

## 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 w warunkach domowych nie jest zalecane. Leczenie będzie podawane przez fachowy personel medyczny, a pacjentów należy monitorować pod kątem wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

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

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

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

### Dawkowanie

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

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

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności natalizumabu (w infuzji 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

Wstrzyknięcie podskórne podawane przez fachowy personel medyczny.

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

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

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

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.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).

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

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

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

## Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

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

Następujące czynniki ryzyka są związane ze zwiększonym ryzykiem PML:

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

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

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

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

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

## Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

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

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz 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 modyfikującymi przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na to leczenie, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ten produkt leczniczy).

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

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

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

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

konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie.

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

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

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

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

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

#### PML i IRIS (zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej)

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

#### Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

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

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

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

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

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

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

### Wskazówki edukacyjne

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

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

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

### Nadwrażliwość

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

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

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

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

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

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

### Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

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

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

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

**Tabela 1: Działanie niepożądane**

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zakażenie dróg moczowych	Zakażenie herpeswirusem	Postępująca wielogniskowa 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				
<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 leкови (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, eozynofiliów, bazofiliów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofiliów, 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 eozynofiliów  $>1500/m^3$ ) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, liczba eozynofiliów powracała do normy.

#### Małopłytkowość

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano niezbyt często małopłytkowość i immunologiczną płamicę 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 śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję  $\alpha 4$  z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.

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

Na podstawie związków PK/wiązania z integryną  $\alpha 4\beta 1$  ustalonych w zaktualizowanym modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym szacuje się, że EC50 natalizumabu wiążącego się z integryną  $\alpha 4\beta 1$  wynosi 2,04 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 Nieśprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) według Kurtzkego. Mediana wieku wynosiła 37 lat, mediana trwania choroby – 5 lat. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy leczenia natalizumabem 300 mg (n = 627) lub placebo (n = 315) podawanych co 4 tygodnie do maksymalnie 30 infuzji. Oceny neurologiczne były wykonywane co 12 tygodni oraz w przypadku podejrzenia nawrotu. Każdego roku wykonywano badania MRI w poszukiwaniu zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) oraz zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych.

Cechy i wyniki badania przedstawiono w tabeli 2.

<b>Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki</b>	
Schemat	Monoterapia; randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepa próbą, kontrolowane placebo, w grupach równoległych przez 120 tygodni
Pacjenci	RRMS (kryteria McDonald'a)
Leczenie	Placebo / Natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie
Punkt końcowy po jednym roku	Częstość nawrotów
Punkt końcowy po dwóch latach	Postęp choroby na skali EDSS



<b>Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki</b>		
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)
<b>WYNIKI</b>		
Częstość nawrotów w stosunku rocznym		
Po jednym roku (główny punkt końcowy)	0,805	0,261
Po dwóch latach	0,733	0,235
Jeden rok	Wskaźnik częstości 0,33 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,41	
Dwa lata	Wskaźnik częstości 0,32 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,40	
Odsetek pacjentów bez nawrotów		
Po jednym roku	53%	76%
Po dwóch latach	41%	67%
Niesprawność		
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby <sup>1</sup> (potwierdzenie po 12 tygodniach; wynik pierwotny)	29%	17%
	Współczynnik ryzyka 0,58, CI <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p<0,001	
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby <sup>1</sup> (potwierdzenie po 24 tygodniach)	23%	11%
	Współczynnik ryzyka 0,46, CI <sub>95%</sub> 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 lata)		
Mediana % zmiany objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
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)

## **Tabela 2. Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki**

<sup>1</sup> 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  $\geq 14$  lat). W obrębie przeprowadzonej analizy u niewielkiej podgrupy pacjentów z dostępnymi danymi sprzed leczenia (158 z 621 pacjentów) wykazano zmniejszenie wskaźnika ARR z 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) przed leczeniem na 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

