

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

TYSABRI 300 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 20 mg natalizumabu.

Po zriedení (pozri časť 6.6) infúzny roztok obsahuje približne 2,6 mg/ml natalizumabu.

Natalizumab je rekombinantná humanizovaná protilátka proti α 4-integrínu, produkovaná v myšacej bunkovej línii technológiou rekombinácie DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,3 mmol (alebo 52 mg) sodíka. Po rozriedení v 100 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) liek obsahuje 17,7 mmol (alebo 406 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Bezfarebný, číry až mierne opaleskujúci roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TYSABRI je indikovaný ako ochorenie modifikujúca monoterapia vysokoaktívnej relaps-remitujúcej sklerózy multiplex (SM) u nasledovných skupín pacientov:

- dospelí pacienti od 18 rokov s vysokou aktivitou ochorenia napriek liečbe interferónom beta alebo glatirameracetátom;

Títo pacienti môžu byť definovaní ako pacienti, ktorí nereagovali na plnú a adekvátnu liečbu (obvykle najmenej jeden rok liečby) interferónom beta alebo glatirameracetátom. Pacienti mali mať počas liečby aspoň 1 relaps za predchádzajúci rok a aspoň 9 T2-hyperintenzívnych lézií na kraniálnej magnetickej rezonancii (MR) alebo aspoň 1 gadolínium sa zvyrazňujúcu léziu.

„Nereagujúci“ pacient môže byť definovaný i ako pacient s nezmeneným alebo zvýšeným počtom relapsov alebo pokračujúcimi ťažkými relapsmi v porovnaní s predchádzajúcim rokom.

alebo

- dospelí pacienti od 18 rokov s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relaps-remitujúcou sklerózou multiplex definovanou 2 alebo viacerými relapsmi spôsobujúcimi funkčné zneschopnenie počas

jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolíniom sa zvyrazňujúcimi léziami na MR mozgu alebo významným nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcim posledným výsledkom MR.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom TYSABRI musí byť iniciovaná a nepretržite vedená špecializovanými lekármi skúsenými v oblasti diagnostiky a liečby neurologických stavov v centrách s okamžitým prístupom k MR.

Pacientom liečeným TYSABRI musí byť vydaná pohotovostná karta pre pacienta a musia byť informovaní o rizikách lieku (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa). Po 2 rokoch liečby musia byť pacienti znovu informovaní o rizikách TYSABRI, predovšetkým o zvýšenom riziku progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML), a spolu so svojimi opatrovateľmi musia byť poučení o včasných prejavoch a príznakoch PML.

K dispozícii musia byť prostriedky na zvládnutie reakcií precitlivenosti a prístup k MR.

Pacienti môžu prejsť na natalizumab priamo z interferónu beta alebo glatirameracetátu za predpokladu, že nie sú prítomné žiadne prejavy prípadných s liečbou súvisiacich abnormalít, napr. neutropénia. V prípade existujúcich prejavov s liečbou súvisiacich abnormalít musia byť normalizované predtým, ako sa začne liečba natalizumabom.

Niektorí pacienti mohli používať imunosupresívne lieky (napr. mitoxantron, cyklofosfamid, azatioprin). Tieto lieky majú potenciál spôsobovať dlhodobú imunosupresiu, dokonca aj po ukončení podávania. Preto musí lekár pred začiatkom liečby TYSABRI potvrdiť, že títo pacienti nie sú imunokompromitovaní (pozri tiež časť 4.4).

Dávkovanie

TYSABRI 300 mg sa podáva raz za 4 týždne formou intravenózneho infúzie.

Pokračovanie v liečbe sa musí dôkladne zvážiť u pacientov, u ktorých sa po 6 mesiacoch nepreukáže prínos tejto liečby.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti natalizumabu po 2 rokoch boli získané z kontrolovaných dvojito zaslepených štúdií. Po 2 rokoch sa má rozhodnúť o pokračovaní v liečbe až po opätovnom posúdení jej potenciálneho prospechu a rizika. Pacienti majú byť znovu informovaní o rizikových faktoroch vzniku PML, ako je trvanie liečby, užívanie imunosupresív pred podávaním TYSABRI a prítomnosť protilátok proti vírusu Johna Cunninghama (JCV) (pozri časť 4.4).

Opakované podávanie

Účinnosť opakovaného podávania nebola stanovená, údaje o bezpečnosti pozri v časti 4.4.

Špeciálne populácie

Staršie osoby

TYSABRI sa neodporúča používať u pacientov nad 65 rokov vzhľadom na nedostatok údajov v tejto populácii.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Štúdie na testovanie vplyvu poruchy funkcie obličiek alebo pečene neboli vykonané.

Mechanizmus eliminácie a výsledky z populačnej farmakokinetiky naznačujú, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nemusí byť potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

TYSABRI je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich do 18 rokov (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

TYSABRI je na intravenózne použitie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním pozri v časti 6.6.

Po rozriedení (pozri časť 6.6) sa má infúzia podávať približne 1 hodinu a pacienti majú byť sledovaní počas infúzie a 1 hodinu po jej ukončení pre prejavy a príznaky reakcií z precitlivosti.

TYSABRI sa nesmie podať ako bolusová injekcia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na natalizumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

Pacienti so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií vrátane imunokompromitovaných pacientov (pacienti na imunosupresívnej liečbe alebo pacienti imunokompromitovaní predchádzajúcou liečbou, napr. mitoxantronom alebo cyklofosfamidom, pozri tiež časti 4.4 a 4.8).

Kombinácia s interferónmi beta alebo glatirameracetátom.

Známe aktívne malignity, okrem pacientov s bazocelulárnym karcinómom kože.

Deti a dospievajúci do 18 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Používanie TYSABRI bolo spojené so zvýšeným rizikom PML, oportúnnou infekciou vyvolanou JC vírusom, ktorá môže byť fatálna alebo môže viesť k ťažkému postihnutiu. Vzhľadom na zvýšené riziko vzniku PML majú špecializovaný lekár a pacient individuálne zvážiť prospech a riziká liečby liekom TYSABRI; pacienti musia byť počas celej liečby monitorovaní v pravidelných intervaloch a spolu s ich opatrovateľmi majú byť poučení o včasných prejavoch a príznakoch PML. JC vírus spôsobuje tiež JCV neuropatiu granulárnych buniek (GCN), ktorá bola hlásená u pacientov liečených liekom TYSABRI. Príznaky JCV GCN sú podobné ako príznaky PML (t. j. cerebelárny syndróm).

Nasledujúce rizikové faktory súvisia so zvýšeným rizikom PML.

- Prítomnosť protilátok proti JCV.
- Trvanie liečby, zvlášť dlhšie ako 2 roky. Po 2 rokoch majú byť všetci pacienti znova informovaní o riziku PML súvisiacom s liekom TYSABRI.
- Liečba imunosupresívami pred používaním TYSABRI.

Pacienti s pozitívnymi protilátkami proti JCV majú vyššie riziko vzniku PML v porovnaní s pacientmi s negatívnym testom na protilátky proti JCV. U pacientov, ktorí majú všetky tri rizikové faktory pre vznik PML (t. j. majú pozitívne protilátky proti JCV a sú na liečbe TYSABRI dlhšie ako 2 roky a predtým boli liečení imunosupresívami), je riziko vzniku PML významne vyššie.

U pacientov pozitívnych na protilátky proti JCV, liečených liekom TYSABRI, ktorí v minulosti neužívali imunosupresíva, úroveň protilátkovej odpovede (indexu) proti JCV súvisí s úrovňou rizika vzniku PML.

U pacientov, ktorí sa považujú za vysokorizikových, sa má v liečbe liekom TYSABRI pokračovať len v prípade, že jej prínos prevyšuje nad rizikami. Odhad rizika PML v jednotlivých podskupinách pacientov je uvedený v Informáciách pre lekárov a pokynoch na zvládanie choroby.

Testovanie protilátok proti JCV

Testovanie protilátok proti JCV poskytuje podporné informácie pre stratifikáciu rizika liečby TYSABRI. Odporúča sa testovanie protilátok proti JCV v sére pred začatím liečby TYSABRI, ako aj u pacientov na liečbe týmto liekom, u ktorých je stav protilátok neznámy. Riziko PML je prítomné aj u pacientov s negatívnym výsledkom testu na protilátky proti JCV, čo sa dá zdôvodniť novou infekciou JCV, fluktuáciou stavu protilátok alebo falošne negatívnym výsledkom testu. U pacientov negatívnych na protilátky proti JCV sa odporúča opätovné testovanie každých 6 mesiacov. Odporúča sa opätovné testovanie pacientov s nízkym indexom, ktorí v minulosti neužívali imunosupresíva, každých 6 mesiacov, keď sú liečení už 2 roky.

