

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.

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

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

TYSABRI zawiera 2,3 mmola (czyli 52 mg) sodu w fiole produktu leczniczego. Po rozcieńczeniu w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), produkt leczniczy zawiera 17,7 mmola (czyli 406 mg) sodu.

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

TYSABRI jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta

Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować, jako pacjenta z niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tych w poprzednim roku.

lub

- Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej nawrotów powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem TYSABRI 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 (ang. MRI)

Pacjenci leczeni produktem TYSABRI muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem produktem TYSABRI (patrz również ulotka dla pacjenta). Po 2 latach leczenia pacjentów należy ponownie poinformować o zagrożeniach związanych z produktem TYSABRI, szczególnie podwyższonym ryzyku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (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.

Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru na podawanie natalizumabu, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenia. Jeśli wystąpiły zaburzenia związane z leczeniem, przed rozpoczęciem podawania natalizumabu musi nastąpić ich normalizacja.

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 produktem TYSABRI, lekarz musi potwierdzić brak upośledzenia odporności u tych pacjentów (patrz również: punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli

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 i skuteczności stosowania 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 produktu TYSABRI i obecność przeciwciał anty-JCV (patrz punkt 4.4).

Ponowne podanie

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

Pacjenci w wieku podeszłym

Stosowanie produktu TYSABRI 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

Produkt TYSABRI jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

Produktu TYSABRI nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na natalizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive multifocal leukoencephalopathy – 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, np. mitoksantronem lub cyklofosfamidem, patrz także punkty 4.4 i 4.8).

Leczenie skojarzone z interferonem beta lub octanem glatirameru.

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

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).

Stosowanie produktu TYSABRI wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia produktem TYSABRI.

Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych PML.

Każdy z poniższych niezależnych czynników ryzyka jest związany z podwyższonym ryzykiem PML.

- Czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Doświadczenia dotyczące pacjentów leczonych produktem TYSABRI ponad 4 lata są ograniczone, dlatego nie można obecnie oszacować ryzyka PML u tych pacjentów.

- Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI.
- Obecność przeciwciał anti-JCV.

Obecność przeciwciał anti-JCV określa różne poziomy ryzyka PML u pacjentów leczonych produktem TYSABRI. Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują trzy czynniki ryzyka PML (tzn. którzy byli leczeni produktem TYSABRI ponad 2 lata **oraz** wcześniej przyjmowali leki immunosupresyjne **oraz** z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV), istnieje największe ryzyko PML, wynoszące około 9 na 1000 leczonych pacjentów. Pacjentów należy poinformować o tym podwyższonym ryzyku wystąpienia PML, przed kontynuacją leczenia po upływie 2 lat.

W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia produktem TYSABRI, badanie na obecność przeciwciał anti-JCV może dostarczyć wspierających informacji.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI wymagane jest niedawne (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co roku w celu aktualizacji obrazu odniesienia. Należy regularnie monitorować pacjentów. Po 2 latach należy ponownie poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z leczeniem produktem TYSABRI.

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

Lekarz powinien ocenić 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. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla lekarza i Wytycznych postępowania (patrz wskazówki edukacyjne). Po wykluczeniu przez lekarza PML (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie natalizumabem.

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

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

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

PML a IRIS (zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych produktem TYSABRI po odstawieniu lub usunięciu produktu TYSABRI z ustroju, np. poprzez wymianę osocza (patrz punkt 5.2). 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, który wystąpił w ciągu kilku dni do kilku tygodni po wymianie osocza u pacjentów z PML leczonych produktem TYSABRI, oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML (dodatkowe wskazówki znajdują się w Informacjach dla lekarza i Wytycznych postępowania).

Inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania produktu TYSABRI 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 produktu TYSABRI u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano produkt TYSABRI w monoterapii (patrz punkt 4.8).

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

Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt TYSABRI rozwinie się zakażenie oportunistyczne, podawanie produktu TYSABRI musi zostać przerwane na stałe.

Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać produkt TYSABRI muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania.

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

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

Nadwrażliwość

Podawanie produktu TYSABRI 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 działaniu produktu TYSABRI 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 produktu TYSABRI i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości.

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

Leczenie skojarzone lub podawanie leków immunosupresyjnych w przeszłości

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

U pacjentów leczonych w przeszłości lekami immunosupresyjnymi występuje większe ryzyko PML. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby

zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI lekarze muszą ocenić indywidualnie każdego pacjenta, w celu określenia stanu upośledzenia odporności (patrz punkt 4.3).

