

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TYSABRI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje natalizumabum 20 mg.

Po naředění (viz bod 6.6) obsahuje infuzní roztok přibližně 2,6 mg/ml natalizumabu. Natalizumab je rekombinantní humanizovaná protilátka proti- α 4-integrinu produkovaná linií myších buněk na základě technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 2,3 mmol (neboli 52 mg) sodíku. Po rozředění ve 100 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) léčivý přípravek obsahuje 17,7 mmol (neboli 406 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Bezbarvý, čirý až slabě opalizující roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

TYSABRI je indikován v monoterapii jako onemocnění modifikující léčba u dospělých s vysoce aktivní relabující remitující roztroušenou sklerózou u následujících skupin pacientů:

- Pacienti s vysoce aktivním onemocněním navzdory úplnému a adekvátnímu léčebnému cyklu s alespoň jednou onemocnění modifikující léčbou (*disease modifying therapy*, DMT) (výjimky a informace o vymývacích obdobích (wash-out periodách) jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.1).

nebo

- Pacienti s rychle se vyvíjející těžkou relabující remitující roztroušenou sklerózou, definovanou 2 nebo více relapsy v jednom roce a s 1 nebo více gadoliníem zkontrastněnými ložisky na MRI mozku nebo významným zvýšením počtu T2 ložisek ve srovnání s předchozím nedávno provedeným MRI.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem TYSABRI má zahajovat a nepřetržitě sledovat specializovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění na pracovištích se snadným přístupem k MRI.

Pacienti, kteří jsou léčeni TYSABRI, musí obdržet Kartu pacienta a musí být informováni o rizicích tohoto léčivého přípravku (viz také Příbalová informace). Po 2 letech léčby musí být pacienti znovu informováni o rizicích TYSABRI, především o zvýšeném riziku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a spolu se svými ošetřovateli musí být poučeni o časných příznacích PML.

K dispozici musí být prostředky ke zvládnutí hypersenzitivních reakcí a přístup k MRI.

Někteří pacienti mohli být vystaveni působení imunosupresivních léčivých přípravků (např. mitoxantron, cyklofosamid, azathioprin). Tyto léčivé přípravky mohou způsobit prodlouženou imunosupresi i poté, co bylo podávání zastaveno. Proto musí lékař před zahájením léčby TYSABRI potvrdit, že tito pacienti nemají narušenou imunitu (viz také bod 4.4).

Dávkování

Přípravek TYSABRI 300 mg se podává intravenózní infuzí jednou za 4 týdny.

U pacientů, kteří za 6 měsíců nevykazují žádný terapeutický prospěch, je třeba pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti natalizumabu po 2 letech léčby byly získány na základě kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií. Po 2 letech je o pokračování v léčbě možné uvažovat pouze po přehodnocení potenciálního prospěchu a rizika. Pacienti musí být znovu informováni o rizikových faktorech PML, jako je trvání léčby, užívání imunosupresivních léčiv před užíváním TYSABRI a přítomnost protilátek proti JC viru (virus Johna Cunninghama) (viz bod 4.4).

Opětné podávání

Účinnost opětného podávání nebyla stanovena, bezpečnost viz bod 4.4.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Podávání TYSABRI pacientům starším 65 let se vzhledem k chybějícím údajům u této populace nedoporučuje.

Porucha funkce jater a ledvin

Studie vlivu poruch funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny.

Mechanismus eliminace a výsledky populační farmakokinetiky naznačují, že u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin by úprava dávky nebyla nezbytná.

Pediatriká populace

TYSABRI je u dětí a dospívajících mladších 18 let kontraindikován (viz bod 4.3).

Způsob podání

Přípravek TYSABRI je určen k intravenóznímu podání.

Návod k naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Po naředění (viz bod 6.6) je infuze podávána přibližně jednu hodinu, přičemž je u pacientů během infuze a 1 hodinu po dokončení infuze nutno sledovat výskyt příznaků hypersenzitivních reakcí.

TYSABRI se nesmí podávat injekčně jako bolus.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na natalizumab nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí včetně pacientů s narušenou imunitou (včetně pacientů podstupujících imunosupresivní terapie nebo těch, u nichž došlo k narušení imunity předchozími terapiemi viz rovněž body 4.4 a 4.8).

Kombinace s jinými DMT.

Známá aktivní maligní onemocnění s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem kůže.

Děti a dospívající ve věku do 18 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Použití TYSABRI bývá spojováno se zvýšeným rizikem PML, oportunní infekcí vyvolanou JC virem, která může být fatální nebo může vést k těžké invaliditě. Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku PML musí specializovaný lékař spolu s pacientem individuálně posoudit výhody a rizika léčby TYSABRI. Pacienti musí být po celou dobu léčby sledováni v pravidelných intervalech a mají být spolu se svými ošetřovateli poučeni o časných projevech a příznacích PML. JC virus rovněž způsobuje neuronopatii granulárních buněk (GCN), která byla hlášena u pacientů léčených přípravkem TYSABRI. Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML (tj. cerebelární syndrom).

Se zvýšeným rizikem PML se pojí všechny následující nezávislé rizikové faktory.

- Přítomnost protilátek proti viru JC.
- Trvání léčby, zvláště trvá-li déle než 2 roky. Po 2 letech léčby mají být všichni pacienti znovu informováni o riziku PML souvisejícím s léčivým přípravkem TYSABRI.
- Užívání imunosupresivních léčiv před užíváním TYSABRI.

Pacienti s pozitivními protilátkami proti viru JC jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku PML ve srovnání s pacienty s negativním nálezem protilátek proti viru JC. U pacientů, kteří mají všechny tři rizikové faktory pro vznik PML (tj. jsou pozitivní na protilátky proti viru JC a byli léčeni přípravkem TYSABRI déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni imunosupresivy), je riziko vzniku PML významně vyšší.

U pacientů léčených přípravkem TYSABRI, kteří byli pozitivně testováni na protilátky proti JC viru a kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresivy, souvisí úroveň protilátkové odpovědi (index) proti viru JC s úrovní rizika vzniku PML.

U pacientů, kteří se považují za vysoce rizikové, má léčba přípravkem TYSABRI pokračovat pouze v případě, že její přínosy převažují nad riziky. Odhad rizika vzniku PML v různých podskupinách pacientů je uveden v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

Testování protilátek proti viru JC

Testování protilátek proti viru JC poskytuje podpůrné informace pro stratifikaci rizika léčby TYSABRI. Serologické testování protilátek proti viru JC se doporučuje před zahájením léčby

přípravkem TYSABRI nebo u pacientů léčených tímto přípravkem, u kterých je stav protilátek neznámý. Pacienti s negativním nálezem protilátek proti viru JC mohou být přesto vystaveni riziku vzniku PML například z důvodu nové infekce JCV, fluktuace hladin protilátek či falešně negativního výsledku testu. Doporučuje se opakované testování pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC každých 6 měsíců. U pacientů s nízkou hodnotou indexu, kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresivy, se doporučuje opakované vyšetření každých 6 měsíců po dosažení 2 let léčby.

Test na protilátky proti viru JC (ELISA) se nemůže používat k diagnostice PML. Použití plazmaferézy (PLEX) nebo intravenózního imunoglobulinu (IVIG) může ovlivnit výsledek interpretace testu na protilátky proti viru JC v séru. Pacienti nemají být testováni na protilátky proti viru JC do dvou týdnů po PLEX, protože protilátky byly ze séra odstraněny, ani do 6 měsíců po podání IVIG (tj. 6 měsíců = 5x poločas imunoglobulinů).

Další informace o testování protilátek proti viru JC jsou uvedeny v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

Screening PML pomocí MRI

Před zahájením léčby přípravkem TYSABRI musí být k dispozici jako reference současné MRI (obvykle ne starší jak 3 měsíce) a toto vyšetření se musí opakovaně provádět alespoň jednou za rok. U pacientů se zvýšeným rizikem PML je třeba zvážit častější MRI vyšetření za použití zkráceného protokolu (např. každé 3 až 6 měsíců). To zahrnuje:

- pacienti, kteří mají všechny 3 rizikové faktory vzniku PML (tj. mají pozitivní nález protilátek proti viru JC a byli léčeni přípravkem TYSABRI déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni imunosupresivy),

nebo

- pacienti, kteří nebyli v minulosti léčeni imunosupresivy, ale mají vysoký index protilátek proti viru JC a jsou léčeni přípravkem TYSABRI déle než 2 roky.

Ze současných poznatků vyplývá, že riziko vzniku PML u pacientů léčených přípravkem TYSABRI po dobu delší než 2 roky při hodnotě indexu menší nebo rovné 0,9 ($\leq 0,9$) je nízké a značně se zvyšuje při hodnotách indexu vyšších než 1,5 (další informace jsou uvedeny v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě).