Test na protilátky proti JCV (ELISA) nemá slúžiť na diagnostiku PML. Testovanie protilátok proti JCV sa nemá uskutočniť počas výmeny plazmy ani aspoň dva týždne po nej, pretože dochádza k odstráneniu protilátok zo séra.

Ďalšie informácie o testovaní protilátok proti JCV sú uvedené v Informáciách pre lekárov a pokynoch na zvládanie choroby.

MR skrining na PML

Pred začatím liečby liekom TYSABRI má byť k dispozícii výsledok MR (zvyčajne nie starší ako 3 mesiace) ako referencia a má sa aspoň raz ročne opakovať. U pacientov s vyšším rizikom PML treba zvážiť častejšie MR vyšetrenia (napr. každé 3 až 6 mesiacov) s použitím skráteného protokolu. To zahŕňa:

- pacientov, ktorí majú všetky tri rizikové faktory pre PML (t. j. sú pozitívni na protilátky proti JCV a boli liečení liekom TYSABRI dlhšie ako 2 roky a v minulosti dostávali imunosupresívnu liečbu),

alebo

- pacientov s vysokým indexom protilátok proti JCV, ktorí používali liek TYSABRI dlhšie ako 2 roky a v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu.

Zo súčasných dôkazov vyplýva, že riziko vzniku PML je nízke pri indexe do 0,9 a podstatne sa zvyšuje pri hodnote nad 1,5 u pacientov, ktorí boli liečení liekom TYSABRI dlhšie ako 2 roky (ďalšie informácie sú uvedené v Informáciách pre lekárov a pokynoch na zvládanie choroby).

PML sa má zvážiť ako diferenciálna diagnóza u každého pacienta s SM používajúceho liek TYSABRI, ktorý má neurologické symptómy a/alebo nové lézie v mozgu na MR. Boli hlásené prípady asymptomatickej PML na základe MR a pozitívneho testu JCV – DNA v cerebrospinálnom moku.

Je potrebné, aby si lekári preštudovali ďalšie informácie o zvládaní rizika PML u pacientov liečených liekom TYSABRI, ktoré sú uvedené v Informáciách pre lekárov a pokynoch na zvládanie choroby.

V prípade podozrenia na PML alebo JCV GCN musí byť ďalšie podávanie prerušené, kým sa nevytlúči PML.

Lekár má posúdiť, či príznaky u daného pacienta indikujú neurologickú dysfunkciu, a v takom prípade má určiť, či sú tieto príznaky typické pre SM, alebo naznačujú PML alebo JCV GCN. Ak pretrvávajú akékoľvek pochybnosti, majú sa zväziť ďalšie vyšetrenia zahŕňajúce MR, najlepšie s kontrastnou látkou (na porovnanie s výsledkom vstupného MR pred začatím liečby), testovanie cerebrospinálnej tekutiny na prítomnosť JCV – DNA a opakované neurologické vyšetrenia, ako sa uvádza v Informáciách pre lekárov a pokynoch na zvládanie choroby (pozri Odborné poradenstvo). Keď lekár vylúči PML a/alebo JCV GCN (v prípade potreby aj opakovaním klinických, zobrazovacích a/alebo laboratórných vyšetrení, ak podozrenie lekára stále trvá), podávanie TYSABRI sa môže obnoviť.

Lekár má venovať zvláštnu pozornosť príznakom naznačujúcim PML alebo JCV GCN, ktoré si pacient nemusí všimnúť (napr. kognitívne, psychiatrické príznaky alebo cerebelárny syndróm). Pacienti majú byť poučení, aby informovali o svojej liečbe aj svojho partnera alebo opatrovateľa, keďže tieto osoby môžu spozorovať príznaky, ktorých si pacient nie je vedomý.

PML bola hlásená po vysadení TYSABRI u pacientov, ktorí v čase ukončenia liečby nemali nálezy naznačujúce PML. Pacienti a lekári majú po vysadení TYSABRI pokračovať v rovnakom protokole monitorovania a naďalej pozorne sledovať prípadný výskyt akýchkoľvek nových prejavov a príznakov, ktoré môžu naznačovať PML, ešte približne ďalších 6 mesiacov.

Ak sa u pacienta vyvinie PML, podávanie TYSABRI musí byť natrvalo ukončené.

Po úprave imunitného systému bolo u imunokompromitovaných pacientov s PML pozorované zlepšenie stavu.

PML a IRIS (imunoreštitučný zápalový syndróm)

K IRIS-u dochádza takmer u všetkých pacientov s PML liečených TYSABRI po odobratí alebo odstránení lieku, napr. výmenou plazmy (pozri časť 5.2). IRIS je považovaný za dôsledok obnovenia imunitnej funkcie u pacientov s PML, čo môže viesť k závažným neurologickým komplikáciám a môže byť fatálne. Vývoj IRIS-u, ku ktorému dochádza v priebehu niekoľkých dní až týždňov po výmene plazmy u pacientov s PML liečených TYSABRI, má byť monitorovaný a má byť nasadená vhodná liečba súvisiaceho zápalu v priebehu zotavovania sa z PML (ďalšie informácie pozri v Informáciách pre lekárov a pokynoch na zvládanie choroby).

Infekcie vrátane iných oportúnnych infekcií

Pri používaní TYSABRI boli hlásené ďalšie oportúnne infekcie, hlavne u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli imunokompromitovaní alebo u ktorých bola prítomná závažná komorbidita, zvýšené riziko ďalších oportúnnych infekcií pri používaní lieku u pacientov bez týchto komorbidít však v súčasnosti nemožno vylúčiť. Oportúnne infekcie boli pozorované aj u pacientov s SM liečených TYSABRI v monoterapii (pozri časť 4.8).

TYSABRI zvyšuje riziko vzniku encefalitídy a meningitídy spôsobených vírusmi herpes simplex a varicella-zoster. Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady u pacientov so sklerózou multiplex, ktorým bol podávaný liek TYSABRI (pozri časť 4.8). V prípade výskytu herpetickej encefalitídy alebo meningitídy má byť liek vysadený a má byť podaná vhodná liečba herpetickej encefalitídy alebo meningitídy.

Predpisujúci lekári musia vziať na zreteľ, že počas liečby TYSABRI sa môžu vyskytnúť ďalšie oportúnne infekcie, ktoré majú byť zahrnuté do diferenciálnej diagnostiky infekcií vyskytujúcich sa

u pacientov liečených TYSABRI. V prípade podozrenia na oportúnnu infekciu podávanie TYSABRI má byť pozastavené, kým sa ďalšími vyšetreniami tieto infekcie nevyhlúčia.

Ak sa u pacienta liečeného TYSABRI vyvinie oportúnná infekcia, podávanie lieku musí byť natrvalo ukončené.

Odborné poradenstvo

Každý lekár, ktorý má v úmysle predpísať TYSABRI, musí sa dôkladne oboznámiť s Informáciami pre lekárov a pokynmi na zvládanie choroby.

Lekári musia s pacientmi prediskutovať, aký je prínos a riziká liečby TYSABRI, a poskytnúť im pohotovostnú kartu pre pacienta. Pacienti majú byť poučení o tom, že ak sa u nich vyskytne akákoľvek infekcia, majú svojmu lekárovi oznámiť, že sú liečení TYSABRI.

Lekári majú pacientov informovať o dôležitosti neprerušeneho dávkovania, najmä v prvých mesiacoch liečby (pozri Precitlivosť).

Precitlivosť

S podávaním TYSABRI je spojený výskyt reakcií precitlivosti vrátane závažných systémových reakcií (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa obvyčajne vyskytli počas podávania infúzie alebo do 1 hodiny po jej ukončení. Riziko vzniku precitlivosti bolo najvyššie počas podávania prvých infúzií a u pacientov opakovane vystavených TYSABRI po úvodnej krátkej expozícii (1 alebo 2 infúziách) a dlhšom období (3 mesiace a viac) bez liečby. Riziko vzniku reakcií precitlivosti sa však musí zväžiť pri každej podávanej infúzii.

Pacienti majú byť sledovaní počas podávania infúzie a ešte 1 hodinu po jej ukončení (pozri časť 4.8). K dispozícii majú byť prostriedky na zvládanie reakcií precitlivosti.

Pri prvých príznakoch alebo prejavoch precitlivosti prerušte podávanie TYSABRI a začnite vhodnú liečbu.

Pacientom, u ktorých sa objavila reakcia precitlivosti, musí byť liečba TYSABRI natrvalo vysadená.