W badaniach klinicznych stwardnienia rozsianego 3. fazy leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Krótkie cykle kortykosteroidów można stosować w połączeniu z produktem TYSABRI.

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 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności produktu TYSABRI i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ponieważ pacjenci, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu produktu TYSABRI, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, są bardziej narażeni na wystąpienie nadwrażliwości w przypadku ponownego podania dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał i jeżeli w teście potwierdzającym po 6 tygodniach wyniki pozostają pozytywne, leczenie nie powinno zostać wznowione.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontaniczne ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby. Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy produkt TYSABRI został podany ponownie po przerwie. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi testami wątrobowymi w wywiadzie, po podaniu produktu TYSABRI 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 produktu TYSABRI.

Przerywanie leczenia produktem TYSABRI

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

Zawartość sodu w produkcie TYSABRI

TYSABRI zawiera 2,3 mmola (czyli 52 mg) sodu w fiołce produktu leczniczego. Po rozcieńczeniu w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), produkt leczniczy zawiera 17,7 mmola (czyli 406 mg) sodu w dawce. Informację tę powinni uwzględnić pacjenci stosujący dietę z kontrolą spożycia sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

TYSABRI jest przeciwwskazany w skojarzeniu z beta-interferonami i octanem glatirameru (zobacz punkt 4.3).

Szczepienia

W randomizowanym otwartym badaniu 60 pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymywali TYSABRI 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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania natalizumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Natalizumabu nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia produktem TYSABRI.

Jeśli kobieta stosująca produktem TYSABRI zajdzie w ciążę, należy rozważyć przerwanie leczenia tym produktem.

Karmienie piersią

Produkt TYSABRI jest wydzielany z mlekiem kobiet. Wpływ natalizumabu na noworodka/niemowlę jest nieznany. Podczas leczenia produktem TYSABRI 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

Biorąc pod uwagę farmakologiczny mechanizm działania natalizumabu, stosowanie produktu TYSABRI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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%)¹.

¹ Działanie niepożądane związane z leczeniem na podstawie oceny badacza.

W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem w zalecanej dawce największą częstość działań niepożądanych stwierdzano dla : zawrotów głowy, nudności, pokrzywki i dreszczy związanych z infuzjami.

Wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania natalizumabu z częstością większą o 0,5% niż działania zgłaszane w grupie placebo przedstawiono poniżej.

Reakcje podano używając terminów zalecanych przez MedDRA w tabeli uwzględniającej klasyfikację układów i narządów MedDRA. Częstości podzielono na następujące grupy:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często	Zakażenie dróg moczowych
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

Zaburzenia układu immunologicznego

Często	Pokrzywka
Niezbyt często	Nadwrażliwość

Zaburzenia układu nerwowego

Często	Ból głowy
	Zawroty głowy
Niezbyt często	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Zaburzenia żołądka i jelit

Często	Wymioty
	Nudności

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często	Bóle stawów
--------	-------------

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	Dreszcze
	Gorączka
	Zmęczenie

Opis wybranych działań reakcji niepożądanych

Reakcje na infuzję

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 produkt TYSABRI. 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 produktu TYSABRI 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 pacjenta-rok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej *Cryptosporidium*. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. W badaniach klinicznych, zakażenia wirusem opryszczki (wirus *Varicella-Zoster*, wirus *Herpes-simplex*) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano przypadki poważnych powikłań, w tym jeden przypadek śmiertelny z powodu opryszczkowego zapalenia mózgu. Patrz punkt 4.4.

Większość pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem podczas zakażenia. Wyzdrowienie nastąpiło po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

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).

Oddziaływania na wątrobę

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

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

Leczenie produktem TYSABRI 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 ilości komórek pozostały w zakresie prawidłowym. Podczas leczenia produktem TYSABRI 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 produktu TYSABRI. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA23.

Właściwości farmakodynamiczne

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem molekuł 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 molekułami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonek ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 1$ i jej molekułami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach molekula VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiąższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonek i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1

i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiaższowej mózgu, mogą w ten sposób nakreślać 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

Skuteczność monoterapii była przedmiotem oceny w jednym dwuletnim, randomizowanym badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (badanie AFFIRM) obejmującym pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których wystąpił co najmniej 1 kliniczny nawrót w roku poprzedzającym włączenie do badania oraz którzy osiągnęli punktację 0 do 5 w skali niesprawności Expanded Disability Status Scale (EDSS) według Kurtzke'go. 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 poniżej.

Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Schemat	Monoterapia; randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo w równoległej grupie przez 120 tygodni	
Uczestnicy	RRMS (kryteria McDonald'a)	
Leczenie	Placebo / Natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie	
Punkt końcowy po jednym roku	Częstość nawrotów	
Punkt końcowy po dwóch latach	Postęp choroby na skali EDSS	
Drugorzędowe punkty końcowe	Zmienne pochodne od częstości nawrotów / zmienne pochodne od MRI	
Uczestnicy	Placebo	Natalizumab
Zrandomizowani	315	627
Którzy ukończyli 1 rok badania	296	609
Którzy ukończyli 2 lata badania	285	589
Wiek w latach, mediana (zakres)	37 (19-50)	36 (18-50)
Historia stwardnienia rozsianego w latach, mediana (zakres)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Czas od rozpoznania w latach, mediana (zakres)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Nawroty w poprzednich 12 miesiącach: mediana (zakres)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Wartość wyjściowa na skali EDSS, mediana (zakres)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
WYNIKI		
Częstość nawrotów w stosunku rocznym		
Po jednym roku (główny punkt końcowy)	0,805	0,261
Po dwóch latach	0,733	0,235
Jeden rok	Wskaźnik częstości 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dwa lata	Wskaźnik częstości 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Odsetek pacjentów bez nawrotów		
Po jednym roku	53%	76%
Po dwóch latach	41%	67%
Niesprawność		
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 12 tygodniach; wynik pierwotny)	29%	17%
	Współczynnik ryzyka 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 24 tygodniach)	23%	11%
	Współczynnik ryzyka 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 lata)		
Mediana % zmiany objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	+8,8%	-9,4% (p<0,001)

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

W podgrupie pacjentów, u których istniało wskazanie do leczenia szybko nasilającej się, ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (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 produktem TYSABRI (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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wielokrotnym podaniu dożylnym dawki 300 mg natalizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym średnie maksymalne obserwowane stężenie w surowicy wynosiło $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. Średnie najniższe stężenia natalizumabu po osiągnięciu stanu stacjonarnego w okresie dawkowania mieściły się w zakresie od $23 \mu\text{g/ml}$ do $29 \mu\text{g/ml}$. Przewidywany czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wyniósł 36 tygodni.

Analizę populacyjną parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono na próbkach pobranych od ponad 1100 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących dawki od 3 do 6 mg/kg natalizumabu. W tej grupie 581 pacjentów otrzymywało stałą dawkę 300 mg w monoterapii. Średni $\pm$ SD klirens w stanie stacjonarnym wynosił $13,1 \pm 5,0 \text{ ml/godz.}$, przy średnim okresie półtrwania $\pm$ SD równym 16 ± 4 dni. Wykonano także analizy wpływu na farmakokinetykę leku wybranych współzmiennych, obejmujących masę ciała, wiek, płeć, czynność wątroby i nerek oraz obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi. Wykazano, że na dyspozycję leku wpływały jedynie masa ciała i obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi. Masa ciała wpływała na klirens nieproporcjonalnie, tak że 43% zmiana masy ciała powodowała zmianę klirensu od 31% do 34%. Zmiana klirensu nie miała znaczenia klinicznego. Obecność przetrwałych przeciwciał przeciwko natalizumabowi zwiększała klirens natalizumabu o około 3-razy, co jest zgodne ze zmniejszonymi stężeniami natalizumabu w surowicy obserwowanymi u pacjentów z przetrwałym dodatnim oznaczeniem przeciwciał (patrz punkt 4.8).

Nie badano właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u dzieci ze stwardnieniem rozsianym i u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby i stwardnieniem rozsianym.

W badaniu z udziałem 12 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oceniano wpływ wymiany osocza na klirens i właściwości farmakodynamiczne natalizumabu. Oceniono całkowitą eliminację natalizumabu po 3 wymianach osocza (po 5-8 dniowej przerwie) na około 70-80%, w porównaniu z około 40% stwierdzonymi we wcześniejszych badaniach, w których pomiary prowadzono po odstawieniu natalizumabu po podobnym okresie obserwacji. Wpływ wymiany osocza na przywrócenie migracji limfocytów i ostatecznie jego użyteczność kliniczna są nieznane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