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku TYSABRI při převedení pacientů z DMT s imunosupresivním účinkem. Není známo, zda u pacientů převedených z těchto terapií na přípravek TYSABRI existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tyto pacienti častěji sledováni (tj. podobně jako pacienti převedení z imunosupresiv na přípravek TYSABRI).

PML je nutno zvážit jako diferenciální diagnóza u každého pacienta s RS léčeného přípravkem TYSABRI, který vykazuje neurologické příznaky a/nebo má nové léze na mozku zjištěné pomocí MRI. Byly hlášeny případy asymptomatické PML na základě MRI a pozitivního nálezu JCV DNA v mozkomíšním moku.

Další informace pro lékaře týkající se zvládnání rizika vzniku PML u pacientů léčených přípravkem TYSABRI jsou uvedeny v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

Při podezření na PML nebo JCV GCN se musí další podávání přípravku přerušit, dokud nebude PML vyloučena.

Lékař by měl pacienta vyšetřit a určit, zda jde o příznaky svědčící pro neurologickou dysfunkci, a pokud ano, zda jsou tyto příznaky typické pro RS nebo případně naznačují PML nebo JCV GCN. Existují-li jakékoliv pochybnosti, je nutno zvážit další vyšetření, včetně zobrazení MRI, přednostně s kontrastní látkou (pro porovnání se vstupním MRI před zahájením léčby), vyšetření mozkomíšního

moku (CSF) na přítomnost DNA JC viru a opakovaná neurologická vyšetření, jak je popsáno v Informacích pro lékaře a pokynech k léčbě (viz Poučení pro vzdělávání). Jakmile lékař vyloučí PML a/nebo JCV GCN (v případě nutnosti zopakováním klinických, zobrazovacích a/nebo laboratorních vyšetření, pokud klinické podezření přetrvává), lze podávání přípravku TYSABRI obnovit.

Lékař musí především sledovat příznaky svědčící pro PML nebo JCV GCN, kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, psychické příznaky nebo cerebelární syndrom). Pacientům by se rovněž mělo doporučit, aby o své léčbě informovali svého partnera nebo ošetřovatele, kteří si mohou všimnout příznaků, jež si pacient neuvědomuje.

PML byla hlášena po ukončení léčby přípravkem TYSABRI u pacientů, u nichž nebyly zjištěny nálezy, které by na onemocnění PML v době ukončení léčby upozorňovaly. Pacienti a lékaři mají po ukončení léčby přípravkem TYSABRI pokračovat ve stejném protokolu monitorování a nadále pozorně sledovat výskyt jakýchkoliv nových projevů a příznaků, které mohou naznačovat PML, ještě přibližně po dobu dalších 6 měsíců.

Jestliže se u pacienta vyvine PML, podávání TYSABRI musí být trvale ukončeno.

Po rekonstituci imunitního systému bylo u pacientů s narušenou imunitou s PML pozorováno zlepšení stavu.

PML a IRIS (imunorestituční zánětlivý syndrom)

IRIS se vyskytuje téměř u všech pacientů s PML léčených přípravkem TYSABRI po vysazení tohoto léčivého přípravku nebo jeho eliminaci z oběhu, např. plazmaferézou (viz bod 5.2). IRIS je považován za důsledek obnovy funkce imunitního systému u pacientů s PML, což může vést k závažným neurologickým komplikacím a může končit úmrtím. V průběhu zotavování z PML je třeba sledovat rozvoj IRIS, k němuž u pacientů s PML léčených TYSABRI docházelo během několika dnů až týdnů po výměně plasmy, a aplikovat vhodnou léčbu souvisejícího zánětu (viz další informace v Informacích pro lékaře a pokynech k léčbě).

Infekce včetně oportunních infekcí

Při používání TYSABRI byly hlášeny jiné oportunní infekce, zvláště u pacientů s Crohnovou nemocí, u nichž došlo k narušení imunity nebo u nichž existovala významná komorbidita. Zvýšené riziko jiných oportunních infekcí při používání tohoto léčivého přípravku u pacientů bez těchto komorbidit nelze v současnosti vyloučit. Oportunní infekce byly rovněž zjištěny u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených TYSABRI v monoterapii (viz bod 4.8).

TYSABRI zvyšuje riziko rozvoje encefalitidy a meningitidy způsobené virem herpes simplex a varicella zoster. Po uvedení přípravku TYSABRI na trh byly u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených tímto přípravkem zaznamenány závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy těchto infekcí (viz bod 4.8). V případě, že se u pacienta vyskytne herpetická encefalitida či meningitida, je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit a zahájit vhodnou léčbu herpetické encefalitidy či meningitidy.

Akutní retinální nekróza (*acute retinal necrosis*, ARN) je vzácná, fulminantní virová infekce sítnice způsobená zástupci ze skupiny herpesvirů (např. virem *varicella zoster*). ARN byla pozorována u pacientů, kterým byl podáván přípravek TYSABRI, a může vést ke ztrátě zraku. Pacienti s očními příznaky, jako jsou např. snížená ostrost vidění, zarudnutí a bolestivost oka, mají být odesláni na vyšetření sítnice z důvodu ARN. Jestliže je klinicky diagnostikována ARN, je u těchto pacientů nutné zvážit ukončení léčby přípravkem TYSABRI.

Lékaři předepisující tento léčivý přípravek by měli vzít na vědomí možnost, že se během léčby TYSABRI mohou objevit jiné oportunní infekce a měli by je zahrnout do diferenciální diagnózy infekcí, k nimž dochází u pacientů léčených TYSABRI. Při podezření na oportunní infekci je třeba

podávání TYSABRI pozastavit do doby, dokud na základě dalších vyšetření nebude možné takovou infekci vyloučit.

Jestliže se u pacienta užívajícího TYSABRI vyvine oportunní infekce, musí být podávání tohoto léčivého přípravku trvale ukončeno.

Odborné poradenství

Všichni lékaři, kteří zamýšlejí léčivý přípravek TYSABRI předepisovat, se musí obeznámit s Informacemi pro lékaře a pokyny k léčbě.

Lékaři musí s pacientem prodiskutovat výhody a rizika léčby TYSABRI a předat mu/jí Kartu pacienta. Pacienti musí být poučeni, že v případě, že se u nich vyskytne jakákoli infekce, musí svého lékaře informovat, že jsou léčeni TYSABRI.

Lékaři by pacienty měli informovat o tom, že zejména v průběhu počátečních měsíců léčby je důležité podávání nepřerušovat (viz Hypersenzitivita).

Hypersenzitivita

S TYSABRI byly spojovány hypersenzitivní reakce včetně závažných systémových reakcí (viz bod 4.8). K těmto reakcím obvykle došlo během infuze nebo až do 1 hodiny po dokončení infuze. Riziko hypersenzitivity bylo nejvyšší u počátečních infuzí a při opětovné expozici TYSABRI následující po počáteční krátké expozici (jedna nebo dvě infuze) a dlouhodobém období (tři měsíce nebo déle) bez léčby. Riziko hypersenzitivních reakcí by však mělo být vzato v úvahu při každé podávané infuzi.

Pacienty je třeba sledovat během infuze a až 1 hodinu od ukončení infuze (viz bod 4.8). Je třeba, aby byly k dispozici prostředky pro zvládnutí hypersenzitivních reakcí.

Při prvních příznacích hypersenzitivity přerušete podávání TYSABRI a zahajte příslušnou terapii.

Pacienti, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, musí být trvale vyřazeni z léčby TYSABRI.

Souběžná léčba imunosupresiv

Bezpečnost a účinnost TYSABRI v kombinaci s jinými imunosupresivními a antineoplastickými terapiemi nebyla plně posouzena. Souběžné používání těchto léčivých přípravků s TYSABRI je kontraindikováno, protože může zvýšit riziko infekcí, včetně infekcí oportunních (viz bod 4.3).

V klinických studiích s RS fáze 3 nebyla souběžná léčba relapsů krátkodobým podáváním kortikosteroidů spojena se zvýšeným výskytem infekce. Krátkodobé podávání kortikosteroidů lze, v kombinaci s přípravkem TYSABRI, použít.

Předchozí léčba imunosupresivními nebo imunomodulačními terapiemi

U pacientů s léčbou imunosupresivními léčivými přípravky v anamnéze existuje zvýšené riziko vzniku PML.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku TYSABRI při převedení pacientů z DMT s imunosupresivním účinkem. Není známo, zda u pacientů převedených z těchto terapií na přípravek TYSABRI existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tyto pacienti častěji sledováni (tj. podobně jako pacienti převedení z imunosupresiv na přípravek TYSABRI, viz část Screening PML pomocí MRI).

U pacientů, kteří dříve užívali imunosupresiva, je třeba postupovat opatrně a poskytnout dostatek času na obnovení imunitních funkcí. Lékaři musí vyhodnotit každý jednotlivý případ a rozhodnout, zda před zahájením léčby TYSABRI existuje nějaký důkaz o narušení imunity (viz bod 4.3).