Súbežná alebo predchádzajúca liečba imunosupresívami

Bezpečnosť a účinnosť TYSABRI v kombinácii s inou imunosupresívnou a antineoplastickou liečbou neboli stanovené. Súbežné používanie týchto látok s TYSABRI môže zvýšiť riziko infekcií vrátane oportúnnych infekcií a je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pacienti s anamnézou užívania imunosupresívnych liekov sú vystavení zvýšenému riziku PML. U pacientov s predchádzajúcou imunosupresívnou liečbou sa má postupovať opatrne a je potrebné ponechať dostatočný čas na obnovenie funkcie imunitného systému. Lekári musia zhodnotiť každý prípad jednotlivo a zistiť, či sú prítomné známky imunokompromitovanosti ešte pred začatím liečby TYSABRI (pozri časť 4.3).

V klinických štúdiách s SM 3. fázy nebola súbežná liečba relapsov krátkodobým podávaním kortikosteroidov spojená so zvýšeným výskytom infekcií. Krátkodobé podávanie kortikosteroidov možno použiť v kombinácii s TYSABRI.

Imunogénnosť

Exacerbácie choroby alebo príhody súvisiace s infúznym podaním môžu naznačovať vývoj protilátok proti natalizumabu. V týchto prípadoch sa má vyhodnotiť prítomnosť protilátok, a ak zostanú

pozitívne v potvrdzujúcom teste vykonanom najmenej po 6 týždňoch, liečba má byť ukončená, pretože pretrvávajúce protilátky súvisia so značným poklesom účinnosti TYSABRI a so zvýšeným výskytom reakcií precitlivenosti (pozri časť 4.8).

Keďže u pacientov, ktorí boli pôvodne krátkodobu vystavení TYSABRI a potom boli dlhšie obdobie bez liečby, je zvýšené riziko vzniku protilátok proti natalizumabu a/alebo precitlivenosti pri znovunasadení liečby, má byť u nich vyhodnotená prítomnosť protilátok. Ak sú protilátky pozitívne aj v potvrdzujúcom teste vykonanom najmenej po 6 týždňoch, v liečbe liekom TYSABRI sa u takéhoto pacienta nemá ďalej pokračovať.

Prípady poruchy funkcie pečene

Po uvedení na trh boli hlásené spontánne závažné nežiaduce reakcie súvisiace s poškodením pečene. Poškodenie pečene sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, dokonca aj po prvej dávke. V niektorých prípadoch sa reakcia opakovala po opätovnom nasadení TYSABRI. U niektorých pacientov s anamnézou abnormálnych pečeňových testov sa vyskytlo zhoršenie pečeňových testov aj počas liečby TYSABRI. U pacientov sa má náležite monitorovať funkcia pečene a majú byť poučení o potrebe kontaktovať lekára v prípade výskytu prejavov a príznakov naznačujúcich poškodenie pečene, ako napríklad žltacka alebo vracanie. V prípade závažného poškodenia pečene má byť TYSABRI vysadené.

Zastavenie liečby liekom TYSABRI

Ak sa rozhodne o zastavení liečby natalizumabom, lekár si musí byť vedomý, že natalizumab ostáva v krvi a má farmakodynamické účinky (napr. zvýšenie lymfocytov) ešte približne 12 týždňov po podaní poslednej dávky. Začatie inej liečby počas tohto obdobia bude znamenať súbežné vystavenie natalizumabu. V prípade liekov ako interferón a glatirameracetát nebola súbežná expozícia s takýmto trvaním v klinických štúdiách spojená s bezpečnostným rizikom. U pacientov s SM nie sú k dispozícii údaje o súbežnom vystavení imunosupresívnym liekom. Použitie týchto liekov krátko po prerušení podávania natalizumabu môže viesť k aditívnemu imunosupresívnemu efektu. Táto skutočnosť sa má individuálne starostlivo zvážiť, pričom môže byť vhodné dodržať vymývacie fázy pre odstránenie natalizumabu. Krátkodobé používanie steroidov na liečbu relapsov nebolo v klinických štúdiách spojené so zvýšeným výskytom infekcií.

Obsah sodíka v TYSABRI

TYSABRI obsahuje 2,3 mmol (alebo 52 mg) sodíka na 1 injekčnú liekovku lieku. Po rozriedení v 100 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) liek obsahuje 17,7 mmol (alebo 406 mg) sodíka. Túto skutočnosť treba vziať do úvahy u pacientov na kontrolovanej sodíkovej diéte.

4.5 Liekové a iné interakcie

TYSABRI je kontraindikovaný v kombinácii s interferónmi beta alebo glatirameracetátom (pozri časť 4.3).

Imunizácia

V randomizovanej otvorenej štúdii na 60 pacientoch s relapsujúcou SM sa neprejavil významný rozdiel v humorálnej imunologickej reakcii na pamäťový antigén (tetanický toxoid), iba o niečo pomalšia a zredukovaná humorálna imunologická reakcia na neoantigén (KLH – keyhole limpet hemocyanin) bola pozorovaná u pacientov, ktorí boli liečení TYSABRI počas 6 mesiacov, v porovnaní s neliečenou kontrolnou skupinou. Živé vakcíny sa neštudovali.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Údaje z klinických štúdií, prospektívneho registra gravidít, prípadov hlásených po uvedení lieku na trh a dostupnej literatúry nenaznačujú, že by expozícia TYSABRI mala vplyv na výsledok gravidity.

Naplnený prospektívny register gravidít na TYSABRI obsahoval 355 gravidít s dostupnými výsledkami. Bolo medzi nimi 316 pôrodov živých detí, pričom u 29 z nich boli hlásené pôrodné defekty. Šestnásť z 29 bolo klasifikovaných ako závažné defekty. Podiel defektov korešponduje s podielom defektov hlásených v rámci iných registrov gravidít u pacientov s SM. Nie je evidentný žiadny špecifický charakter pôrodných defektov v súvislosti s expozíciou TYSABRI.

V prípadoch publikovaných v literatúre sa uvádza prechodná ľahká až stredne ťažká trombocytopenia a anémia pozorovaná u dojčiat narodených ženám vystavených TYSABRI v treťom trimestri gravidity. Preto sa odporúča sledovať novorodencov žien vystavených lieku počas tretieho trimestra gravidity s cieľom zachytiť potenciálne hematologické abnormality.

Ak zostane žena gravidná počas používania TYSABRI, má sa zväziť prerušenie liečby týmto liekom. Pri posudzovaní pomeru prínosu a rizika používania TYSABRI počas gravidity sa má vziať do úvahy klinický stav pacienta a možné obnovenie aktivity ochorenia po zastavení liečby týmto liekom.

Dojčenie

Natalizumab sa vylučuje do ľudského mlieka. Účinky TYSABRI na novorodencov/dojčatá nie sú známe. Laktácia má byť počas liečby TYSABRI prerušená.

Fertilita

V jednej štúdií bolo pozorované zníženie plodnosti samíc morčiat pri dávkach prevyšujúcich dávkovanie u ľudí; natalizumab neovplyvňoval fertilitu samcov. Nepovažuje sa za pravdepodobné, že by natalizumab po maximálnej odporúčanej dávke ovplyvnil fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

S TYSABRI neboli vykonané žiadne štúdie na zistenie jeho účinkov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ale vzhľadom na to, že pri použití TYSABRI boli často hlásené závraty, pacienti, u ktorých sa táto nežiaduca reakcia objavila, musia byť poučení tak, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým táto reakcia neuplynie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V placebom kontrolovaných štúdiách na 1617 pacientoch s SM liečených natalizumabom maximálne 2 roky (placebo: 1135) sa nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby vyskytli u 5,8 % pacientov liečených natalizumabom (placebo: 4,8 %). Počas 2 rokov trvania týchto štúdií hlásilo 43,5 % pacientov liečených natalizumabom nežiaduce reakcie (placebo: 39,6 %)

Z nežiaducich reakcií identifikovaných v placebom kontrolovaných štúdiách na pacientoch s SM pri podávaní natalizumabu v odporúčanej dávke sa uvádza najvyšší výskyt závratov, nauzey, urtikárie a stuhnutosti spojenej s infúziami.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s natalizumabom s výskytom o 0,5 % vyšším, ako bolo hlásené v súvislosti s placebom, sú uvedené nižšie.

