznym, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) produktu TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny mieć dostęp do listy leków przyjmowanych aktualnie przez pacjenta, aby mogły wypełnić część dotyczącą Koncylacji lekowej w Liście kontrolnej podczas każdej wizyty w warunkach pozaszpitalnych, przed podaniem produktu TYSABRI s.c.

Dodatkowe Listy kontrolne przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych można zamówić u lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w miejscowym oddziale firmy. Dane kontaktowe podane są w Pakiecie dla lekarza.

PIŚMIENNICTWO:

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.

Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29.

Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.

Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013;57(2):141-6.

Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2019;1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.

Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego

Do zapoznania się przed podaniem produktu leczniczego TYSABRI™ we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.) w warunkach pozaszpitalnych

Warunkiem **niezbędnym** do podania produktu TYSABRI™ (natalizumab) we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych (np. w domu) jest wypełnienie Listy kontrolnej przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych oraz odniesienie się do Drzewa decyzyjnego przed każdym jego podaniem.

Istotnym zidentyfikowanym zagrożeniem związanym ze stosowaniem produktu TYSABRI jest postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), niezbyt często występujące zakażenie mózgu, mogące prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. Przed podaniem produktu TYSABRI konieczne jest przeprowadzenie oceny pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych PML. Listę kontrolną przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych opracowano po to, aby ułatwić osobom należącym do fachowego personelu medycznego identyfikowanie pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi PML. Materiał ten zawiera także wskazówki dotyczące kontaktowania się z lekarzem specjalistą w przypadku podejrzenia PML. Dostępne są Dodatkowe informacje dla fachowego personelu medycznego, który zawarty jest wraz z niniejszą Listą kontrolną przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych w Załączniku 5 do Informacji dla lekarza dotyczących postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem TYSABRI. W Dodatkowych informacjach zawarto ogólne informacje dotyczące PML, aby umożliwić lepsze zrozumienie i ułatwić korzystanie z Listy kontrolnej przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych przez osoby należące do fachowego personelu medycznego.

Lista kontrolna, przed podaniem produktu TYSABRI s.c. w warunkach pozaszpitalnych, nie zastępuje lokalnie wymaganej kontroli ogólnego stanu zdrowia pacjenta poprzedzającej podanie produktu ani protokołów przesiewowych. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny mieć dostęp do listy leków przyjmowanych aktualnie przez pacjenta, aby mogły wypełnić część dotyczącą Koncyliacji lekowej na Liście kontrolnej przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych.

Listę kontrolną przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych należy czytać razem z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktu TYSABRI s.c. i ulotką dołączoną do opakowania (ulotka), gdyż dokument ten nie zastępuje informacji zawartych w drukach informacyjnych (ChPL, ulotka). Więcej informacji na temat stosowania produktu TYSABRI znaleźć można w ChPL i ulotce, dostępnych pod adresem: <http://www.ema.europa.eu>

ZGŁASZANIE 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>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.
 - Osoby należące do fachowego personelu medycznego muszą upewnić się, że pacjent posiada Kartą ostrzegawczą oraz udzielić pacjentowi/opiekunowi następujących informacji:
 - W przypadku wystąpienia u pacjenta jakichkolwiek działań niepożądanych należy skontaktować się z neurologiem prowadzącym pacjenta (*podać numer telefonu*).
 - Obejmuje to także potencjalne działania niepożądane niewymienione w ulotce dołączonej do opakowania.
 - Działania niepożądane można także zgłaszać bezpośrednio, korzystając z krajowego systemu zgłaszania:
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>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.
-

Imię i nazwisko pacjenta: _____

Imię i nazwisko lekarza specjalisty: _____

Dane kontaktowe/numer telefonu lekarza specjalisty: _____

Imię i nazwisko osoby należącej do fachowego personelu medycznego (podającej produkt TYSABRI s.c. w warunkach pozaszpitalnych): _____

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny podejmować wszystkie decyzje dotyczące leczenia na podstawie oceny sytuacji i własnego osądu klinicznego. Podpisując się poniżej, osoba należąca do fachowego personelu medycznego potwierdza, że wypełniono Listę kontrolną przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych oraz że postępowano według kroków wyszczególnionych w drzewie decyzyjnym. Ten materiał edukacyjny nie zastępuje konsultacji z lekarzem specjalistą. W przypadku wszelkich dodatkowych pytań i wątpliwości lub aby skonsultować się w sprawie potencjalnych działań niepożądanych należy kontaktować się z lekarzem specjalistą.