Při převádění pacientů z jiné DMT na přípravek TYSABRI je nutné zohlednit poločas a způsob účinku této další terapie, aby se předešlo aditivnímu imunitnímu účinku a zároveň se minimalizovalo riziko reaktivace onemocnění. Před zahájením léčby přípravkem TYSABRI se doporučuje vyšetřit úplný krevní obraz (včetně lymfocytů), aby bylo jisté, že imunitní účinky předchozí terapie (např. cytopenie) odezněly.

Jestliže pacienti nejeví žádné známky významných abnormalit souvisejících s léčbou, např. neutropenií a lymfopenií, mohou přejít z interferonu beta nebo glatiramer-acetátu přímo na přípravek TYSABRI.

Při přechodu z dimethyl-fumarátu má být wash-out perioda (vymývací období) dostatečně dlouhá, aby se, před zahájením léčby přípravkem TYSABRI, obnovil počet lymfocytů.

Po ukončení léčby fingolimodem se počet lymfocytů postupně vrací k normálním hodnotám do 1 až 2 měsíců po ukončení léčby. Před zahájením léčby přípravkem TYSABRI má být wash-out perioda (vymývací období) dostatečně dlouhá, aby se obnovil před zahájením léčby přípravkem TYSABRI počet lymfocytů.

Teriflunomid se z plazmy eliminuje pomalu. Bez procedury urychlující eliminaci může vylučování teriflunomidu z plazmy trvat několik měsíců až 2 roky. Doporučuje se procedura urychlující eliminaci tak, jak je definovaná v souhrnu údajů o přípravku teriflunomidu, anebo, alternativně, wash-out perioda (vymývací období) nemá být kratší než 3,5 měsíce. Při přechodu pacientů z teriflunomidu na přípravek TYSABRI je nutná opatrnost s ohledem na možné souběžné imunitní účinky.

Alemtuzumab má výrazně prodloužené imunosupresivní účinky. Jelikož skutečná doba trvání těchto účinků není známa, zahájení léčby přípravkem TYSABRI po alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud u konkrétního pacienta přínosy zcela jasně nepřeváží nad riziky.

Imunogenicita

Zhoršení choroby nebo příhody spojené s infuzí mohou signalizovat vývoj antinatalizumabových protilátek. V těchto případech je třeba přítomnost protilátek vyšetřit, a zůstávají-li pozitivní při potvrzujícím testu po minimálně 6 týdnech, je léčbu nutné zastavit, neboť perzistentní protilátky se pojí s podstatným snížením účinnosti TYSABRI a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří po počáteční krátké expozici TYSABRI měli dlouhé období bez léčby, existuje po opětovném podání přípravku větší riziko tvorby protilátek proti natalizumabu a hypersenzitivních reakcí. Proto je u těchto pacientů třeba zjistit přítomnost protilátek a jsou-li tyto pozitivní i při potvrzujícím testu po minimálně 6 týdnech, nelze u těchto pacientů pokračovat v léčbě přípravkem TYSABRI.

Jaterní příhody

V období po uvedení přípravku na trh byly spontánně hlášeny závažné nežádoucí účinky poškození jater. Toto poškození jater může vzniknout kdykoli během léčby, dokonce i po užití první dávky. V několika případech došlo k opětovnému výskytu těchto reakcí poté, co byl přípravek TYSABRI znovu nasazen. U některých pacientů, kteří mají v předchozí zdravotní anamnéze abnormální výsledky jaterních testů, došlo při užívání přípravku TYSABRI k opětovnému zhoršení výsledků jaterních testů. Pacienti by měli být podle potřeby monitorováni, zda u nich nedošlo k jaterní dysfunkci, a poučeni o tom, aby v případě výskytu příznaků jaterní poruchy, jako je žloutenka či zvracení, kontaktovali svého lékaře. V případě závažné poruchy funkce jater by měl být přípravek TYSABRI vysazen.

Ukončení léčby TYSABRI

Jestliže je rozhodnuto o ukončení léčby natalizumabem, musí lékař vzít na vědomí, že natalizumab zůstává v krvi a má farmakodynamické účinky (např. zvýšený počet lymfocytů) přibližně po dobu 12

týdnů od poslední dávky. Zahájení další léčby během tohoto období povede k souběžné expozici natalizumabu. U léčivých přípravků, jako jsou například interferon a glatiramer-acetát, nebyla souběžná expozice této doby trvání v klinických studiích spojována s bezpečnostními riziky. U pacientů s RS nejsou k dispozici žádné údaje ohledně souběžné expozice imunosupresivním léčivům. Podávání těchto léčivých přípravků brzy po vysazení natalizumabu může vést k aditivnímu imunosupresivnímu účinku. Jednotlivé případy je třeba pečlivě zvažovat a může být vhodná wash-out perioda (vymývací období) natalizumabu. Krátkodobé užívání steroidů k léčbě relapsů nebylo v klinických studiích spojováno se zvýšenými infekcemi.

Obsah sodíku v TYSABRI

TYSABRI obsahuje 2,3 mmol (neboli 52 mg) sodíku v 1 injekční lahvičce léčivého přípravku. Po rozředění ve 100 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) léčivý přípravek obsahuje 17,7 mmol (neboli 406 mg) sodíku. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek TYSABRI je kontraindikován v kombinaci s interferony beta nebo glatiramer-acetátem (viz bod 4.3).

Imunizace

V randomizované otevřené studii se 60 pacienty s relabující RS se neprojevil žádný významný rozdíl v humorální imunitní odpovědi na paměťový (recall) antigen (tetanický toxoid) a jen o něco pomalejší a redukováná humorální imunitní odpověď na neoantigen (keyhole limpet hemocyanin) byla pozorována u pacientů, kteří byli přípravkem TYSABRI léčeni po dobu 6 měsíců, v porovnání s neléčenou kontrolní skupinou. Živé vakcíny nebyly hodnoceny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Údaje z klinických studií, prospektivního těhotenského registru, postmarketingového sledování a dostupné literatury nenaznačují vliv expozice přípravku TYSABRI na výsledky těhotenství.

Do dokončeného prospektivního registru těhotných žen, kterým byl podáván přípravek TYSABRI, bylo zařazeno 355 těhotenství s dostupnými výsledky. Zaznamenáno bylo 316 porodů živých novorozenců, přičemž u 29 z nich byly hlášeny vrozené vady. U šestnácti z těchto 29 případů byly vady klasifikovány jako závažné. Výskyt vad v tomto registru odpovídá výskytu vad v dalších těhotenských registrech pacientek s roztroušenou sklerózou. V souvislosti s přípravkem TYSABRI nebyl zaznamenán žádný specifický vzorec vrozených vad.

Případy publikované v literatuře informovaly o přechodné lehké až středně těžké trombocytopenii a anemii pozorované u novorozenců narozených ženám, kterým byl v průběhu třetího trimestru těhotenství podáván přípravek TYSABRI. Proto se doporučuje, aby byl u novorozenců žen, kterým byl v průběhu třetího trimestru těhotenství podáván tento léčivý přípravek, sledován možný výskyt hematologických abnormalit.

Jestliže žena otěhotní v době, kdy přípravek TYSABRI používá, je třeba zvážit ukončení podávání tohoto léčivého přípravku. Při hodnocení prospěchu a rizika použití přípravku TYSABRI v průběhu těhotenství je třeba brát v úvahu klinický stav pacientky a možný návrat aktivity onemocnění po přerušení léčby tímto léčivým přípravkem.

Kojení

Natalizumabum se vylučuje do lidského mateřského mléka. Účinek natalizumabu na novorozence/kojence není znám. Kojení má být během léčby TYSABRI přerušeno.

Fertilita

V jedné studii v dávkách výrazně přesahujících dávky u lidí bylo pozorováno snížení fertility samic morčat; natalizumab neovlivňoval fertilitu samců. Nepovažuje se za pravděpodobné, že by podávání natalizumabu v maximální doporučené dávce ovlivnilo fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

S přípravkem TYSABRI nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně vzhledem k tomu, že závratě jsou často zaznamenávaným nežádoucím účinkem, je třeba pacienty, u kterých se tento nežádoucí účinek vyskytne, poučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud závrať neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných studiích s 1 617 pacienty s RS léčenými natalizumabem po dobu 2 let (placebo: 1 135) se nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby vyskytly u 5,8 % pacientů léčených natalizumabem (placebo: 4,8 %). Během více než dvouleté doby trvání studií udávalo 43,5 % pacientů léčených natalizumabem nežádoucí účinky na léčivo (placebo: 39,6 %).

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky identifikovanými v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s roztroušenou sklerózou, kterým byl podáván natalizumab v doporučené dávce, byly závratě, nauzea, kopřivka a ztuhlost v souvislosti s infuzemi.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže jsou uvedeny nežádoucí reakce hlášené v souvislosti s natalizumabem s incidencí o 0,5 % vyšší než u placeba.