Reakcie sú uvedené v súlade s odporúčanou terminológiou MedDRA podľa primárnych tried orgánových systémov MedDRA. Frekvencie výskytu boli definované nasledovne:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia močových ciest	Časté
	Nazofaryngitída	Časté
Poruchy imunitného systému	Urtikária	Časté
	Precitlivenosť	Menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závraty	Časté
	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie	Časté
	Nauzea	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Stuhnutosť	Časté
	Pyrexia	Časté
	Únava	Časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúznym podaním

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM bola príhoda súvisiaca s infúznym podaním definovaná ako nežiaduca udalosť vyskytujúca sa počas podávania infúzie alebo do 1 hodiny po jej skončení. Objavili sa u 23,1 % pacientov s SM liečených natalizumabom (placebo: 18,7 %). Príhody hlásené s natalizumabom častejšie ako s placebom zahŕňajú závraty, nauzeu, urtikáriu a stuhnutosť.

Reakcie precitlivenosti

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM sa reakcie precitlivenosti objavili až u 4 % pacientov. Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie sa objavili u menej ako 1 % pacientov, ktorí dostávali TYSABRI. Reakcie precitlivenosti sa obyčajne objavili počas podávania infúzie alebo do 1 hodiny po jej skončení (pozri časť 4.4). Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie precitlivenosti sprevádzané jedným alebo viacerými z nasledujúcich príznakov: hypotenzia, hypertenzia, bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, dyspnoe a angioedém spolu s ďalšími bežnými príznakmi, ako je vyrážka a urtikária.

Imunogénnosť

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM sa protilátky proti natalizumabu zistili u 10 % pacientov. Pretrvávajúce protilátky proti natalizumabu (jeden pozitívny

test potvrdený opakovaným testovaním minimálne po 6 týždňoch) sa vytvorili u približne 6 % pacientov. Protilátky boli zistené jednorazovo u ďalších 4 % pacientov. Pretrvávajúce protilátky boli spojené so značným poklesom účinnosti TYSABRI a zvýšením výskytu reakcií precitlivenosti. Ďalšie reakcie súvisiace s infúznym podaním v spojení s pretrvávajúcimi protilátkami zahŕňali stuhnutosť, nauzeu, vracanie a začervenanie kože (pozri časť 4.4).

Ak približne po 6 mesiacoch liečby vznikne podozrenie na pretrvávajúce protilátky, buď z dôvodu zníženej účinnosti, alebo pre výskyt reakcií súvisiacich s infúznym podaním, možno ich prítomnosť dokázať a potvrdiť následným testom 6 týždňov po prvom pozitívnom teste. Vzhľadom na to, že u pacientov s pretrvávajúcimi protilátkami môže byť znížená účinnosť alebo zvýšený výskyt reakcií precitlivenosti, alebo reakcií súvisiacich s infúznym podaním, má byť liečba u týchto pacientov ukončená.

Infekcie vrátane PML a oportúnnych infekcií

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM bol pomer výskytu infekcie približne 1,5 na jeden pacientorok u pacientov liečených natalizumabom aj u pacientov na placebe. Celkovo bol charakter infekcií u pacientov liečených natalizumabom a u pacientov na placebe podobný. V klinických štúdiách s SM bol hlásený jeden prípad hnačky spôsobenej kryptosporídiom. V iných klinických štúdiách boli hlásené ďalšie oportúnné infekcie, pričom niektoré prípady boli fatálne. Väčšina pacientov liečbu natalizumabom počas infekcií neprerušila a po primeranej liečbe sa dostavilo zotavenie.

V klinických štúdiách sa herpetické infekcie (vírus varicella-zoster, vírus herpes simplex) vyskytovali o niečo častejšie u pacientov liečených natalizumabom než u pacientov na placebe. Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady encefalitídy a meningitídy spôsobených vírusmi herpes simplex alebo varicella-zoster u pacientov so sklerózou multiplex, ktorým bol podávaný liek TYSABRI. Liečba liekom TYSABRI pred nástupom infekcie trvala niekoľko mesiacov až niekoľko rokov (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady PML z klinických štúdií, pozorovacích štúdií po uvedení lieku na trh a z pasívneho dohľadu nad liekom uvedeným na trh. PML zvyčajne vedie k závažnému postihnutiu alebo smrti (pozri časť 4.4). V rámci používania lieku TYSABRI po uvedení na trh boli tiež hlásené prípady JCV GCN. Príznaky JCV GCN sú podobné ako príznaky PML.

Prípady poruchy funkcie pečene

Po uvedení lieku na trh boli hlásené spontánne prípady závažných poškodení pečene, zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov a hyperbilirubinémie (pozri časť 4.4).

Anémia a hemolytická anémia

Z pozorovacích štúdií po uvedení lieku na trh boli hlásené zriedkavé závažné prípady anémie a hemolytickej anémie u pacientov liečených liekom TYSABRI.

Malignity

Počas viac ako 2 rokov liečby neboli pozorované rozdiely vo frekvencii výskytu alebo charaktere malignít medzi pacientmi liečenými natalizumabom a pacientmi na placebe. Vplyv natalizumabu na malignity však možno vylúčiť až po dlhodobom sledovaní liečby. Pozri časť 4.3.

Vplyv na laboratórne testy

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM bola liečba TYSABRI spojená so zvýšeným počtom cirkulujúcich lymfocytov, monocytov, eozinofilov, bazofilov a erytrocytov s jadrami. Zvýšené hladiny neutrofilov neboli pozorované. Nárast počtu lymfocytov,

monocytov, eozinofilov a bazofilov sa v porovnaní s východiskovými hodnotami pohyboval v rozpätí od 35 % do 140 % v jednotlivých druhoch buniek, ale ich priemerný počet zostal v rozmedzí normálnych hodnôt. Počas liečby TYSABRI bol pozorovaný mierny pokles hladín hemoglobínu (priemerný pokles 0,6 g/dl), hematokritu (priemerný pokles 2 %) a počtu erytrocytov (priemerný pokles $0,1 \times 10^6/l$). Všetky zmenené hematologické hodnoty sa vrátili na úroveň hodnôt pred liečbou zvyčajne do 16 týždňov po podaní poslednej dávky lieku a neboli spojené s klinickými príznakmi. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady eozinofilie (počet eozinofilov $> 1500/mm^3$) bez klinických príznakov. V prípadoch, keď bola liečba TYSABRI ukončená, zvýšené hladiny eozinofilov sa upravili.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA23.

Farmakodynamické účinky

Natalizumab je selektívny inhibítor adhezívnych molekúl a viaže sa na $\alpha 4$ -podjednotku ľudských integrínov, ktoré sa vo vysokej miere tvoria na povrchu všetkých leukocytov okrem neutrofilov. Konkrétne sa natalizumab viaže na $\alpha 4\beta 1$ integrín, blokujúc tak interakciu s jeho receptorom, adhezívnou molekulou-1 (VCAM-1) cievnych buniek, ligandmi osteopontínu a alternatívne prepojenej domény fibronektínu, spájajúceho segment-1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcie $\alpha 4\beta 7$ integrínu s adhezívnou molekulou-1 (MadCAM-1) mukózne addressínovej bunky. Narušenie týchto molekulárnych interakcií zabraňuje transmigrácii mononukleárných leukocytov cez endotel do zapáleného parenchýmového tkaniva. Ďalším mechanizmom účinku natalizumabu môže byť supresia prebiehajúcich zápalových reakcií v poškodených tkanivách inhibíciou interakcie leukocytov tvoriacich $\alpha 4$ s ich ligandmi v extracelulárnom matrixe a na parenchýmových bunkách. Natalizumab môže potláčať zápalovú aktivitu prítomnú v poškodenom mieste a inhibovať ďalší prívod imunitných buniek do zapálených tkanív.

V prípade SM sa predpokladá, že lézie sa objavia, keď aktivované T-lymfocyty prestúpia cez hematoencefalickú bariéru (HEB). Migrácia leukocytov cez HEB je sprostredkovaná interakciou medzi adhezívnymi molekulami zápalových buniek a endotelovými bunkami cievnej steny. Interakcia medzi $\alpha 4\beta 1$ a jeho cieľovým miestom je dôležitou zložkou patologického zápalu v mozgu a narušenie týchto procesov vedie k zmierneniu zápalu. Za normálnych podmienok sa VCAM-1 v mozgovom parenchýme netvorí. V prítomnosti prozápalových cytokínov je však syntéza VCAM-1 v endotelových bunkách a možno aj v bunkách glie v blízkosti miesta zápalu zvýšená. V prítomnosti zápalu v centrálnom nervovom systéme (CNS) pri SM je to práve interakcia $\alpha 4\beta 1$ s VCAM-1, CS-1 a osteopontínom, ktorá sprostredkuje silnú adhéziu a transmigráciu leukocytov do mozgového parenchýmu a môže udržiavať zápalovú kaskádu v tkanive CNS. Blokáda molekulových interakcií $\alpha 4\beta 1$ s jeho cieľovými molekulami znižuje zápalovú aktivitu prítomnú v mozgu pri SM a inhibuje ďalší prívod imunitných buniek do zapáleného miesta, a tak znižuje tvorbu alebo zväčšenie SM lézií.