Podpis osoby należącej do fachowego personelu medycznego wypełniającej listę: _____

Data (DD-MM-RRRR): _____

Imię i nazwisko pacjenta:
Data (DD-MM-RRRR):

Lista kontrolna przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych

Przed wypełnieniem Listy kontrolnej przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych osoba należąca do fachowego personelu medycznego musi otrzymać potwierdzenie od lekarza specjalisty, że pacjentowi zalecono podanie w warunkach pozaszpitalnych aktualnie stosowanego leku TYSABRI s.c.:

Krok 1 – Aktualizacja ogólnego stanu zdrowia pacjenta:

A) Osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna sprawdzić ogólny stan zdrowia (parametry życiowe; ogólna ocena stanu zdrowia) zgodnie z lokalną praktyką kliniczną

B) Weryfikacja wcześniejszych ocen i badań (jeśli są dostępne/znane):

- Data ostatniego badania MRI (DD-MM-RRRR): _____
- Ostatni wynik testu na obecność przeciwciał anti-JCV (dodatni, ujemny lub w toku): _____
 - Data testu (DD-MM-RRRR): _____
 - Wskaźnik przeciwciał anti-JCV: _____

C) Wypełnić Listę kontrolną przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych i odnieść się do Drzewa decyzyjnego (patrz następna strona)

‡Koncyliaacja lekowa (do wypełnienia z pacjentem podczas odpowiadania na pytanie 3 w KROKU 1C):

- Osoba należąca do fachowego personelu medycznego musi sprawdzić listę leków przyjmowanych przez pacjenta i wpisać poniżej wszystkie leki stosowane w leczeniu SM lub leki, które mogą osłabiać układ odpornościowy (takie jak leki immunosupresyjne czy immunomodulujące). W razie potrzeby można dodać dodatkowe strony.
- **UWAGA:** Konieczna jest konsultacja z lekarzem specjalistą w kwestii leków, które można przyjmować jednocześnie z produktem TYSABRI. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, co do stosowanych obecnie lub w przeszłości leków, odnośnie do ich potencjalnego działania osłabiającego układ odpornościowy, nie należy podawać produktu TYSABRI i skonsultować się z lekarzem specjalistą

Nazwa leku	Data rozpoczęcia stosowania	Data przerwania stosowania (jeśli dotyczy)	Leczenie w toku? (Tak / Nie)	Dodatkowe uwagi (jeśli dotyczy)

KROK 2 – Zebranie informacji dot. produktu TYSABRI s.c. (natalizumab):

☐ ☒ Podano produkt TYSABRI s.c.

- Data podania (DD-MM-RRRR): _____
- Nr serii: _____ Termin ważności (DD-MM-RRRR): _____

☐ ☒ NIE podano produktu TYSABRI s.c. → Należy skontaktować się z lekarzem specjalistą. Proszę odnieść się do Drzewa decyzyjnego.

- Czy skontaktowano się z lekarzem specjalistą pacjenta? (wybrać jedną odpowiedź): TAK / NIE
- Powody, dla których NIE podano produktu TYSABRI s.c.

KROK 3 – OPCJONALNE zebranie danych (jeśli są dostępne/znane):

- Data ostatniej osobistej wizyty u lekarza specjalisty (DD-MM-RRRR): _____
- Data następnej zaplanowanej wizyty u lekarza specjalisty (DD-MM-RRRR): _____
- Data następnej zaplanowanej wizyty w warunkach pozaszpitalnych (DD-MM-RRRR): _____

Data zatwierdzenia: 25.04.2024



Imię i nazwisko pacjenta:
Data (DD-MM-RRRR):

KROK 1C: Wypełnić Listę kontrolną przed podaniem produktu w warunkach pozaszpitalnych i odnieść się do Drzewa decyzyjnego