Nežádoucí účinky jsou uváděny jako preferované termíny MedDRA podle třídy primárních orgánových systémů podle databáze MedDRA. Frekvence výskytu byla definována následovně:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce močového traktu	Časté
	Nasofaryngitida	Časté
Poruchy imunitního systému	Kopřivka	Časté
	Hypersenzitivita	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závratě	Časté
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Časté
	Nauzea	Časté
Poruchy svalové a kosterní	Artralgie	Časté

soustavy a pojivové tkáně		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Ztuhlost	Časté
	Pyrexie	Časté
	Únava	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infuzní reakce

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích s pacienty trpícími RS byla příhoda spojená s infuzí definována jako nežádoucí příhoda, která se vyskytla v průběhu infuze nebo během 1 hodiny od ukončení infuze. K takové příhodě došlo u 23,1 % RS pacientů léčených natalizumabem (placebo: 18,7 %). K příhodám, které byly častěji hlášeny u natalizumabu než u placeba, patřily závratě, nauzea, kopřivka a ztuhlost.

Hypersenzitivní reakce

Ve dvouletých kontrolovaných studiích s pacienty trpícími RS se hypersenzitivní reakce vyskytovaly až u 4 % pacientů. Anafylaktické/anafylaktoidní reakce se vyskytly u méně než 1 % pacientů užívajících TYSABRI. K hypersenzitivním reakcím obvykle došlo během infuze nebo do 1 hodiny po dokončení infuze (viz bod 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které se vyskytly s jedním nebo několika následujícími souvisejícími příznaky: hypotenze, hypertenze, bolesti hrudníku, hrudní dyskomfort, dyspnoe a angioedém, spolu s dalšími obvyklejšími příznaky, jako je vyrážka a kopřivka.

Imunogenicitá

U 10 % pacientů byly ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích s pacienty trpícími RS detekovány antinatalizumabové protilátky. Perzistentní antinatalizumabové protilátky (jeden pozitivní test reprodukovatelný při opakovaném testování za nejméně 6 týdnů) se vyvinuly přibližně u 6 % pacientů. U dalších 4 % pacientů byly protilátky detekovány pouze jednou. Perzistentní protilátky byly spojovány s podstatným poklesem účinnosti TYSABRI a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí. Dalšími reakcemi souvisejícími s infuzí a spojovanými s perzistentními protilátkami byly ztuhnutí, nauzea, zvracení a návaly horka/zrudnutí (viz bod 4.4).

Jestliže po přibližně 6 měsících léčby existuje podezření na perzistentní protilátky, buď vzhledem k snížené účinnosti, nebo k výskytu příhod souvisejících s infuzí, protilátky je možno zjistit a následně potvrdit testem provedeným 6 týdnů po prvním pozitivním testu. Léčba pacientů, u nichž se vyvinou perzistentní protilátky, by měla být ukončena, protože u pacientů s perzistentními protilátkami může dojít ke snížení účinnosti nebo zvýšení incidence hypersenzitivních reakcí nebo reakcí spojených s infuzí.

Infekce včetně PML a oportunní infekce

Ve dvouletých kontrolovaných studiích s pacienty trpícími RS se infekce vyskytovaly s frekvencí přibližně 1,5 na pacienta a rok, jak u pacientů léčených natalizumabem, tak u pacientů léčených placebem. Povaha infekcí byla obecně podobná u pacientů léčených natalizumabem a placebem. V klinických studiích RS byl hlášen případ průjmu vyvolaného prvoky *cryptosporidium*. V jiných klinických studiích byly hlášeny další oportunní infekce, přičemž některé z nich byly fatální. Léčba natalizumabem nebyla u většiny pacientů během infekce přerušena a při podání vhodné léčby došlo k zotavení.

Herpetické infekce (virus Varicella-Zoster, virus Herpes simplex) se v klinických studiích vyskytly o něco častěji u pacientů léčených natalizumabem než u pacientů léčených placebem. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem TYSABRI hlášeny

závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy encefalitidy a meningitidy vyvolané viry herpes simplex či varicella zoster. Doba trvání léčby přípravkem TYSABRI před vypuknutím infekce se pohybovala v rozmezí několika měsíců až několika let (viz bod 4.4).

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem TYSABRI pozorovány vzácné případy ARN. Některé případy se vyskytly u pacientů s herpetickou infekcí centrálního nervového systému (CNS) (např. s herpetickou meningitidou a encefalitidou). Závažné případy ARN, s postižením jednoho oka nebo obou očí, vedly u některých pacientů ke ztrátě zraku. Léčba hlášená v těchto případech zahrnovala antivirovou terapii a v některých případech chirurgický zákrok (viz bod 4.4).

V klinických studiích, postmarketingových observačních studiích a postmarketingové pasivní surveillanci byly hlášeny případy PML. PML obvykle vede k těžkému postižení nebo smrti (viz bod 4.4). Po uvedení přípravku TYSABRI na trh byly u pacientů rovněž hlášeny případy JCV GCN. Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML.

Jaterní příhody

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny spontánní případy závažných poruch funkce jater, zvýšená hladina jaterních enzymů a hyperbilirubinémie (viz bod 4.4).

Anemie a hemolytická anemie

V postmarketingových observačních studiích byly u pacientů léčených přípravkem TYSABRI hlášeny vzácné, závažné případy anemie a hemolytické anemie.

Maligní nádorová onemocnění

Během více než dvouleté doby léčby nebyly mezi pacienty léčenými natalizumabem a pacienty léčenými placebem pozorovány žádné rozdíly ve frekvenci výskytu nebo povaze maligních nádorových onemocnění. Avšak vliv natalizumabu na maligní nádorová onemocnění bude možné vyloučit až na základě dlouhodobějších sledování. Viz bod 4.3.

Účinky na laboratorní testy

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích u pacientů s RS léčba TYSABRI byla spojována se zvýšením počtu lymfocytů, monocytů, eosinofilů, bazofilů a jaderných červených krvinek (erytroblastů) v krevním oběhu. Zvýšené koncentrace neutrofilů nebyly pozorovány. Zvýšení lymfocytů, monocytů, eosinofilů a bazofilů vůči výchozímu stavu se pohybovalo v rozmezí 35 % až 140 % pro jednotlivé typy krvinek, ale průměrný počet krvinek zůstal v normálních rozmezích. Během léčby TYSABRI byla pozorována malá snížení hladiny hemoglobinu (průměrný pokles 0,6 g/dl), hematokritu (průměrný pokles 2 %) a počtu červených krvinek (průměrný pokles $0,1 \times 10^6/l$). Všechny změny hematologických proměnných se vrátily na hodnoty před léčbou obvykle během 16 týdnů od poslední dávky léčivého přípravku a změny nebyly spojovány s klinickými příznaky. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž hlášena eosinofilie (počet eosinofilů $>1500/mm^3$) bez klinických příznaků. V takových případech, kde byla léčba TYSABRI přerušena, se zvýšené hladiny eosinofilů upravily.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní imunosupresivní látky, ATC kód: L04AA23.

Farmakodynamické účinky

Natalizumab je selektivní inhibitor adhezní molekuly a váže se na $\alpha 4$ -podjednotku humánních integrinů, která má vysokou expresi na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů. Specificky se natalizumab váže na $\alpha 4\beta 1$ integrin blokující interakci s jeho analogickým receptorem, vaskulární buněčnou adhezní molekulou - 1 (VCAM-1), a ligandy osteopontinu a alternativně spojenou doménou fibronektinu, spojovacího segmentu - 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakci $\alpha 4\beta 7$ integrinu s mukosální adresinovou buněčnou adhezní molekulou - 1 (MadCAM-1). Narušení těchto molekulárních interakcí brání transmigraci mononukleárních leukocytů endotelem do zanícené parenchymální tkáně. Další mechanismus působení natalizumabu může spočívat v potlačení probíhajících zánětlivých reakcí v nemocných tkáních inhibicí interakce leukocytů s expresí $\alpha 4$ s jejich ligandy v extracelulární matrici a na parenchymálních buňkách. Natalizumab sám o sobě může způsobovat potlačení zánětlivé aktivity přítomné v místě onemocnění a potlačovat další doplňování imunitních buněk do zanícených tkání.