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

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

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

Wpływ natalizumabu na płodność oceniano w 5 badaniach: 3 badaniach świnek morskich i 2 badaniach małp *Cynomolgus*. Badania te wykazały brak dowodów na działanie teratogenne oraz wpływ na wzrost potomstwa. W jednym badaniu świnek morskich stwierdzono zmniejszone przeżycie młodego. W badaniu prowadzonym u małp liczba poronień była dwukrotnie większa w grupie leczonej natalizumabem w dawce 30 mg/kg w porównaniu do odpowiednio dobranej grupy kontrolnej. Taka wysoka częstość poronień w leczonych grupach uzyskana w pierwszej kohorcie nie była obserwowana w drugiej kohorcie. W żadnym innym badaniu nie wykazano wpływu na częstość poronień. Badanie prowadzone u ciężarnych małp *Cynomolgus* wykazało zmiany płodu związane ze stosowaniem natalizumabu, obejmujące łagodną niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie masy śledziony oraz zmniejszenie masy wątroby i grasicy. Zmiany te były związane 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 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu TYSABRI nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata

Roztwór rozcieńczony

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Koncentrat

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 ml koncentratu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma butylowa) 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:

1. Przed rozcieńczeniem i podaniem skontrolować fiolkę z produktem TYSABRI w kierunku obecności cząstek stałych. Nie wolno używać fiołki, jeśli widoczne są cząstki stałe i(lub) płyn w fiolce nie jest bezbarwny, przezroczysty lub lekko opalizujący.
2. Podczas przygotowywania roztworu produktu TYSABRI do infuzji dożylniej (iv.) należy używać aseptycznej techniki. Zdjąć zrywaną nakrywkę z fiołki. Wsunąć igłę strzykawki do fiołki przez środkową część gumowego korka i pobrać 15 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
3. 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 TYSABRI w celu całkowitego wymieszania zawartości. Nie wstrząsać.
4. Produktu TYSABRI nie wolno mieszać z innymi lekami lub rozcieńczalnikami.
5. 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.
6. Rozcieńczony produkt leczniczy należy użyć tak szybko, jak to możliwe, i w ciągu 8 godzin od rozcieńczenia. Jeśli rozcieńczony produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze 2°C - 8°C (nie zamrażać), odczekać do ogrzania roztworu do temperatury pokojowej przed infuzją.

7. Rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożylniej przez 1 godzinę z szybkością około 2 ml/minutę.
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. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Elan Pharma International Ltd., Treasury Building, Lower Grand Canal Street, Dublin 2, Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/346/001

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2006

Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 27 czerwca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS
Biogen Idec Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dania

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany, po rozmowach i ustaleniach z właściwymi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim, w którym produkt TYSABRI znajduje się w obrocie, zadbać, aby wszyscy lekarze przepisujący produkt TYSABRI otrzymali pakiet dla lekarza zawierający:

- Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta
- Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI
- Kartę ostrzegawczą pacjenta.
- Formularze wdrożenia i kontynuacji leczenia

Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI powinny zawierać następujące podstawowe elementy:

- Informacje o tym, że leczenie produktem TYSABRI należy rozpocząć i kontynuować pod stałą kontrolą lekarzy specjalistów mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania MRI.
- Informacje, że podczas stosowania produktu TYSABRI mogą wystąpić zakażenia atypowe/opportunistyczne, w szczególności PML, a ponadto:
 - o Ryzyko PML zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia, a leczenie przez okres dłuższy niż 24 miesiące niesie ze sobą dodatkowe ryzyko.
 - o Inne czynniki związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia PML:
 - Leczenie lekami immunosupresyjnymi przed zastosowaniem produktu TYSABRI
 - Obecność przeciwciał przeciw wirusowi JC
 - o Oszacowanie ryzyka rozwoju PML w oparciu o trzy zidentyfikowane czynniki ryzyka

- o Rozpoznanie PML, w tym rozróżnienie między PML a rzutem stwardnienia rozsianego
 - o Algorytm postępowania w PML
 - o Możliwość innych zakażeń oportunistycznych
 - o Zalecenie wykonania badania MRI u pacjenta w następujących punktach czasowych:
 - w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI
 - co rok w trakcie leczenia produktem TYSABRI
 - po pierwszych objawach wskazujących na możliwość wystąpienia PML
 - o Konieczność poinformowania pacjentów o korzyściach i ryzyku stosowania produktu TYSABRI oraz przekazanie im:
 - Kopii formularza wdrożenia leczenia
 - Karty ostrzegawczej pacjenta, w tym głównego tekstu uzgodnionego przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP)
 - o Jeżeli trzeba będzie kontynuować leczenie przez okres dłuższy niż 24 miesiące, konieczność poinformowania pacjentów o zwiększonym ryzyku PML i przekazania im kopii formularza kontynuacji leczenia
 - o Konieczność informowania właściwych władz krajowych o wszystkich przypadkach PML
- Informacje o następujących reakcjach niepożądanych:
 - o reakcje na infuzję
 - o reakcje nadwrażliwości
 - o powstawanie przeciwciał
 - Informacje o każdym rejestrze lub innym systemie monitorowania wdrożonym w kraju członkowskim oraz o sposobie wprowadzania do niego pacjentów