### Schemat z wydłużonym odstępem między dawkami

We wstępnie zdefiniowanej, retrospektywnej analizie pochodzących ze Stanów Zjednoczonych pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV leczonych produktem Tysabri podawanym dożylnie (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  $\geq 1$  rok przed zmianą dawkowania na schemat EID. W analizie wykazano klinicznie i statystycznie istotne mniejsze ryzyko PML u pacjentów leczonych w schemacie EID (współczynnik ryzyka = 0,06, współczynnik ryzyka = 0,01 do 0,22, 95% CI). Nie ustalono skuteczności podawania tego produktu leczniczego w schemacie dawkowania EID, zatem stosunek korzyści do ryzyka terapii w schemacie EID jest nieznany (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono modelowanie skuteczności u pacjentów, którzy zmienili dawkowanie na schemat z większym odstępem między dawkami po upływie  $\geq 1$  roku stosowania zatwierdzonego schematu dawkowania tego produktu leczniczego podawanego dożylnie i u których w ciągu roku poprzedzającego tę zmianę nie wystąpił nawrót. Dostępne obecnie wyniki farmakokinetyczno-

farmakodynamicznego modelowania statystycznego oraz symulacje wskazują, że ryzyko nawrotu aktywności SM u pacjentów, którzy przeszli na schemat dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami, może być większe, jeśli odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek wynosi  $\geq 7$  tygodni. Nie zakończono żadnych prospektywnych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić te hipotezy.

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

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

Stosowanie leku w postaci przeznaczonej do podawania podskórnego oceniono w prowadzonym przez okres 60 tygodni w grupach równoległych randomizowanym, zaślepionym badaniu II fazy (REFINE) bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kilku schematów dawkowania natalizumabu (300 mg dożylnie co 4 tygodnie, 300 mg podskórnie co 4 tygodnie, 300 mg dożylnie co 12 tygodni, 300 mg podskórnie co 12 tygodni, 150 mg dożylnie co 12 tygodni i 150 mg podskórnie 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 podskórnie co 4 tygodnie była mała (0,02) i porównywalna do tej w grupie przyjmującej 300 mg dożylnie co 4 tygodnie (0,23). Liczba CUA w każdej grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni była znacząco większa od tej w każdej grupie otrzymującej leczenie co 4 tygodnie, co było przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia w każdej grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni. Ze względu na eksploracyjny charakter tego badania, nie dokonano żadnych formalnych porównań pod względem skuteczności.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w postaci przeznaczonej do podawania podskórnego oceniano w populacji pacjentów z SM, którzy wcześniej nie przyjmowali natalizumabu, w randomizowanym, otwartym badaniu I fazy (DELIVER) mającym na celu ustalenie dawki optymalnej. Dwunastu pacjentów z RRMS oraz 14 pacjentów z wtórnym postępującym stwardnieniem rozsianym zostało włączonych do grup otrzymujących leczenie 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 podskórnym wystąpił nawrót wobec 3 pacjentów w grupie otrzymującej natalizumab 300 mg w infuzji dożylniej. Małe wielkości próby oraz zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza uniemożliwiają dokonanie miarodajnych porównań danych dotyczących skuteczności między grupami.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka natalizumabu po podaniu podskórnym była badana w 2 badaniach. Badanie DELIVER było randomizowanym, otwartym badaniem I fazy, mającym na celu ustalenie dawki

optymalnej, oceniającym farmakokinetykę natalizumabu podawanego podskórnie i domięśniowo pacjentom z SM (RRMS lub wtórnym postępującym SM) (n = 76) (opis badania REFINE, patrz punkt 5.1).

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

### Wchłanianie

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

Biodostępność natalizumabu po podaniu podskórnym, oszacowana na podstawie uaktualnionej populacyjnej analizy farmakokinetycznej, wynosiła 84%. Po podskórnym podaniu natalizumabu 300 mg szczytowe wartości (C<sub>max</sub>) uzyskano po około 1 tygodniu (t<sub>max</sub>: 5,8 dni; przedział od 2 do 7,9 dni).

W przypadku pacjentów z RRMS średnia wartość C<sub>max</sub> wynosiła 35,44 µg/ml (przedział od 22,0 do 47,8 µg/ml), co stanowi 33% szczytowych wartości uzyskanych po podaniu dożylnym.

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

### Dystrybucja

Zarówno podanie drogą dożylną, jak i podanie drogą podskórną charakteryzowało się takimi samymi parametrami PK dotyczącymi losów leku w organizmie (CL, V<sub>ss</sub> oraz t<sub>1/2</sub>) 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 integriną  $\alpha 4$  ani na testy toksyczności komórkowej.

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

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

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Opakowanie zawiera dwie PFS w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/346/002

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016

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

05/2022

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