U RS se má za to, že léze vznikají, když aktivované T lymfocyty překročí hematoencefalickou bariéru (blood-brain barrier = BBB). Migrace leukocytů přes BBB vyvolává interakci mezi adhezními molekulami na zanícených buňkách a endotelových buňkách cévní stěny. Interakce mezi $\alpha 4\beta 1$ a jeho cíli je důležitou složkou patologického zánětu v mozku a narušení těchto interakcí vede ke snížení zánětu. Za normálních podmínek nevykazuje VCAM-1 expresi v parenchymu mozku. V přítomnosti prozánětlivých cytokinů je však VCAM-1 přesměrován na endotelové buňky a možná na gliální buňky v blízkosti míst zánětu. V rámci zánětu centrálního nervového systému (CNS) při RS je to interakce $\alpha 4\beta 1$ s VCAM-1, CS-1 a osteopontinem, která zprostředkovává pevnou adhezi a transmigraci leukocytů do mozku parenchymu a může prodlužovat zánětlivou kaskádu v tkáni CNS. Blokáda molekulárních interakcí $\alpha 4\beta 1$ s jeho cíli snižuje zánětlivou aktivitu přítomnou v mozku při RS a inhibuje další migraci imunitních buněk do zanícené tkáně, čímž snižuje tvorbu nebo zvětšování lézí RS.

Klinická účinnost

Účinnost v monoterapii se vyhodnocovala v jediné randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrované studii trvající dva roky (studie AFFIRM) u pacientů s relabující remitující RS, kteří měli před zařazením do studie nejméně 1 klinický relaps za rok a skóre 0 až 5 na Kurtzkeho škále Expanded Disability Status Scale [Rozšířená škála míry postižení] (EDSS). Medián věku byl 37 let a medián trvání onemocnění 5 let. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro užívání TYSABRI 300 mg (n = 627) nebo placebo (n = 315) každé 4 týdny až do počtu 30 infuzí. Neurologická vyšetření se prováděla každých 12 týdnů a v případě podezření na relaps. Každoročně byla prováděna MRI vyšetření T1-vážených lézí zvýrazněných gadoliniem (Gd) a T2-hyperintenzivních lézí.

Hlavní charakteristiky a výsledky jsou uvedeny v tabulce níže.

Studie AFFIRM: Hlavní charakteristiky a výsledky		
Forma	Monoterapie; randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná paralelní studie trvající 120 týdnů	
Subjekty	RRMS (McDonaldova kritéria)	
Léčba	Placebo / natalizumab 300 mg intravenózně každé 4 týdny	
Endpoint po roce	Frekvence relapsů	
Endpoint po dvou letech	Progrese na EDSS	
Sekundární endpointy	Proměnné odvozené z frekvence relapsů / proměnné odvozené z MRI	
Subjekty	Placebo	Natalizumab
Randomizováno	315	627
Na konci 1 roku	296	609
Na konci 2 let	285	589
Věk v letech, medián (rozpětí)	37 (19-50)	36 (18-50)
Anamnéza RS v letech, medián (rozpětí)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Doba od diagnózy v letech, medián (rozpětí)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapsy v předchozích 12 měsících, medián (rozpětí)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Výchozí hodnota, medián EDSS (rozpětí)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
VÝSLEDKY		
Roční frekvence relapsů		
Po jednom roce (primární endpoint)	0,805	0,261
Po dvou letech	0,733	0,235
Jeden rok	Poměr frekvencí 0,33 CI _{95 %} 0,26 ; 0,41	
Dva roky	Poměr frekvencí 0,32 CI _{95 %} 0,26 ; 0,40	
Bez relapsů		
Po jednom roce	53 %	76 %
Po dvou letech	41 %	67 %
Postižení		
Podíl pacientů s progresí ¹ (12-týdenní průkaznost, primární endpoint)	29 %	17 %
	Poměr rizik 0,58, CI _{95 %} 0,43; 0,73, p<0,001	
Podíl pacientů s progresí ¹ (24-týdenní průkaznost)	23 %	11 %
	Poměr rizik 0,46, CI _{95 %} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 roky)		
Medián změny v objemu T2 hyperintenzivní léze (v %)	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
Průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2 hyperintenzivních lézí	11,0	1,9 (p < 0,001)
Průměrný počet T1 hypointenzivních lézí	4,6	1,1 (p < 0,001)
Průměrný počet lézí zkontrastněných Gd	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ Progrese postižení byla definována jako min. zvýšení o 1,0 bodu na EDSS oproti základní hodnotě EDSS ≥ 1,0 setrvávající po dobu 12 nebo 24 týdnů nebo min. zvýšení o 1,5 bodu na EDSS oproti základní hodnotě EDSS = 0 setrvávající po dobu 12 nebo 24 týdnů.		

V dílčí skupině pacientů indikovaných pro léčbu rychle se vyvíjející relabující remitující RS (pacientů se 2 nebo více relapsy a 1 nebo více lézemi Gd+) byla roční frekvence relapsů 0,282 u skupiny léčené TYSABRI (n = 148) a 1,455 u skupiny s placebem (n = 61) (p < 0,001). Poměr rizik pro progresi postižení byl 0,36 (95 % CI: 0,17, 0,76) p = 0,008. Tyto výsledky byly získány z *post hoc* analýzy a je nutno k nim přihlížet s obezřetností. Žádné informace o závažnosti relapsů před zařazením pacientů do studie nejsou k dispozici.

Předběžná analýza výsledků (z května 2015) z probíhajícího observačního programu s TYSABRI (*TYSABRI Observational Program, TOP*), multicentrické studie fáze 4 s jedním ramenem (n = 5770) ukázala, že u pacientů převedených z interferonu beta (n = 3255) nebo glatimer-acetátu (n = 1384) na přípravek TYSABRI se udržoval významný pokles roční frekvence relapsů (p < 0,0001). Průměrná skóre EDSS zůstala stabilní po dobu 5 let. V souladu s výsledky účinnosti pozorovanými u pacientů převedených z interferonu beta nebo glatimer-acetátu na přípravek TYSABRI byl u pacientů převedených z fingolimodu (n = 147) na přípravek TYSABRI pozorován významný pokles roční frekvence relapsů, který byl stabilní po dobu 2 let, a průměrná skóre EDSS zůstala podobná od začátku studie do 2. roku. Při interpretaci těchto údajů je nutné zohlednit omezenou velikost vzorku a kratší dobu trvání expozice přípravku TYSABRI u této podskupiny pacientů.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TYSABRI u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s roztroušenou sklerózou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovaném intravenózním podání natalizumabu v dávce 300 mg pacientům s RS byla maximální pozorovaná sérová koncentrace 110 ± 52 µg/ml. Střední hodnota průměrné nejnižší koncentrace v ustáleném stavu se během dávkování pohybovala v rozmezí od 23 µg/ml do 29 µg/ml. Předpovídaná doba pro ustálený stav byla přibližně 36 týdnů.

Analýza populační farmakokinetiky byla provedena na vzorcích od více než 1100 pacientů s RS, kteří užívali natalizumab v dávkách od 3 do 6 mg/kg. Z nich 581 pacientů užívalo fixní dávku 300 mg v monoterapii. Průměrná clearance \pm SD v ustáleném stavu byla $13,1 \pm 5,0$ ml/hod. při průměrném poločasu \pm SD 16 ± 4 dnů. Analýza zkoumala farmakokinetické účinky v souvislosti s vybranými faktory včetně tělesné hmotnosti, věku, pohlaví, funkce jater a ledvin a přítomnosti antinatalizumabových protilátek. Bylo zjištěno, že farmakokinetiku natalizumabu ovlivňuje pouze tělesná hmotnost a přítomnost antinatalizumabových protilátek. Dále bylo zjištěno, že tělesná hmotnost ovlivňuje clearance méně než poměrným způsobem, to znamená, že 43 % změna v tělesné hmotnosti vedla ke změně clearance o 31 až 34 %. Změna clearance nebyla klinicky významná. Přítomnost perzistentních antinatalizumabových protilátek zvýšila clearance natalizumabu přibližně trojnásobně ve shodě se sníženými koncentracemi natalizumabu v séru zjištěnými u pacientů opakovaně pozitivních na protilátky (viz bod 4.8).

Farmakokinetika natalizumabu u pediatrických pacientů s RS nebo u pacientů s renální či hepatální insuficiencí nebyla studována.

Účinek výměny plasmy na clearance a farmakodynamiku natalizumabu byl hodnocen ve studii s 12 pacienty s RS. Po 3 výměnách plasmy (v 5-8-denním intervalu) bylo odstraněno celkem cca 70-80 % natalizumabu. Toto číslo je srovnatelné s cca 40 % pozorovanými v dřívějších studiích, při kterých se provádělo měření během podobného období pozorování po ukončení léčby natalizumabem. Vliv výměny plasmy na obnovení migrace lymfocytů a tedy její klinický význam není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve shodě s farmakologickou aktivitou natalizumabu se pozměněné cestování lymfocytů ve většině *in vivo* studií projevilo jako zvýšení počtu bílých krvinek společně se zvýšením hmotnosti sleziny. Tyto změny byly reverzibilní a nebylo zjištěno, že by měly nežádoucí toxikologické důsledky.