Formularz wdrożenia leczenia powinien zawierać następujące elementy:

- Celem formularza wdrożenia leczenia jest przekazanie pacjentom informacji dotyczących PML i IRIS.
- Informacje dotyczące PML i IRIS, w tym ryzyka PML w trakcie leczenia produktem TYSABRI, oszacowanego na podstawie wcześniejszego leczenia lekami immunosupresyjnymi i zakażenia wirusem JC
- Potwierdzenie, że lekarz omówił ryzyko PML i ryzyko IRIS, jeśli leczenie zostanie przerwane na skutek podejrzenia PML
- Potwierdzenie zrozumienia przez pacjenta ryzyka PML oraz otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta
- Szczegółowe dane pacjenta, podpis i data
- Imię i nazwisko lekarza przepisującego lek, podpis i data
- Data rozpoczęcia leczenia

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

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i prawidłowo funkcjonuje przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 11 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang.

Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Podmiot odpowiedzialny (MAH) przedkłada raporty PSUR co 6 miesięcy, chyba że Komitet ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uzgodni inaczej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TYSABRI 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
natalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny, sodu fosforan dwuzasadowy, siedmiowodny, sodu chlorek, polisorbat 80 (E433), woda do wstrzykiwań.

Dodatkowe informacje-patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
1 x fiolka 15 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Elan Pharma International Ltd.
Treasury Building
Lower Grand Canal Street
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/346/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji podanej systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Rozcieńczyć przed infuzją. Po rozcieńczeniu nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

15 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

TYSABRI 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji natalizumab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

Oprócz niniejszej ulotki pacjent otrzyma także kartę ostrzegawczą pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem stosowania leku TYSABRI (wymowa ang.: Tai-SA-bri) i podczas leczenia lekiem TYSABRI.

- Należy zachować tę ulotkę oraz kartę ostrzegawczą pacjenta, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Istotną sprawą jest noszenie ze sobą karty ostrzegawczej pacjenta przez cały okres leczenia i przez sześć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku TYSABRI, gdyż działania niepożądane mogą wystąpić nawet po zaprzestaniu leczenia.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli wystąpi którykolwiek z niepokojących objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek TYSABRI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TYSABRI
3. Jak stosować lek TYSABRI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TYSABRI
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TYSABRI I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancją czynną leku TYSABRI jest natalizumab, białko podobne do przeciwciał występujących u człowieka. Lek TYSABRI stosuje się do leczenia stwardnienia rozsianego. Stwardnienie rozsiane powoduje zapalenie mózgu, które niszczy komórki nerwowe. Lek TYSABRI powstrzymuje przenikanie do mózgu komórek wywołujących proces zapalny. Zmniejsza to uszkodzenie nerwów wywoływane przez stwardnienie rozsiane.

Czym jest stwardnienie rozsiane?

Objawy stwardnienia rozsianego różnią się u poszczególnych pacjentów. U chorego mogą wystąpić niektóre objawy lub może nie wystąpić żaden z nich. Objawy mogą obejmować problemy z chodzeniem, drętwienie twarzy, rąk lub nóg, problemy z widzeniem przedmiotów, 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 oraz 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 badaniach klinicznych lek TYSABRI zmniejszał o około połowę postęp zmian powodujących upośledzenie sprawności występujących w stwardnieniu rozsianym; zmniejszał również liczbę ataków stwardnienia rozsianego o około dwie trzecie. Lek TYSABRI nie może naprawić uszkodzenia mózgu, które wystąpiło do tej pory w przebiegu stwardnienia rozsianego. Otrzymując lek TYSABRI można