Klinická účinnosť

Účinnosť monoterapie sa hodnotila v jednej randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií trvajúcej 2 roky (AFFIRM štúdia) u pacientov s relaps-remitujúcou SM, u ktorých sa vyskytol aspoň jeden klinický relaps počas roka pred zaradením do štúdie a ktorí mali na Kurtzkeho rozšírenej mierke stavu zneschopnenia (Expanded Disability Status Scale, EDSS) skóre medzi 0 a 5. Stredný vek bol 37 rokov a stredná dĺžka trvania choroby 5 rokov. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na liečbu TYSABRI 300 mg (n = 627) alebo na placebo (n = 315) podávané každé 4 týždne v celkovom počte do 30 infúzií. Neurologické hodnotenia boli vykonávané každých 12 týždňov a v období podozrenia na relaps. Vyšetrenia MR na odhalenie T1-vážených gadolínium (Gd) zvýraznených lézií a T2-hyperintenzívnych lézií sa konali jedenkrát za rok.

Údaje o štúdií a výsledky sú uvedené v nasledovnej tabuľke.

Štúdia AFFIRM: Hlavné parametre a výsledky		
Dizajn	Monoterapia; randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami v trvaní 120 týždňov	
Subjekty	RRSM (McDonaldove kritériá)	
Liečba	Placebo / Natalizumab 300 mg i. v. každé 4 týždne	
Vyhodnocovací parameter po jednom roku	Výskyt relapsov	
Vyhodnocovací parameter po dvoch rokoch	Progresia na EDSS	
Sekundárne vyhodnocovacie parametre	Premenné odvodené od výskytu relapsov / premenné odvodené od MR	
Subjekty	Placebo	Natalizumab
Randomizovaní	315	627
Ukončili 1 rok	296	609
Ukončili 2 roky	285	589
Vek v rokoch, medián (rozpätie)	37 (19-50)	36 (18-50)
Anamnéza SM v rokoch, medián (rozpätie)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Čas od stanovenia diagnózy v rokoch, medián (rozpätie)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapsy v posledných 12 mesiacoch, medián (rozpätie)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS - hodnota na začiatku, medián (rozpätie)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
VÝSLEDKY		
Ročný výskyt relapsov		
Po jednom roku (primárny vyhodnocovací parameter)	0,805	0,261
Po dvoch rokoch	0,733	0,235
Jeden rok	Pomer výskytu 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dva roky	Pomer výskytu 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Bez relapsov		
Po jednom roku	53 %	76 %
Po dvoch rokoch	41 %	67 %
Zneschopnenie		

Podiel progresí ¹ (12-týždňové potvrdenie; primárny výsledok)	29 %	17 %
	Pomer rizika 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Podiel progresí ¹ (24-týždňové potvrdenie)	23 %	11 %
	Pomer rizika 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MR (0-2 roky)		
Medián zmeny objemu T2-hyperintenzívnych lézií v %	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Priemerný počet nových alebo novozväčšených T2-hyperintenzívnych lézií	11,0	1,9 (p<0,001)
Priemerný počet T1-hypointenzívnych lézií	4,6	1,1 (p<0,001)
Priemerný počet Gd sa zväčšujúcich lézií	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progresia zneschopnenia bola definovaná ako aspoň 1,0-bodový nárast na EDSS v porovnaní s východiskovou hodnotou EDSS \geq 1,0 pretrvávajúci 12 alebo 24 týždňov alebo aspoň 1,5-bodový nárast na EDSS v porovnaní s východiskovou hodnotou EDSS = 0 pretrvávajúci 12 alebo 24 týždňov.		

V podskupine pacientov s liečbou rýchlo sa vyvíjajúcej relaps-remitujúcej SM (pacienti s 2 alebo viacerými relapsmi a 1 alebo viacerými Gd+ léziami) bol ročný výskyt relapsov 0,282 v skupine liečenej TYSABRI (n = 148) a 1,455 v skupine na placebe (n = 61) (p < 0,001). Pomer rizika pre progresiu zneschopnenia bol 0,36 (95 % CI: 0,17; 0,76) p = 0,008. Tieto výsledky boli získané z *post hoc* analýzy a majú byť interpretované s opatnosťou. Nie sú k dispozícii informácie o závažnosti relapsov pred zaradením pacientov do štúdie.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TYSABRI v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie so sklerózou multiplex (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovanom intravenóznom podávaní 300 mg dávky natalizumabu pacientom s SM bola pozorovaná priemerná maximálna sérová koncentrácia 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Stredné priemerné koncentrácie natalizumabu sa v ustálenom stave počas dávkovacieho obdobia nachádzali v rozmedzí od 23 $\mu\text{g/ml}$ do 29 $\mu\text{g/ml}$. Predpokladaný čas na dosiahnutie ustáleného stavu bol približne 36 týždňov.

Populačná farmakokinetická analýza sa uskutočnila na vzorkách od viac ako 1100 pacientov s SM, ktorí dostávali dávky natalizumabu od 3 do 6 mg/kg. Z týchto pacientov 581 dostávalo stabilnú dávku 300 mg v monoterapii. Priemerný \pm SD klírens bol v ustálenom stave $13,1 \pm 5,0$ ml/h a priemerný \pm SD biologický polčas 16 ± 4 dní. V analýze boli skúmané vplyvy vybraných parametrov vrátane telesnej hmotnosti, veku, pohlavia, funkcií pečene a obličiek a prítomnosti protilátok proti natalizumabu na farmakokinetiku. Ukázalo sa, že iba telesná hmotnosť a prítomnosť protilátok proti natalizumabu majú vplyv na farmakokinetiku natalizumabu. Telesná hmotnosť ovplyvňovala klírens menej ako priamoúmerne, a to tak, že zmena telesnej hmotnosti o 43 % spôsobila zmenu klírnsu o 31 % až 34 %. Zmena klírnsu nebola klinicky významná. Prítomnosť pretrvávajúcich protilátok proti natalizumabu zvýšila klírens natalizumabu približne 3-násobne, čo zodpovedá zníženým sérovým koncentráciám natalizumabu pozorovaným u pacientov s pretrvávajúcimi pozitívnymi protilátkami (pozri časť 4.8).

Farmakokinetika natalizumabu u pediatrických pacientov s SM alebo u pacientov s obličkovou alebo pečeneovou nedostatočnosťou nebola študovaná.

Vplyv výmeny plazmy na klírens a farmakodynamiku natalizumabu bol hodnotený v štúdií s 12 pacientmi s SM. Odhadované celkové odstránenie natalizumabu po 3 výmenách plazmy (v priebehu 5 – 8 dní) bolo asi 70 – 80 %. Je to porovnateľné s približne 40 % pozorovanými v skorších štúdiách, v ktorých merania prebehli po ukončení liečby natalizumabom počas podobného sledovaného obdobia. Vplyv výmeny plazmy na obnovu migrácie lymfocytov a nakoniec ani jej klinický význam nie sú známe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V súlade s farmakologickou aktivitou natalizumabu sa pozmenený tok lymfocytov prejavil ako zvýšenie počtu bielych krviniek, ako aj zvýšenie hmotnosti sleziny vo väčšine *in vivo* štúdií. Tieto zmeny boli reverzibilné a nežiaduce toxikologické dôsledky neboli dokázané.

V štúdiách na myšiach nevedlo podávanie natalizumabu k zvýšenému rastu a metastázovaniu melanómu a lymfoblastických nádorových buniek leukémie.

V testoch Ames alebo testoch s ľudskými chromozomálnymi aberáciami sa klastogénne alebo mutagénne účinky natalizumabu nepozorovali. Natalizumab nevykazoval žiadne účinky v *in vitro* testoch proliferácie alebo cytotoxicity karcinogénnej línie pozitívnej na α 4-integrín.

Zníženie plodnosti samíc morčiat bolo pozorované v jednej štúdií pri dávkach prevyšujúcich dávkovanie u ľudí; natalizumab neovplyvňoval fertilitu samcov.