Ve studiích prováděných na myších nevedlo podávání natalizumabu ke zvýšení růstu a metastázám melanomových a lymfoblastových leukemických buněk.

V Amesově testu nebo testech humánních chromozomálních aberací nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo mutagenní účinky natalizumabu. Natalizumab nevykazoval žádné účinky v *in vitro* testu na proliferaci nebo cytotoxicitu nádorové linie pozitivní na $\alpha 4$ -integrin.

V jedné studii s dávkami výrazně přesahujícími humánní dávky bylo pozorováno snížení fertility samic morčat; natalizumab neovlivňoval fertilitu samců.

Účinek natalizumabu na reprodukci byl hodnocen v 5 studiích, 3 na morčatech a 2 na opicích *makakech jávských*. Tyto studie nepřinesly žádný důkaz o teratogenních účincích nebo účincích na růst potomstva. V jedné studii s morčaty bylo zaznamenáno malé snížení přežití mláďat. Ve studii na opicích se zdvojnásobil počet potratů ve skupinách léčených natalizumabem v dávce 30 mg/kg v porovnání s odpovídajícími kontrolními skupinami. Bylo to v důsledku vysoké incidence potratů v léčených skupinách v první kohortě, která nebyla v druhé kohortě pozorována. V žádné další studii nebyly zaznamenány účinky na frekvenci potratů. Studie s březími *opicemi makaky jávskými* prokázala změny na plodu související s natalizumabem, které zahrnovaly mírnou anémii, snížený počet krevních destiček, zvýšenou hmotnost sleziny a sníženou hmotnost jater a thymu. Tyto změny byly spojovány se zvýšenou extramedulární hematopoézou ve slezině, atrofií thymu a sníženou jaterní hematopoézou. U potomků narozeným samicím do porodu léčeným natalizumabem došlo ke snížení počtu krevních destiček, avšak anémie u nich nebyla prokázána. Všechny změny byly pozorovány v dávkách překračujících humánní dávku a po odbourání natalizumabu se vrátily do původního stavu.

U opic *makaků jávských* do porodu léčených natalizumabem byly v mateřském mléce některých zvířat zjištěny nízké koncentrace natalizumabu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80 (E433)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Naředěný roztok

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) se doporučuje přípravek neprodleně použít. Pokud se nepoužije okamžitě, naředěný roztok se musí uchovávat při teplotě 2 °C –

8 °C a musí být podán infuzí do 8 hodin od naředění. Za čas a podmínky uchování před použitím odpovídá uživatel.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (brombutylový kaučuk), těsněním (hliník) a odnímatelným víčkem.

Velikost balení je jedna injekční lahvička v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití:

- Před naředěním a podáváním injekční lahvičku TYSABRI prohlédněte, zda neobsahuje částice. Jestliže v injekční lahvičce zjistíte částice a/nebo kapalina není bezbarvá, čirá až slabě opalizující, injekční lahvička se nesmí použít.
- Při přípravě roztoku TYSABRI k intravenózní (i.v.) infuzi použijte aseptický postup. Z injekční lahvičky odstraňte odnímatelné víčko. Injekční jehlu zasuňte do injekční lahvičky středem pryžové zátky a odsajte 15 ml koncentrátu pro infuzní roztok.
- Přidejte 15 ml koncentrátu pro infuzní roztok ke 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Roztok TYSABRI opatrně obraťte, aby se dokonale promíchal. Neprotřepávejte.
- Přípravek TYSABRI nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.
- Naředěný léčivý přípravek před podáním vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice. Nepoužívejte jej, jestliže změnil barvu nebo jsou-li v něm viditelné cizí částice.
- Naředěný léčivý přípravek použijte co nejdříve, a to nejdéle do 8 hodin od naředění. Jestliže se naředěný léčivý přípravek uchovává při 2 °C až 8 °C (chraňte před mrazem), nechte roztok před infuzí zahřát na pokojovou teplotu.
- Naředěný roztok se podává intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny rychlostí přibližně 2 ml/minutu.
- Po dokončení infuze propláchněte intravenózní vstup 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- Každá injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.
- Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biogen Idec Limited,
Innovation House,
70 Norden Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4AY
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/346/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. června 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 18. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

<MM/RRRR>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY
/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dánsko

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dánsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Na základě toho, jak jsou pacienti léčení TYSABRI v současné době sledováni na národní úrovni, držitel rozhodnutí o registraci musí projednat a nechat schválit národními kompetentními orgány odpovídající opatření, aby bylo dosaženo širšího monitorování (např. registry, sledovací studie po uvedení na trh). Držitel rozhodnutí o registraci musí zavést schválená opatření pro monitorování v časovém rámci dohodnutém s národními kompetentními orgány.

Držitel rozhodnutí o registraci musí po projednání a dohodě s národními kompetentními orgány ve všech členských zemích, kde je TYSABRI uveden na trh, zajistit, aby všichni lékaři, kteří TYSABRI hodlají předepisovat, obdrželi složku pro lékaře, obsahující následující části:

- Souhrn údajů o přípravku a Příbalovou informaci
- Informace o TYSABRI pro lékaře
- Kartu pacienta
- Formuláře o zahájení léčby a o pokračování v léčbě přípravkem TYSABRI
- Formulář o ukončení léčby přípravkem TYSABRI

Informace o TYSABRI pro lékaře musí obsahovat následující klíčové body:

- Léčbu přípravkem TYSABRI má zahajovat a nepřetržitě sledovat specializovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění ve střediscích s včasným přístupem k MRI.
- Informace o tom, že při léčbě TYSABRI se mohou vyskytnout atypické/oportunní infekce, především PML, včetně:
 - o Informace, že riziko PML se zvyšuje s prodlužující se délkou léčby, a že při léčbě delší než 24 měsíců riziko dále narůstá a o dalších faktorech, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku PML:
 - přítomnost protilátek proti viru JC,
 - úroveň protilátkové odpovědi (index) u pacientů, kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresivou,
 - léčba imunosupresivou před používáním přípravku TYSABRI.
 - o Stratifikace rizika vzniku PML na základě identifikovaných rizikových faktorů a předvedení míry rizika PML v daném časovém intervalu léčby, jakožto i kumulativního rizika PML.
 - o Diagnózy a prognózy symptomatické a asymptomatické PML
 - rozlišení mezi PML a relapsem RS.
 - o Algoritmu léčby PML.
 - o Doporučení k provedení vyšetření MRI v následujících časových intervalech:
 - v průběhu 3 měsíců před zahájením léčby přípravkem TYSABRI,
 - jednou ročně během léčby přípravkem TYSABRI,
 - častější vyšetření MRI (každé 3 až 6 měsíců) u pacientů s vysokým rizikem PML,
 - při prvních projevech jakýchkoliv příznaků, které by naznačovaly onemocnění PML.
 - o Popisu MRI protokolů pro vstupní vyšetření a rutinní screening a protokolu v případě podezření na PML.

- o Testování protilátek proti viru JC, frekvence testování a interpretace kvalitativních a kvantitativních výsledků, séroprevalence protilátek proti viru JC a míra sérokonverze v průběhu času.
 - o Strategie sledování pacienta po ukončení léčby přípravkem TYSABRI.
 - o Informace, že pacienti je nutné informovat o přínosech a rizicích léčby přípravkem TYSABRI a předat jim:
 - výtisk formuláře o zahájení léčby přípravkem TYSABRI,
 - Kartu pacienta s textem schváleným Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).
 - o Informace, že má-li léčba pokračovat po dobu delší než 24 měsíců, je pacienti nutno informovat o zvýšeném riziku PML a poskytnout jim výtisk formuláře o pokračování v léčbě.
 - o Informace o možnosti jiných oportunních infekcí.
 - o Informace o nutnosti informovat národní kompetentní orgán o všech případech PML.
- Informace o následujících nežádoucích účincích:
 - o infuzní reakce,
 - o hypersenzitivní reakce,
 - o tvorba protilátek.
 - Informace o jakémkoliv registru či jiném systému sledování založeném v členském státě a o tom, jak do něj zařazovat pacienty.

Formulář o zahájení léčby musí obsahovat následující informace:

- Informace o tom, že formulář o zahájení léčby má za cíl poskytnout pacientům informace o PML a IRIS.
- Informace o PML a IRIS včetně rizika vzniku PML v průběhu léčby, stratifikovaného na základě předchozí léčby imunosupresivními léčivými a infekce virem JC.
- Potvrzení, že lékař prodiskutoval rizika PML a riziko IRIS v případě, že je léčba přerušena na základě podezření na výskyt PML.
- Potvrzení, že pacient chápe rizika PML a že obdržel výtisk formuláře a Kartu pacienta.
- Pacientovy údaje, podpis a datum.
- Jméno lékaře předepisujícího tento léčivý přípravek, podpis a datum.
- Datum zahájení léčby.