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TYSABRI

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

Kiedy nie stosować leku TYSABRI

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na natalizumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku TYSABRI (pozostałe składniki - patrz punkt 6).
- Jeśli lekarz stwierdził u pacjenta PML (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia). PML jest rzadkim zakażeniem mózgu.
- Jeśli lekarz stwierdzi u pacjenta poważne zaburzenie układu odpornościowego (wywołane chorobą, np. zakażeniem HIV, lub spowodowane lekami stosowanymi obecnie lub w przeszłości, np. mitoksantronem lub cyklofosfamidem).
- Jeśli pacjent stosuje beta-interferon lub octan glatirameru. Leki te są przeznaczone do leczenia stwardnienia rozsianego i nie wolno stosować ich w połączeniu z lekiem TYSABRI (patrz poniżej, Stosowanie z innymi lekami).
- Jeśli u pacjenta stwierdzono czynną chorobę nowotworową (chyba że jest to rodzaj raka skóry, zwany rakiem podstawnokomórkowym).
- U pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek TYSABRI

Zakażenia

Wystąpiły rzadkie przypadki zakażeń mózgu, tzw. PML (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia), u pacjentów leczonych lekiem TYSABRI. PML może prowadzić do ciężkiej niesprawności, a nawet zgonu.

PML wiąże się z niekontrolowanym namnażaniem się wirusa JC w mózgu, natomiast przyczyna tego stanu u niektórych pacjentów leczonych lekiem TYSABRI jest nieznana. Wirus JC jest powszechnie występującym wirusem, który zakaża wiele osób, ale normalnie nie wywołuje objawów chorobowych.

Ryzyko PML podczas stosowania leku TYSABRI jest wyższe:

- Im dłużej stosowane jest leczenie, szczególnie w przypadku leczenia przez ponad dwa lata. Nie wiadomo, czy ryzyko PML nadal wzrasta, pozostaje jednakowe, czy zmniejsza się po upływie trzech lat leczenia lekiem TYSABRI.
- Jeśli pacjent w przeszłości przyjmował tzw. lek immunosupresyjny. Leki te osłabiają aktywność układu odpornościowego organizmu.
- Jeśli we krwi występują przeciwciała przeciw wirusowi JC. Obecność tych przeciwciał świadczy o zakażeniu wirusem JC.

Lekarz może przeprowadzić badanie krwi, żeby sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia lekiem TYSABRI, czy są obecne w niej przeciwciała przeciw wirusowi JC. Ryzyko PML jest większe u pacjentów, u których występują przeciwciała przeciw wirusowi JC, niż u pacjentów bez tych przeciwciał. Jeśli przeciwciała przeciw wirusowi JC nie są obecne, wówczas lekarz może powtarzać badanie regularnie, aby sprawdzić, czy nic się nie zmieniło.

Jeśli pacjenta dotyczą wszystkie trzy opisane powyżej czynniki ryzyka, prawdopodobieństwo wystąpienia PML jest większe. Przed rozpoczęciem stosowania leku TYSABRI oraz po dwóch latach leczenia tym lekiem należy omówić z lekarzem, czy TYSABRI jest najbardziej odpowiednią metodą leczenia danego pacjenta.

Objawy PML mogą być podobne do objawów nawrotu stwardnienia rozsianego (np. osłabienie lub zaburzenia widzenia). Z tego powodu w razie pogorszenia stanu chorego lub zauważenia jakichkolwiek nowych objawów, bardzo ważne jest skontaktowanie się z lekarzem tak szybko, jak jest to możliwe.

U pacjentów z PML prawdopodobne jest wystąpienie reakcji o nazwie IRIS (zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej) po leczeniu PML, gdy lek TYSABRI zostanie usunięty z ustroju pacjenta. IRIS może doprowadzić do nasilenia się choroby, w tym do pogorszenia czynności mózgu.

Należy omówić prowadzone leczenie z partnerem lub opiekunami. Mogą pojawić się objawy, których pacjent nie będzie świadomy, takie jak zmiany nastroju lub zachowania, zaniki pamięci, trudności z mówieniem i komunikacją, a które powinien ocenić lekarz, aby wykluczyć PML.

Informacje te znajdują się również w otrzymanej od lekarza karcie ostrzegawczej pacjenta. Ważne jest, by zachować tę kartę i pokazać ją swojemu partnerowi lub opiekunom.