Vplyv natalizumabu na reprodukciu sa hodnotil v 5 štúdiách, v 3 s morčatami a v 2 s opicami makakmi jávskymi. V týchto štúdiách neboli preukázané jeho teratogénne účinky ani účinky na rast mláďat. V jednej štúdií s morčatami sa zaznamenal mierny pokles v prežívaní mláďat. V štúdií s opicami bol dvojnásobný počet potratov v skupinách liečených 30 mg/kg natalizumabom v porovnaní s príslušnými kontrolnými skupinami. V tomto výsledku sa odzrkadlil vysoký výskyt potratov v liečených skupinách prvej kohorty, ktorý nebol pozorovaný v druhej kohorte. V nijakej inej štúdií sa nezaznamenali účinky na počet potratov. Štúdia s gravidnými opicami makakmi jávskymi ukázala s natalizumabom súvisiace zmeny plodov, ktoré zahŕňali miernu anémiu, znížený počet krvných doštičiek, zvýšenú hmotnosť sleziny a zníženú hmotnosť pečene a týmusu. Tieto zmeny súviseli so zvýšenou extramedulárnou hematopoézou v slezine, atrofiou týmusu a zníženou pečenoovou hematopoézou. Počet krvných doštičiek bol taktiež znížený u mláďat narodených matkám liečených natalizumabom do pôrodu, anémia však u týchto mláďat nebola dokázaná. Všetky zmeny boli pozorované pri dávkach prevyšujúcich dávkovanie u ľudí a po vylúčení natalizumabu sa normalizovali.

U opíc makakov jávskych liečených natalizumabom do pôrodu boli nízke hladiny natalizumabu dokázané v materskom mlieku niekoľkých zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80 (E433)
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

TYSABRI sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Zriedený roztok

Po zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa odporúča okamžité použitie. Ak sa nepoužije okamžite, musí sa zriedený roztok uchovávať od 2 °C do 8 °C a musí sa infúzne podať do 8 hodín po zriedení. Za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte vo vonkajšom kartónovom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml koncentráту v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma) a uzáverom (hliník) so snímateľnou čiapočkou.

Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka v kartónovom obale.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie:

- Pred zriedením a podaním skontrolujte, či injekčná liekovka TYSABRI neobsahuje častice. Ak sú častice prítomné a/alebo nie je tekutina v injekčnej liekovke bezfarebná, číra až slabo opaleskujúca, nesmie sa injekčná liekovka použiť.
- Pri príprave roztoku TYSABRI na intravenóznou (i. v.) infúziu použite aseptickú techniku. Z injekčnej liekovky odstráňte snímateľnú čiapočku. Vložte injekčnú ihlu do injekčnej liekovky cez stred gumovej zátky a odoberte 15 ml infúzneho koncentrátu.
- Pridajte 15 ml infúzneho koncentrátu k 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Opatrne roztok TYSABRI obráťte, aby sa celkom premiešal. Netrepte.
- TYSABRI sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.
- Pred podaním zriedený liek vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice alebo nezmenil farbu. Nepoužívajte ho, ak zmenil farbu alebo sú v ňom viditeľné cudzie častice.
- Zriedený liek sa má podať čo najskôr a do 8 hodín po zriedení. Ak sa zriedený liek uchováva pri 2°C - 8°C (neuchovávajúte v mrazničke), pred infúznym podaním nechajte roztok ohriať na izbovú teplotu.
- Zriedený roztok sa musí podať intravenóznou infúziou počas 1 hodiny rýchlosťou približne 2 ml za minútu.

- Po ukončení infúzie premyte intravenózne trubice injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Biogen Idec Limited,
Innovation House,
70 Norden Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4AY
Spojené kráľovstvo

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/346/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. júna 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Na základe toho, ako sú pacienti v súčasnosti liečení TYSABRI sledovaní v jednotlivých štátoch, držiteľ rozhodnutia o registrácii prerokuje a dohodne s národnými kompetentnými orgánmi primerané opatrenia na ďalšiu podporu tohto sledovania (napr. registre, postregistračné pozorovacie štúdie). Držiteľ rozhodnutia o registrácii urobí dohodnuté opatrenia pre sledovanie v časovom rámci schválenom národnými kompetentnými orgánmi.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí po prerokovaní a odsúhlasení národnými kompetentnými orgánmi každého členského štátu, v ktorom je TYSABRI na trhu, zabezpečiť, že všetci lekári, ktorí plánujú predpisovať TYSABRI, dostanú lekárske balíček s nasledujúcim obsahom:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľa
- Informácie pre lekárov o TYSABRI
- Pohotovostná karta pre pacienta
- Formuláre o začatí liečby a o pokračovaní v liečbe
- Formulár o ukončení liečby

Informácie pre lekárov o TYSABRI musia obsahovať nasledujúce dôležité časti:

- Liečba TYSABRI musí byť iniciovaná a nepretržite vedená špecializovanými lekármi skúsenými v diagnostike a liečbe neurologických ochorení v centrách s okamžitým prístupom k vyšetreniu MR.
- Informácie o tom, že pri liečbe TYSABRI sa môžu vyskytnúť atypické/oportúnne infekcie, predovšetkým PML, ktoré zahŕňajú nasledujúce:
 - o riziko PML sa zvyšuje s predlžujúcim trvaním liečby a liečba dlhšia než 24 mesiacov nesie v sebe ďalšie riziko a iné faktory, ktoré sa spájajú so zvýšeným rizikom vzniku PML:
 - prítomnosť protilátok proti JCV,
 - úroveň protilátkovej odpovede (indexu) u pacientov, ktorí v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu,
 - liečba imunosupresívami pred používaním TYSABRI;
 - o rozvrstvenie rizika vzniku PML na základe identifikovaných rizikových faktorov a prítomnosti rizika PML v danom časovom intervale liečby, ako aj kumulatívneho rizika PML;
 - o diagnostika a prognóza symptomatickej a asymptomatickej PML
 - odlíšenie PML od SM;
 - o algoritmus zvládania PML;
 - o odporúčanie, aby pacienti mali vyšetrenia MR v nasledujúcich obdobiach:
 - v priebehu 3 mesiacov pred začatím liečby TYSABRI,
 - raz ročne počas liečby TYSABRI,
 - častejšie vyšetrenia MR (napr. každé 3 až 6 mesiacov) u pacientov s vysokým rizikom PML,
 - pri prvých prejavoch akýchkoľvek príznakov indikujúcich možnosť PML;
 - o opis MR protokolov pre vstupné vyšetrenie, pre bežný skrining a v prípade podozrenia na PML;
 - o testovanie protilátok proti JCV, frekvencia testovania, interpretácia kvalitatívnych a kvantitatívnych výsledkov, séroprevalencia protilátok proti JCV a miera sérokonverzie v priebehu času;
 - o stratégia monitorovania po ukončení liečby liekom TYSABRI;
 - o potreba informovať pacientov o prínosoch a rizikách liečby TYSABRI a odovzdať im:

- formulár o začatí liečby,
- pohotovostnú kartu pre pacienta s textom schváleným Výborom pre liečivá na humánne použitie (CHMP);
- o ak má liečba pokračovať dlhšie ako 24 mesiacov, pacientov je nutné informovať o zvýšenom riziku PML a poskytnúť im formulár o pokračovaní v liečbe;
- o možnosť iných oportúnnych infekcií;
- o nutnosť informovať národný kompetentný orgán o všetkých prípadoch PML.
- Informácie o nasledujúcich nežiaducich reakciách:
 - o reakcie súvisiace s infúznym podaním;
 - o reakcie precitlivenosti;
 - o tvorba protilátok.
- Informácie o akomkoľvek registri či inom sledovacom systéme založenom v členskom štáte a o tom, ako doň zaraďovať pacientov.

Formulár o začatí liečby musí obsahovať nasledujúce prvky:

- cieľom formulára o začatí liečby je poskytnúť pacientom informácie o PML a IRIS;
- informácie o PML a IRIS vrátane rizika vzniku PML v priebehu liečby liekom TYSABRI rozvrstveného na základe predchádzajúcej liečby imunosupresívami a infekcie vírusom JC;
- potvrdenie, že lekár prediskutoval riziká PML i riziko IRIS v prípade, ak bola liečba prerušená na základe podozrenia na výskyt PML;
- potvrdenie o tom, že pacient si uvedomuje riziká PML a dostal výtlačok formulára a pohotovostnú kartu pre pacienta;
- pacientove údaje, podpis a dátum;
- meno predpisujúceho lekára, podpis a dátum;
- dátum začatia liečby.

Formulár o pokračovaní v liečbe musí obsahovať informácie z formulára o začatí liečby a navyše i vyjadrenie, že riziká PML sa zvyšujú s dĺžkou liečby a že liečba dlhšia než 24 mesiacov nesie v sebe ďalšie riziko.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

TYSABRI 300 mg infúzny koncentrát
natalizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka koncentráту s objemom 15 ml obsahuje 300 mg natalizumabu (20 mg/ml). Po rozriedení obsahuje infúzny roztok cca 2,6 mg/ml natalizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80 (E433), voda na injekciu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát.