Formulář o pokračování v léčbě musí obsahovat informace z formuláře o zahájení léčby a navíc i prohlášení, že se rizika PML zvyšují s prodlužující se délkou léčby a že léčba delší než 24 měsíců v sobě nese zvýšené riziko.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TYSABRI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok
natalizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička koncentrátu o objemu 15 ml obsahuje natalizumabum 300 mg (20 mg/ml). Po naředění obsahuje infuzní roztok cca 2,6 mg/ml natalizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80 (E433) a voda na injekci.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok,
1 x 15 ml injekční lahvička.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před infuzí nařed'te.
Po naředění neprotřepávejte.

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z N, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/346/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

TYSABRI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok
natalizumabum
Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před infuzí nařed'te. Po naředění neprotřepávejte.

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

15 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

TYSABRI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok Natalizumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Kromě této příbalové informace obdržíte Kartu pacienta s důležitými bezpečnostními informacemi, které musíte znát dříve, než začnete přípravek TYSABRI (vyslovuje se „TY-SAB-RY“) používat a rovněž i během léčby přípravkem TYSABRI.

- Ponechte si příbalovou informaci a Kartu pacienta pro případ, že si je budete potřebovat přečíst znovu. Ponechte si příbalovou informaci a Kartu pacienta u sebe po celou dobu léčby a dále ještě šest měsíců po poslední dávce přípravku TYSABRI, protože nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i po ukončení léčby.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek TYSABRI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TYSABRI používat
3. Jak se přípravek TYSABRI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TYSABRI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek TYSABRI a k čemu se používá

Přípravek TYSABRI obsahuje léčivou látku (natalizumab). Jedná se o monoklonální protilátku. Ta působí tak, že se váže na určité bílkoviny v těle, čímž brání škodlivému účinku těchto bílkovin.

Přípravek TYSABRI se používá k léčbě roztroušené sklerózy (RS). RS způsobuje v mozku zánět, který poškozuje nervové buňky. Přípravek TYSABRI zabraňuje buňkám, které způsobují zánět, aby se dostaly do mozku. Tím se snižuje poškození nervové soustavy způsobené RS.

Jaké jsou příznaky roztroušené sklerózy?

Příznaky RS se u každého pacienta liší a u Vás se mohou projevit některé nebo žádné z nich.

Příznaky mohou zahrnovat: problémy s chůzí, necitlivost v obličeji, na ruce nebo nohy, problémy s viděním, únavu, pocit ztráty rovnováhy nebo závratě, problémy s udržení moči a stolice, obtíže s přemýšlením a soustředěním, deprese, akutní či chronickou bolest, sexuální problémy a ztuhlost a svalové křeče. Propuknutí příznaků se nazývá relaps (rovněž se označuje jako nové vzplanutí nebo záchvat). Když dojde k relapsu, mohou se příznaky rozvinout rychle během několika hodin, nebo pomalu během několika dnů. Příznaky budou poté obvykle postupně odeznívat (tomu se říká remise).

V klinických studiích přípravek TYSABRI snižoval rozvoj postižení způsobeného RS přibližně na polovinu a asi o dvě třetiny snížil četnost záchvatů RS. Přestože si při podávání přípravku TYSABRI možná žádného zlepšení nevšimnete, přípravek TYSABRI může přesto působit tak, aby zabraňoval zhoršování RS.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TYSABRI používat

Předtím, než zahájíte léčbu přípravkem TYSABRI, je důležité, abyste se svým lékařem projednal(a) přínosy, které od této léčby očekáváte, a rizika, která jsou s ní spojena.

Nepoužívejte přípravek TYSABRI

- Jestliže jste alergický(á) na natalizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže Vám lékař oznámil, že máte PML (progresivní multifokální leukoencefalopatii). PML je vzácná infekce mozku.
- Jestliže Vám lékař řekne, že máte závažný problém s imunitním systémem (způsobený onemocněním, jako je například HIV, nebo některými léky, které užíváte nebo jste užíval(a)).
- Jestliže užíváte léky, které potlačují nebo modulují imunitní systém, mezi něž patří jiné léky používané k léčbě RS. Tyto léky nelze souběžně užívat s TYSABRI (viz Další léčivé přípravky a přípravek TYSABRI).
- Jestliže máte aktivní nádorové onemocnění (s výjimkou určitého typu nádorového onemocnění kůže nazývaného bazocelulární karcinom).
- Jste-li mladší než 18 let.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku TYSABRI se poradte se svým lékařem.

Infekce

Okamžitě informujte svého lékaře, jestliže máte či se domníváte, že máte nějaký druh infekce (viz nežádoucí účinky). Některé infekce, jiné než PML, mohou být rovněž závažné a mohou být způsobeny viry, bakteriemi či jinými příčinami.

Objevily se případy vzácné infekce mozku nazývané PML (progresivní multifokální leukoencefalopatie), které se vyskytly u pacientů, kterým byl TYSABRI podáván. PML může způsobit těžké postižení nebo úmrtí.

- Příznaky PML mohou být podobné relapsu RS (např. slabost nebo změny vidění). Proto, pokud se domníváte, že se Vaše RS zhoršuje nebo zaznamenáte-li jakékoliv nové příznaky během léčby přípravkem TYSABRI nebo do 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem TYSABRI, je velmi důležité, abyste to co nejdříve oznámil(a) svému lékaři.
- Promluvte si se svým partnerem nebo ošetřující osobou a informujte je o své léčbě. Mohou se vyskytnout příznaky, které si sám(sama) možná neuvědomíte, jako jsou změny nálady nebo chování, výpadky paměti nebo potíže s řečí a komunikací, které Váš lékař potřebuje dále vyšetřit, aby vyloučil PML. Mějte na paměti příznaky, které se mohou objevit až 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem TYSABRI.
- Tyto informace najdete rovněž v Kartě pacienta, kterou Vám předal Váš lékař. Je důležité, abyste tuto Kartu pacienta měl(a) stále u sebe a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo ošetřující osobě.

PML je spojena s nekontrolovaným zvýšením JC viru v mozku, ačkoliv příčina tohoto zvýšení není u některých pacientů léčených přípravkem TYSABRI známa. Onemocnění nazývané JCV GCN (JCV neuronopatie granulárních buněk) je rovněž způsobeno virem JC a vyskytlo se u některých pacientů léčených přípravkem TYSABRI. JC virus je běžný virus, kterým se nakazí mnoho lidí, ale obvykle nevyvolává zjevné onemocnění.

Váš lékař může před zahájením léčby přípravkem TYSABRI provést krevní testy, aby zkontroloval, zda máte protilátky proti JC viru. Tyto protilátky jsou známkou toho, že jste infikován(a) JC virem. Lékař Vám může krevní testy během léčby přípravkem TYSABRI zopakovat, aby zkontroloval, zda nedošlo ke změně.

Riziko PML je při léčbě přípravkem TYSABRI vyšší:

- Jestliže máte v krvi protilátky proti viru JC.
- Čím déle jste léčen(a), zvláště pokud jste již léčen(a) déle než dva roky.
- Jestliže jste v minulosti užíval(a) lék ze skupiny imunosupresiv. Tyto léky snižují činnost imunitního systému.

Máte-li všechna tři výše popsaná rizika, je u Vás pravděpodobnost vzniku PML vyšší.

Jestliže jste v minulosti neužíval(a) imunosupresiva a přípravkem TYSABRI se léčíte 2 roky nebo déle, úroveň hladiny protilátek proti viru JC může souviset s rizikem vzniku PML.

U pacientů s nízkým rizikem vzniku PML může lékař tyto testy pravidelně opakovat, aby zjistil, zda se něco nezměnilo:

- jestliže nemáte v krvi protilátky proti viru JC NEBO
- jestliže se léčíte déle než 2 roky a máte nižší hladinu protilátek proti viru JC v krvi.

Dříve než začnete přípravek TYSABRI používat a pokud přípravek TYSABRI používáte déle než dva roky, poraďte se se svým lékařem o tom, zda je přípravek TYSABRI pro Vás tou nejvhodnější léčbou.

U pacientů s PML se po léčbě PML, kdy je přípravek TYSABRI z těla odstraněn, pravděpodobně vyskytne reakce zvaná IRIS (imunoestituční zánětlivý syndrom). IRIS může vést ke zhoršení Vašeho stavu včetně zhoršení funkce mozku.

Alergické reakce

Několik pacientů mělo na přípravek TYSABRI alergickou reakci. Váš lékař bude kontrolovat, zda se během infuze a jednu hodinu po infuzi neobjeví alergické reakce.

Bude přípravek TYSABRI vždy působit?

U několika pacientů, kteří používají přípravek TYSABRI, může přirozená obranyschopnost těla postupem času zabránit správnému působení přípravku TYSABRI (tělo si vytvoří protilátky proti TYSABRI). Váš lékař může na základě krevních testů rozhodnout, zda u Vás TYSABRI účinkuje správně či nikoli, a pokud to bude nutné, ukončí léčbu přípravkem TYSABRI.