Podczas leczenia lekiem TYSABRI mogą wystąpić poważne zakażenia. Jeśli podczas stosowania leku TYSABRI wystąpi jakiegokolwiek zakażenie lub objawy, takie jak niewyjaśniona gorączka, ciężka biegunka, dłuższe zawroty głowy, ból głowy, sztywność karku, utrata masy ciała lub brak energii bądź inne objawy potencjalnie związane z zakażeniem, należy jak najszybciej porozmawiać z lekarzem i okazać kartę ostrzegawczą pacjenta oraz niniejszą informację dla pacjenta.

Informacje te znajdują się również w karcie ostrzegawczej pacjenta przekazanej przez lekarza. Ważne jest, aby nosić tę kartę przy sobie.

Reakcje alergiczne

U kilku pacjentów wystąpiła reakcja alergiczna na lek TYSABRI. Lekarz skontroluje, czy u pacjenta wystąpiły reakcje alergiczne w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po jej zakończeniu.

Czy lek TYSABRI działa u każdego pacjenta?

U niektórych pacjentów, że po pewnym czasie stosowania leku TYSABRI, naturalne siły obronne organizmu mogą powstrzymać prawidłowe działanie leku (organizm produkuje przeciwciała przeciwko leкови TYSABRI). Na podstawie badania krwi lekarz oceni, czy lek TYSABRI działa prawidłowo u danego pacjenta i, w razie konieczności, podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku TYSABRI.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Nie wolno stosować leku TYSABRI, jeśli pacjent był leczony beta-interferonami lub octanem glatirameru.

Stosowanie leku TYSABRI może być niewskazane, jeśli pacjent stosuje obecnie lub stosował wcześniej leki wpływające na działanie układu odpornościowego, np. mitoksantron lub cyklofosfamid.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku TYSABRI 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. Należy omówić z lekarzem kwestię wyboru karmienia piersią lub stosowania leku TYSABRI.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się wpływu leku TYSABRI na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. W przypadku wątpliwości, należy omówić je z lekarzem.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku TYSABRI

Po rozcieńczeniu do użycia, ten produkt leczniczy zawiera 17,7 mmola (czyli 406 mg) sodu w dawce. Informację tę powinni uwzględnić pacjenci stosujący dietę z kontrolą spożycia sodu.

3. JAK STOSOWAĆ TYSABRI

Lek TYSABRI zostanie podany pacjentowi przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Należy zawsze stosować lek TYSABRI dokładnie według zaleceń lekarza. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Dawka dla osoby dorosłej wynosi 300 mg podawana raz na 4 tygodnie.

Przed podaniem lek TYSABRI musi zostać rozcieńczony. Podaje się go w kroplówce do żyły (w infuzji dożylniej), zwykle w ramię. Podanie trwa około 1 godzinę.

Informacje dla personelu medycznego na temat przygotowania i podawania leku TYSABRI są podane na końcu tej ulotki.

Ważne jest stosowanie leku, tak długo, jak długo zdaniem pacjenta i lekarza lek jest pomocny. Ważne, aby nie przerywać stosowania leku TYSABRI szczególnie podczas pierwszych miesięcy leczenia. U pacjentów, którzy otrzymali jedną lub dwie dawki leku TYSABRI, a następnie przegrali leczenie na trzy miesiące lub dłużej, większe jest prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznej po wznowieniu leczenia.

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.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości dotyczących leku TYSABRI należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Jeśli wystąpi którykolwiek z niepokojących objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy niezwłocznie powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Postępowanie w razie nasilenia się stwardnienia rozsianego lub wystąpienia nowych objawów

Istnieją doniesienia o rzadkich zakażeniach mózgu zwanych PML (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia), które występowały u pacjentów leczonych lekiem TYSABRI. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności, a nawet zgonu.

Objawy PML mogą być podobne do rzutu stwardnienia rozsianego.

- Z tego powodu, jeśli pacjent stwierdzi nasilenie przebiegu stwardnienia rozsianego lub zauważy jakiegokolwiek nowe objawy, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- Należy omówić prowadzone leczenie z partnerem lub opiekunami. Mogą oni dostrzec nowe objawy, których pacjent nie zauważa, takie jak zmiany nastroju lub zachowania, zaniki pamięci, trudności z mówieniem i komunikacją, a których dalsze zbadanie przez lekarza może być konieczne w celu wykluczenia PML.
- Kartę ostrzegawczą pacjenta i niniejszą Ulotkę dla pacjenta należy pokazać każdemu lekarzowi zaangażowanemu w leczenie, nie tylko neurologowi.