1 x 15 ml injekčná liekovka.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.

Roztok sa má pred infúziou rozriediť.

Po rozriedení netrepte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte vo vonkajšom kartónovom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Biogen Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/346/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

TYSABRI 300 mg infúzny koncentrát
natalizumab
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Roztok sa má pred infúziou rozriediť. Po rozriedení netrepte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

15 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

TYSABRI 300 mg infúzny koncentrát natalizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Okrem tejto písomnej informácie pre používateľa dostanete aj pohotovostnú kartu pre pacienta s dôležitými informáciami o bezpečnosti, ktoré musíte vedieť predtým, ako vám bude podané TYSABRI (vyslov TAI-SA-BRI), ako aj počas liečby TYSABRI.

- Túto písomnú informáciu a pohotovostnú kartu pre pacienta si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali. Písomnú informáciu a pohotovostnú kartu pre pacienta majte vždy so sebou v priebehu liečby a počas 6 mesiacov po poslednej dávke TYSABRI, pretože vedľajšie účinky sa môžu objaviť aj po ukončení liečby.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je TYSABRI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete TYSABRI
3. Ako používať TYSABRI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TYSABRI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je TYSABRI a na čo sa používa

TYSABRI obsahuje liečivo (natalizumab). Táto účinná zložka sa nazýva monoklonálna protilátka. Tieto protilátky účinkujú tak, že sa v tele naviažu na bielkoviny, čím zbavujú tieto bielkoviny ich škodlivého účinku.

TYSABRI sa používa na liečbu sklerózy multiplex (SM). SM spôsobuje zápal v mozgu, ktorý poškodzuje nervové bunky. TYSABRI zabraňuje bunkám, ktoré spôsobujú zápal, aby sa dostali do vášho mozgu. Tým sa znižuje poškodenie nervov spôsobované SM.

Aké sú príznaky sklerózy multiplex?

Príznaky SM sa u jednotlivých pacientov líšia a u vás sa môžu objaviť len niektoré z nich alebo žiadne.

Príznaky môžu zahŕňať: problémy s chôdzou, trpnutie tváre, horných alebo dolných končatín, problémy s videním, únavu, pocit nerovnováhy alebo závratov, problémy s močovým mechúrom a črevami, ťažkosti s myslením a koncentráciou, depresiu, akútnu alebo chronickú bolesť, sexuálne problémy, stuhnutosť a svalové kŕče. Prepuknutie týchto príznakov sa nazýva relaps (tiež známy ako vzplanutie alebo atak). Keď sa relaps objaví, môžete nástup príznakov zaznamenať náhle, počas

niekoľkých hodín, alebo pomaly nastupujú v priebehu niekoľkých dní. Príznaky zvyčajne postupne ustúpia (to sa nazýva remisia).

V klinických skúšaníach TYSABRI spomaľovalo zhoršovanie zneschopňujúcich účinkov SM približne na polovicu a taktiež znižovalo počet atakov SM asi o dve tretiny. Keď vám podajú TYSABRI, možno si nevšimnete žiadne zlepšenie, napriek tomu TYSABRI môže pôsobiť proti zhoršovaniu vašej SM.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete TYSABRI

Pred začatím liečby liekom TYSABRI je dôležité, aby ste sa s vaším lekárom porozprávali o prínosoch, ktoré od tejto liečby očakávate, ako aj o rizikách, ktoré s ňou súvisia.

Nepoužívajte TYSABRI

- ak ste alergický na natalizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak vám váš lekár povedal, že máte PML (progresívna multifokálna leukoencefalopatia). PML je zriedkavá infekcia mozgu.
- ak vám váš lekár povie, že máte vážny problém s imunitným systémom (spôsobený ochorením ako napríklad HIV alebo niektorými liekmi, ktoré užívate alebo ste užívali, napr. mitoxantron alebo cyklofosfamid).
- ak užívate interferón beta alebo glatirameracetát. Tieto lieky sú na SM a nemôžu byť súběžne s TYSABRI užívané (pozri nižšie Iné lieky a TYSABRI).
- ak máte aktívne nádorové ochorenie (s výnimkou kožného nádorového ochorenia nazývaného bazocelulárny karcinóm).
- ak máte menej ako 18 rokov.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať TYSABRI.

Infekcie

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte, alebo si myslíte, že máte nejaký druh infekcie (pozri vedľajšie účinky). Niektoré infekcie, iné ako PML, môžu byť tiež závažné a môžu ich spôsobiť vírusy, baktérie alebo iné príčiny.

Vyskytli sa prípady zriedkavej infekcie mozgu nazývanej PML (progresívna multifokálna leukoencefalopatia), ktoré sa objavili u pacientov používajúcich TYSABRI. PML môže spôsobiť závažné postihnutie a môže byť smrteľná.

- Príznaky PML sa môžu podobat' relapsu SM (t. j. slabosť alebo zmeny videnia). Preto, ak sa domnievate, že sa vaša SM zhoršuje, alebo ak zaznamenáte akékoľvek nové príznaky počas liečby liekom TYSABRI alebo do 6 mesiacov po zastavení liečby liekom TYSABRI, je veľmi dôležité, aby ste čo najskôr informovali svojho lekára.
- Porozprávajte sa s vaším partnerom alebo opatrovatel'mi a informujte ich o vašej liečbe. Môžu sa dostať príznaky, ktoré by ste sami mohli prehliadnuť, ako sú zmeny nálady alebo

správania, výpadky pamäti, ťažkosti s rečou a komunikáciou, ktoré potrebuje váš lekár ďalej preskúmať, aby vylúčil PML. Majte na pamäti príznaky, ktoré sa môžu objaviť až do 6 mesiacov od zastavenia liečby liekom TYSABRI.

- Túto informáciu nájdete aj v pohotovostnej karte pre pacienta, ktorú vám odovzdal váš lekár. Je dôležité, aby ste pohotovostnú kartu mali stále pri sebe a ukázali ju svojmu partnerovi alebo ošetrovateľom.

PML sa spája s nekontrolovaným množením JC vírusu v mozgu, nie je však známe, prečo u niektorých pacientov liečených liekom TYSABRI k tomuto množeniu dochádza. Ochorenie nazývané JCV GCN (JCV neuropatia granulárnych buniek) je tiež spôsobované JC vírusom a vyskytlo sa u niektorých pacientov liečených liekom TYSABRI. Príznaky JCV GCN sú podobné ako príznaky PML. JC vírus je bežný vírus, ktorým sa nakazí mnoho ľudí, ale zvyčajne nespôsobuje zjavné ochorenie.

Pred začatím liečby liekom TYSABRI vám lekár môže urobiť krvný test, aby skontroloval, či máte protilátky proti JC vírusu. Tieto protilátky sú znakom toho, že ste boli infikovaný vírusom JC. Lekár vám môže tento krvný test zopakovať počas liečby liekom TYSABRI, aby skontroloval, či nedošlo k zmene.

Riziko PML pri liečbe liekom TYSABRI je vyššie:

- ak máte v krvi protilátky proti JC vírusu.
- čím dlhšie ste liečený, zvlášť ak ste liečený dlhšie než dva roky.
- ak ste v minulosti používali liek nazývaný imunosupresívum. Tieto lieky znižujú činnosť imunitného systému.

Ak máte všetky tri vyššie popísané riziká, je pravdepodobnosť vzniku PML u vás vyššia.

Ak ste v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu a používali ste liek TYSABRI 2 roky alebo dlhšie, úroveň vašej protilátkovej odpovede proti JC vírusu môže súvisieť s rizikom vzniku PML.

U pacientov s nižším rizikom PML môže lekár tento test opakovať pravidelne, aby zistil, či sa niečo nezmenilo:

- ak nemáte v krvi protilátky proti JC vírusu ALEBO
- ak sa liečíte dlhšie ako 2 roky a máte nižšiu hladinu protilátok proti JC vírusu v krvi.

Pred začatím používania TYSABRI a po používaní TYSABRI dlhšie ako dva roky je potrebné prediskutovať s vaším lekárom, či je TYSABRI pre vás tou najvhodnejšou liečbou.

U pacientov s PML sa po liečbe PML, keď sa TYSABRI odstráni z tela, dá očakávať reakcia nazývaná IRIS (imunoreštitučný zápalový syndróm). IRIS môže viesť k zhoršeniu vášho stavu vrátane zhoršenia funkcie mozgu.