Další léčivé přípravky a přípravek TYSABRI

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- Přípravek TYSABRI **nesmíte** používat, jestliže jste léčen(a) jinými léky na léčbu RS.
- Přípravek TYSABRI možná nebudete moci používat, pokud v současnosti dostáváte nebo jste dříve dostával(a) léky, které ovlivňují Váš imunitní systém.

Těhotenství a kojení

Jestliže jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Jestliže jste těhotná, nepoužívejte přípravek TYSABRI bez toho, že byste se poradila se svým lékařem. Jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná, či plánujete otěhotnět, oznamte to ihned svému lékaři.
- Během používání přípravku TYSABRI nekojte. Poradte se se svým lékařem o tom, zda se máte rozhodnout pro kojení nebo pro používání přípravku TYSABRI.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie o vlivu přípravku TYSABRI na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje nejsou k dispozici. Pokud však máte závratě, což je častý nežádoucí účinek, nesmíte řídit dopravní prostředky a ani obsluhovat stroje.

Přípravek TYSABRI obsahuje sodík

Jedna injekční lahvička přípravku TYSABRI obsahuje 2,3 mmol (neboli 52 mg) sodíku. Po rozředění k použití obsahuje tento léčivý přípravek 17,7 mmol (neboli 406 mg) sodíku v 1 dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek TYSABRI používá

Přípravek TYSABRI Vám podá lékař se zkušenostmi s léčbou RS. Lékař Vás může převést z jiného léku na léčbu RS přímo na přípravek TYSABRI, pokud u Vás nezjistí žádné projevy abnormalit způsobených předchozí léčbou. Lékař Vám provede krevní testy na zjištění přítomných abnormalit a protilátek proti viru JC. Při přechodu z některých léků na léčbu RS Vám může lékař doporučit určitou dobu počkat, až se většina předchozího léku z těla vyloučí. Zahájení léčby přípravkem TYSABRI po alemtuzumabu se všeobecně nedoporučuje. Pokud jste byl(a) léčen(a) alemtuzumabem, je potřebné důkladné zhodnocení a diskuze s Vaším lékařem, aby bylo možné rozhodnout, zda je přechod na přípravek TYSABRI pro Vás vhodný.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

- Doporučená dávka pro dospělé je 300 mg jednou za 4 týdny.
- Předtím, než Vám bude přípravek TYSABRI podán, se musí naředit. Podává se do žíly infuzí, obvykle do paže. Infuze trvá přibližně 1 hodinu.
- Informace pro lékaře a zdravotnické pracovníky o tom, jak připravovat a podávat přípravek TYSABRI, jsou uvedeny na konci této příbalové informace.
- Je důležité pokračovat v používání tohoto léčivého přípravku, dokud budete Vy i lékař přesvědčeni, že Vám to pomáhá. Nepřerušované podávání přípravku TYSABRI je důležité, zejména během několika prvních měsíců léčby. Je to proto, že u pacientů, kteří dostali jednu či dvě dávky přípravku TYSABRI a poté léčbu na tři nebo více měsíců přerušili, byla daleko vyšší pravděpodobnost vzniku alergické reakce po opětovném zahájení léčby.

Jestliže dávku přípravku TYSABRI vynecháte

Jestliže vynecháte svou obvyklou dávku přípravku TYSABRI, dohodněte se se svým lékařem, aby Vám byla vynechaná dávka podána co nejdříve. Pak můžete pokračovat v léčbě podáváním přípravku TYSABRI každé 4 týdny.

Vždy používejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky k přípravku TYSABRI, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z následujících příznaků, neprodleně informujte svého lékaře či zdravotní sestru.

Příznaky závažných infekcí zahrnují:

- horečku neznámého původu,
- silný průjem,
- dušnost
- dlouhotrvající závrať,
- bolest hlavy,
- pokles hmotnosti,
- skleslost,
- poruchy zraku,
- bolest nebo zarudnutí oka (oči).

Skupina příznaků způsobených závažným infekčním onemocněním mozku zahrnuje:

- změny osobnosti a chování, jako je zmatenost, delirium či ztráta vědomí, záchvaty, bolest hlavy, pocit na zvracení/zvracení, ztuhnutí šíje, extrémní citlivost na ostré světlo, horečka, vyrážka (kdekoli po těle).

Tyto příznaky mohou být způsobeny infekcí mozku (*encefalitidou*) nebo mozkových blan (*meningitidou*).

Příznaky alergie na přípravek TYSABRI během infuze či krátce po ní:

- svědivá vyrážka (kopřivka),
- otok obličeje, rtů nebo jazyka,
- dýchací obtíže,
- bolesti nebo tíže na hrudníku,
- zvýšení nebo snížení krevního tlaku (zjistí to Váš lékař nebo zdravotní sestra, pokud Vám sledují krevní tlak).

Známky možných problémů s játry:

- žloutnutí kůže nebo očního bělma,
- neobvykle tmavá moč.

Přípravek TYSABRI může mít i další nežádoucí účinky.

Níže je uveden seznam nežádoucích účinků podle toho, jak často byly dané nežádoucí účinky hlášeny v klinických studiích:

Časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout až 1 osobu z 10:

- infekce močových cest,

- bolest v krku a výtok z nosu nebo ucpaný nos,
- třes,
- svědivá vyrážka (kopřivka),
- bolest hlavy,
- závratě,
- pocit na zvracení (nauzea),
- nevolnost (zvracení),
- bolest kloubů,
- horečka,
- únava.

Méně časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout až 1 osobu ze 100:

- závažná alergie (přecitlivělost),
- progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Vzácné nežádoucí účinky, které mohou postihnout až 1 osobu z 1000:

- neobvyklé infekce (tzv. „oportunní infekce“),
- závažná anemie (snížení počtu červených krvinek, což může způsobit zblednutí kůže a také dušnost a pocit nedostatku energie).

Jestliže se domníváte, že máte infekci, ihned se obraťte na svého lékaře.

Ukažte Kartu pacienta a tuto příbalovou informaci každému lékaři, který se podílí na Vaší léčbě, nejen svému neurologovi.

Tyto informace rovněž naleznete v Kartě pacienta, kterou jste dostal(a) od Vašeho lékaře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek TYSABRI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená injekční lahvička:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Naředěný roztok:

Po naředění se doporučuje přípravek neprodleně použít. Pokud se nepoužije okamžitě, naředěný roztok se musí uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C a infuze musí být podána do 8 hodin od naředění.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud uvidíte v roztoku částice a/nebo pokud roztok v injekční lahvičce změní barvu.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek TYSABRI obsahuje

Léčivou látkou je natalizumabum. Jedna 15ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje natalizumabum 300 mg (20 mg/ml). Po naředění obsahuje infuzní roztok přibližně 2,6 mg/ml natalizumabu.

Dalšími složkami jsou:

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného,
chlorid sodný (viz bod 2 „Přípravek TYSABRI obsahuje sodík“),
polysorbát 80 (E433),
voda na injekci.

Jak přípravek TYSABRI vypadá a co obsahuje toto balení

TYSABRI je čirá, bezbarvá až slabě zakalená kapalina. Jedna krabička obsahuje jednu skleněnou lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biogen Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Velká Británie

Výrobce

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dánsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvija
Tel: +371 678 93561

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

1. Před naředěním a podáváním injekční lahvičku TYSABRI prohlédněte, zda neobsahuje částice. Jestliže v injekční lahvičce zjistíte částice a/nebo kapalina není bezbarvá, čirá až slabě opalizující, injekční lahvička se nesmí použít.

2. Při přípravě roztoku TYSABRI k intravenózní (i.v.) infuzi použijte aseptický postup. Z injekční lahvičky odstraňte odnímatelné víčko. Injekční jehlu zasuněte do injekční lahvičky středem pryžové zátky a odsajte 15 ml koncentrátu pro infuzní roztok.
3. Přidejte 15 ml koncentrátu pro infuzní roztok ke 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Roztok TYSABRI opatrně obraťte, aby se dokonale promíchal. Neprotřepávejte.
4. Přípravek TYSABRI nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.
5. Naředěný léčivý přípravek před podáním vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice. Nepoužívejte jej, jestliže změnil barvu nebo jsou-li v něm viditelné cizí částice.
6. Naředěný léčivý přípravek použijte co nejdříve, a to nejdéle do 8 hodin od naředění. Jestliže se naředěný léčivý přípravek uchovává při 2°C až 8°C (chraňte před mrazem), nechte roztok před infuzí zahřát na pokojovou teplotu.
7. Naředěný roztok se podává intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny rychlostí přibližně 2 ml/minutu.
8. Po dokončení infuze propláchněte intravenózní vstup 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
9. Každá injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.
10. Všechny nepoužité léčivé přípravky nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.