Należy zadać pacjentowi i/lub jego opiekunowi następujące pytania i w oparciu o udzielone odpowiedzi odwołać się do wskazań zawartych w Drzewie decyzyjnym:

LISTA KONTROLNA PRZED PODANIEM PRODUKTU W WARUNKACH POZASZPITALNYCH		DRZEWO DECYZYJNE	
#	PYTANIE	JĘŚLI ODPOWIEDZIANO TAK	JĘŚLI ODPOWIEDZIANO NIE
1	<p>Czy od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu TYSABRI wystąpiły u Pana/Pani nowe problemy zdrowotne lub nastąpiło pogorszenie dotychczasowych problemów, które utrzymywały się przez kilka dni? Chodzi o nowe problemy lub nagłą zmianę w następujących sferach:</p> <p><input type="checkbox"/> myślenie, koncentracja, osobowość lub zachowanie (jak splątanie, majaczenie, utrata przytomności)</p> <p><input type="checkbox"/> mówienie</p> <p><input type="checkbox"/> widzenie /wzrok</p> <p><input type="checkbox"/> równowaga /koordynacja</p> <p><input type="checkbox"/> siła</p> <p><input type="checkbox"/> czucie</p> <p>lub czy wystąpiły u Pana/Pani jakiegokolwiek inne nowe istotne lub utrzymujące się objawy, takie jak:</p> <p><input type="checkbox"/> napady padaczkowe</p> <p><input type="checkbox"/> bóle głowy</p> <p><input type="checkbox"/> nudności/wymioty</p> <p><input type="checkbox"/> inne (<i>Prosimy wymienić</i> _____)</p>	<p>NIE podawać produktu TYSABRI s.c.</p> <p>Należy skontaktować się z lekarzem specjalistą. Zapisać szczegóły w KROKU 2.</p>	Przejdź do pytania 2
2	<p>Czy od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu TYSABRI zdiagnozowano u Pana/Pani nowe schorzenie, osłabiające układ odpornościowy (na przykład nowa infekcja lub nowotwór) lub czy przeszedł Pan/przeszła Pani jakiegokolwiek zabieg chirurgiczny, wskutek których Pana/Pani organizm może nie być w stanie skutecznie zwalczać infekcji?</p>	<p>NIE podawać produktu TYSABRI s.c.</p> <p>Należy skontaktować się z lekarzem specjalistą. Zapisać szczegóły w KROKU 2.</p>	Przejdź do pytania 3
3	<p>Czy od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu TYSABRI przyjmował Pan/przyjmowała Pani leki przeciwnowotworowe lub leki na stwardnienie rozsiane (SM) lub jakiegokolwiek inne leki osłabiające układ odpornościowy? (<i>Należy wypełnić część dot. Koncyltacji lekowej dla każdego pacjenta, przed każdym podaniem leku. Zob. następna strona.</i>)</p>	<p>NIE podawać produktu TYSABRI s.c.</p> <p>Należy skontaktować się z lekarzem specjalistą. Zapisać szczegóły w KROKU 2.</p>	Przejdź do KROKU 2

Data zatwierdzenia: 25.04.2024

<p>WYNIK NA PODSTAWIE DRZEWIA DECYZYJNEGO</p> <p><i>Wskazówki są oparte na odpowiedziach pacjenta/opiekuna.</i></p> <p><i>Ten materiał edukacyjny nie zastępuje konsultacji z lekarzem specjalistą. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny podejmować wszystkie decyzje dotyczące leczenia na podstawie oceny sytuacji i własnego osądu klinicznego.</i></p>	<p> Nie podawać produktu TYSABRI s.c. <u>natychmiast.</u></p> <p>Osoba należąca do fachowego personelu medycznego musi skonsultować się z lekarzem specjalistą w sprawie odpowiedzi.</p> <p>Lekarz specjalista jest odpowiedzialny za określenie kolejnych kroków dotyczących zasadności i czasu podania produktu TYSABRI.</p>	<p></p> <p>OSOBA NALEŻĄCA DO FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO MOŻE PODAĆ PRODUKT TYSABRI s.c.</p>
---	--	--