Alergické reakcie

Niekoľko pacientov malo alergické reakcie na TYSABRI. Váš lekár bude kontrolovať výskyt alergických reakcií v priebehu infúzie a počas 1 hodiny po jej skončení.

Bude TYSABRI vždy účinkovať?

U niektorých pacientov, ktorí používajú TYSABRI, môže po nejakom čase prirodzená obranyschopnosť tela zastaviť riadne pôsobenie TYSABRI (telo si vytvorí protilátky proti TYSABRI).

Váš lekár sa môže rozhodnúť vyšetriť vám krv, aby zistil, či u vás TYSABRI riadne účinkuje, a ak je to potrebné, jeho podávanie zastaví.

Iné lieky a TYSABRI

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

- TYSABRI **nesmiete** používať, ak ste liečený inými liekmi na liečbu SM, ako sú interferóny beta alebo glatirameracetát.
- Je možné, že TYSABRI nebudete môcť používať, ak v súčasnosti dostávate alebo ste predtým dostávali lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém, napr. mitoxantron alebo cyklofosamid.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

- Ak ste tehotná, nepoužívajte TYSABRI bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom. Ihneď oznámte vášmu lekárovi, ak ste tehotná, myslíte si, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť.
- Počas používania TYSABRI nedojčíte. Poradte sa so svojim lekárom o tom, či sa máte rozhodnúť dojsť alebo používať TYSABRI.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neuskutočnili sa štúdie na zistenie účinkov TYSABRI na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak však pocítite závraty, častý vedľajší účinok TYSABRI, nesmiete viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

TYSABRI obsahuje sodík

Každá injekčná liekovka TYSABRI obsahuje 2,3 mmol (alebo 52 mg) sodíka. Po zriedení na použitie obsahuje tento liek 17,7 mmol (alebo 406 mg) sodíka na 1 dávku. To sa má vziať do úvahy, ak máte kontrolovanú sodíkovú diétu.

3. Ako používať TYSABRI

TYSABRI vám podá lekár so skúsenosťami v liečbe SM.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

- Odporúčaná dávka pre dospelých je 300 mg podaná každé 4 týždne.
- TYSABRI musí byť zriedený predtým, ako vám bude podaný. Podáva sa do žily (intravenóznou infúziou), obyčajne do hornej končatiny. Trvá to asi 1 hodinu.
- Informácie pre lekárov a ostatných zdravotníckych pracovníkov o príprave a podaní TYSABRI sa nachádzajú na konci tejto písomnej informácie.
- Je dôležité pokračovať v tejto liečbe tak dlho, pokým vy a váš lekár usudzujete, že vám pomáha. Neprerušované podávanie TYSABRI je dôležité, najmä počas prvých mesiacov liečby.

Dôvodom je, že pacienti, ktorí dostali jednu alebo dve dávky TYSABRI a potom prerušili liečbu na tri mesiace a viac, mali vyššiu pravdepodobnosť alergickej reakcie pri obnovení liečby.

Ak vynecháte dávku TYSABRI

Ak vynecháte vašu zvyčajnú dávku TYSABRI, dohodnite sa so svojím lekárom, aby ste ju dostali čo najskôr. Potom môžete pokračovať v liečbe ďalšími dávkami TYSABRI každé 4 týždne.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto písomnej informácii alebo ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky o TYSABRI, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Príznaky závažných infekcií zahŕňajú:

- horúčku neznámeho pôvodu,
- závažnú hnačku,
- dychovú nedostatočnosť,
- dlhotrvajúce závraty,
- bolesť hlavy,
- stratu telesnej hmotnosti,
- skleslosť.

Skupina príznakov spôsobených závažnou infekciou mozgu zahŕňa:

- zmeny osobnosti a správania, ako zmätenosť, delírium alebo strata vedomia, epileptické záchvaty (kŕče), bolesť hlavy, nevoľnosť/vracanie, stuhnutosť šije, extrémna precitlivosť na jasné svetlo, horúčka, vyrážky (kdekoľvek na tele).

Uvedené príznaky môžu byť spôsobené infekciou mozgu (*encefalitída*) alebo mozgových blán (*meningitída*).

Prejavy alergie na TYSABRI počas infúzie alebo krátko po nej:

- svrbivá vyrážka (žihľavka),
- opuch tváre, pier alebo jazyka,
- ťažkosti s dýchaním,
- bolesti alebo ťažkosti na hrudníku,
- zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku (zistí to váš lekár alebo zdravotná sestra, ak sledujú váš krvný tlak).

Prejavy možného problému s pečňou:

- zožltnutie pokožky alebo očných bielok,
- nezvyčajné stmavnutie moču.

TYSABRI môže mať tiež iné vedľajšie účinky.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú zoradené podľa toho, ako často boli hlásené v klinických skúšaníach:

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u 1 z 10 osôb:

- infekcia močových ciest,
- bolesť hrdla a výtok z nosa alebo upchaný nos,
- triaška,
- svrbivá vyrážka (žihľavka),
- bolesť hlavy,
- závraty,
- pocit nutkania na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- bolesť kĺbov,
- horúčka,
- únava.

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u 1 zo 100 osôb:

- závažná alergia (precitlivenosť),
- progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u 1 z 1 000 osôb:

- nezvyčajné infekcie (tzv. „oportúnne infekcie“),
- ťažká anémia (pokles počtu červených krviniek, ktorý sa môže u vás prejaviť bledosťou kože a dýchavičnosťou alebo pocitom nedostatku energie).

Čo najskôr informujte svojho lekára, ak si myslíte, že máte infekciu.

Ukážte pohotovostnú kartu a túto písomnú informáciu každému lekárovi, ktorý vás lieči, nielen vášmu neurológovi.

Tieto informácie nájdete aj v pohotovostnej karte pre pacienta, ktorú ste dostali od vášho lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať TYSABRI

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a kartónovom obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky:

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom kartónovom obale na ochranu pred svetlom.

Pripravený roztok:

Po zriedení sa odporúča okamžité použitie. Ak sa nepoužije okamžite, musí sa rozriedený roztok uchovávať pri 2 °C – 8 °C a do 8 hodín po rozriedení sa musí infúzne podať.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete v tekutine viditeľné častice a/alebo je tekutina v injekčnej liekovke sfarbená.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo TYSABRI obsahuje

Liečivo je natalizumab. Každá injekčná liekovka koncentrátu s objemom 15 ml obsahuje 300 mg natalizumabu (20 mg/ml). Po zriedení infúzny roztok obsahuje približne 2,6 mg/ml natalizumabu.

Ďalšie zložky sú:

monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného,
heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného,
chlorid sodný (pozri časť 2 TYSABRI obsahuje sodík),
polysorbát 80 (E433),
voda na injekciu.

Ako vyzerá TYSABRI a obsah balenia

TYSABRI je číra, bezfarebná až mierne opaleskujúca tekutina. Každý kartónový obal obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Biogen Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Spojené kráľovstvo

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Luxembourg/Luxemburg
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

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT Limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 00 52 50

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

MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

1. Pred zriedením a podaním skontrolujte, či injekčná liekovka TYSABRI neobsahuje častice. Ak sú častice prítomné a/alebo nie je tekutina v injekčnej liekovke bezfarebná, číra až slabo opaleskujúca, nesmie sa injekčná liekovka použiť.
2. Pri príprave roztoku TYSABRI na intravenóznou (i. v.) infúziu použite aseptickú techniku. Z injekčnej liekovky odstráňte snímateľnú čiapočku. Vložte injekčnú ihlu do injekčnej liekovky cez stred gumovej zátky a odoberte 15 ml infúzneho koncentrátu.
3. Pridajte 15 ml infúzneho koncentrátu k 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Opatrne injekčnú liekovku obráťte, aby sa roztok celkom premiešal. Netrepte.
4. TYSABRI sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.
5. Pred podaním zriedený liek vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice alebo nezmenil farbu. Nepoužívajte ho, ak zmenil farbu alebo ak sú v ňom viditeľné cudzie častice.
6. Zriedený liek sa má podať čo najskôr, ale najneskôr do 8 hodín po zriedení. Ak sa zriedený liek uchováva pri 2 °C – 8 °C (neuchovávajú v mrazničke), pred infúznym podaním nechajte roztok ohriať na izbovú teplotu.
7. Zriedený roztok sa musí podať intravenóznou infúziou počas 1 hodiny rýchlosťou približne 2 ml za minútu.
8. Po ukončení infúzie premyte intravenózne trubice injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
9. Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.
10. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku vráťte do lekárne.