Podczas leczenia lekiem TYSABRI mogą wystąpić poważne zakażenia. Do objawów zakażenia należą:

- niewyjaśniona gorączka
- ciężka biegunka
- zadyszka
- dłuższe zawroty głowy
- ból głowy
- sztywność karku
- utrata masy ciała
- apatia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z następujących objawów:

Objawy uczulenia na lek TYSABRI, występujące podczas lub krótko po zakończeniu infuzji:

- 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).

Objawy zaburzenia czynności wątroby:

- zażółcenie skóry lub białkówki oczu
- ciemniejsza niż zazwyczaj barwa moczu.

Lek TYSABRI może wywoływać również inne działania niepożądane.

Działania niepożądane wymieniono poniżej według częstości zgłaszania w badaniach klinicznych:

Częste działania niepożądane, które mogą występować u 1 do 10 na 100 pacjentów:

- Zakażenie dróg moczowych
- Ból gardła i katar
- Dreszcze
- Swędząca wysypka
- Ból głowy
- Zawroty głowy
- Nudności
- Wymioty
- Ból stawów
- Gorączka
- Znużenie

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą występować u 1 do 10 na 1000 pacjentów:

- Ciężka reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) – rzadkie zakażenie mózgu

Rzadkie działania niepożądane, które mogą występować u 1 do 10 na 10 000 pacjentów:

- Nietypowe zakażenia (tzw. zakażenia oportunistyczne)

W przypadku podejrzenia zakażenia, należy jak najszybciej porozmawiać z lekarzem. Kartę ostrzegawczą pacjenta i niniejszą ulotkę dla pacjenta należy pokazać każdemu lekarzowi zaangażowanemu w leczenie, nie tylko neurologowi.

Informacje te znajdują się również w otrzymanej od lekarza Karcie ostrzegawczej pacjenta.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TYSABRI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Fiolka nieotwarta:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku TYSABRI po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku.

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 - 8°C i podać w infuzji w ciągu 8 godzin po rozcieńczeniu.

Nie należy używać leku TYSABRI, jeśli w płynie obecne są cząstki stałe i(lub) w przypadku zmiany zabarwienia płynu w fiolce.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek TYSABRI

Każda fiolka z 15 ml koncentratu zawiera 300 mg natalizumabu (20 mg/ml).

Ponadto lek zawiera:

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny
Sodu fosforan dwuzasadowy, siedmiowodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80 (E433)
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

Elan Pharma International Ltd.
Treasury Building
Lower Grand Canal Street
Dublin 2

Irlandia

Wytwórca

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS
Biogen Idec Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego. Te informacje są podane na końcu ulotki.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Pharma MT Limited
Tel: +356 213 37008/9

Danmark

Biogen Idec Denmark A/S
Tlf: +45 77 41 57 88

Nederland

Biogen Idec International B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Deutschland

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

Norge

Biogen Idec Norway AS
Tlf: +47 23 00 52 50

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 742 0200

Österreich

Biogen Idec Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Polska

Gedeon Richter Polska Sp.z.o.o.
Tel.: +48 22 755 96 48

España

Biogen Idec Iberia SL
Tel: +34 91 310 7110

Portugal

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

France

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

România

MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Biogen Idec (Slovak Republic) s.r.o.
Tel: +421 2 334 340 80

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Sverige

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

Latvija

Gedeon Richter Plc.
Tel: +37 16 784 5338

United Kingdom

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

Lietuva

Gedeon Richter Plc.
Tel. +37 05 268 5392

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

1. Przed rozcieńczeniem i podaniem obejrzyć fiolkę z lekiem TYSABRI pod kątem obecności 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 roztworu leku TYSABRI do infuzji dożylną (iv.) należy używać aseptycznej techniki. Zdjąć zrywaną nakrywkę z fiołki. Wsunąć igłę strzykawki do fiołki przez środkową część gumowego korka i pobrać 15 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
3. Dodać 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do 100 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Delikatnie odwrócić pojemnik z roztworem TYSABRI w celu całkowitego wymieszania zawartości. Nie wstrząsać.
4. Leku TYSABRI nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozcieńczalnikami.
5. Przed podaniem obejrzyć rozcieńczony produkt leczniczy pod kątem obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Nie używać, jeśli wystąpiła zmiana zabarwienia lub obecne są cząstki stałe.
6. Rozcieńczony produkt leczniczy należy użyć tak szybko, jak jest to możliwe, i w ciągu 8 godzin od rozcieńczenia. Jeśli rozcieńczony produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze 2°C - 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/minutę.
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. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady trzeba usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.