

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tysabri 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje natalizumabum 150 mg.

Natalizumab je rekombinantní humanizovaná protilátka proti- α 4-integrinu produkovaná linií myších buněk na základě technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Bezbarvý až slabě žlutý, slabě opalizující až 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 (RRRS) 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 RRRS, definovanou 2 nebo více relapsy v jednom roce a s 1 nebo více gadolinem zkontrastněnými ložisky na magnetické rezonanci (MR) mozku nebo významným zvýšením počtu T2 ložisek ve srovnání s předchozím nedávno provedeným MR.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat a nepřetržitě sledovat specializovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění na pracovištích se snadným přístupem k MR. Léčba v domácím prostředí se nedoporučuje. Přípravek má podávat zdravotnický pracovník a pacienti se musí sledovat pro časné známky a příznaky progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Pacienti, kteří jsou léčeni tímto léčivým přípravkem, 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, především o zvýšeném riziku PML, a spolu se svými pečovateli musí být poučeni o časných příznacích PML.

K dispozici musí být prostředky ke zvládnutí hypersenzitivních reakcí a přístup k MR. V populaci pacientů dosud neléčených přípravkem Tysabri jsou k dispozici pouze omezené údaje o subkutánní formě podání (viz bod 4.4).

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 potvrdit, že tito pacienti nemají narušenou imunitu (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka pro subkutánní podání je 300 mg jednou za 4 týdny. Vzhledem k tomu, že jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 150 mg natalizumabu, pacientovi je třeba podat dvě předplněné injekční stříkačky.

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

Údaje o bezpečnosti a účinnosti natalizumabu (intravenózní infuze) 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 podáváním tohoto léčivého přípravku a přítomnost protilátek proti JC viru (virus Johna Cunninghama) (viz bod 4.4).

Opětovné podávání

Účinnost opětovného podávání nebyla stanovena (údaje o bezpečnosti viz bod 4.4).

Jakoukoliv změnu ve způsobu podání léčivého přípravku je třeba provést čtyři týdny po podání předchozí dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Podávání tohoto léčivého přípravku 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.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Určeno k subkutánní injekci podané zdravotnickým pracovníkem.

Je třeba podat dvě předplněné injekční stříkačky (celková dávka 300 mg) jednu po druhé bez významné prodlevy. Druhá injekce má být podána do 30 minut po první injekci.

Subkutánní injekce se mají podávat do stehna, břicha nebo zadní strany horní části paže. Injekce nemají být podávány do místa na těle, kde je kůže podrážděná, začervenalá, pohmožděná, infikovaná nebo zjizvená. Při vyjímání injekční stříkačky z místa podání injekce je třeba pustit píst, zatímco budete jehlu vytahovat přímo ven. Tím dojde k zakrytí jehly ochranným systémem jehly. Druhou injekci je třeba podat více než 3 cm od místa aplikace první injekce (viz pokyny pro podání na konci příbalové informace).

Pacienti musí být během podávání subkutánních injekcí a až 1 hodinu po aplikaci sledováni pro případný výskyt známek a příznaků reakcí na injekci včetně hypersenzitivity.

V případě prvních šesti dávek natalizumabu je třeba u pacientů dosud neléčených natalizumabem během podávání injekcí a 1 hodinu po aplikaci sledovat známky a příznaky reakcí na injekci, včetně hypersenzitivity. U pacientů, kteří jsou v současné době léčeni natalizumabem a kterým bylo podáno již nejméně 6 dávek, nezávisle na způsobu podání natalizumabu použitého pro prvních 6 dávek, lze u následných subkutánních injekcí, pokud se u pacientů neobjeví žádné reakce na injekci, dle klinického úsudku jednorázovou dobu sledování po dávce zkrátit nebo zcela vynechat.

Přípravek Tysabri 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce není určen k intravenózní infuzi a musí být podáván pouze formou subkutánní injekce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

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

Kombinace s jinými DMT.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Použití tohoto léčivého přípravku 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. Pacienti musí být po celou dobu léčby sledováni v pravidelných intervalech a mají být spolu se svými pečovateli poučeni o časných znamkách a příznacích PML. JC virus rovněž způsobuje neuronopatii granulárních buněk (GCN), která byla hlášena u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem. Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML (tj. cerebelární syndrom).

Se zvýšeným rizikem PML jsou spojeny následující 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.
- Užívání imunosupresivních léčiv před podáváním tohoto léčivého přípravku.

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 tímto léčivým přípravkem déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni imunosupresivou), je riziko vzniku PML významně vyšší.

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

U pacientů testovaných pozitivně na protilátky proti viru JC prodloužený interval dávkování natalizumabu (průměrný interval dávkování je přibližně 6 týdnů) naznačuje spojení s nižším rizikem PML ve srovnání se schváleným dávkováním. Pokud je interval dávkování prodloužený, je nutná opatrnost, protože účinnost prodlouženého intervalu dávkování nebyla stanovena a související poměr přínosů a rizik není v současnosti známý (viz bod 5.1). Snížení rizika vzniku PML je založeno na údajích získaných při intravenózním způsobu podávání. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o bezpečnosti nebo účinnosti pro prodloužený interval dávkování při subkutánním způsobu podávání. Více informací naleznete v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

U pacientů, kteří se považují za vysoce rizikové, má tato léčba 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 tímto léčivým přípravkem. Serologické testování protilátek proti viru JC se doporučuje před zahájením léčby nebo u pacientů léčených tímto léčivým 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 imunosupresivou, 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 / výměny plazmy (plasma exchange, 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 MR

Před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem musí být k dispozici jako reference současné MR (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 MR vyšetření za použití zkráceného protokolu (např. každých 3 až 6 měsíců). To zahrnuje:

- pacienty, kteří mají všechny 3 rizikové faktory vzniku PML (tj. mají pozitivní nález protilátek proti viru JC a byli léčeni tímto léčivým přípravkem déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni imunosupresivou),
- nebo
- pacienty, kteří nebyli v minulosti léčeni imunosupresivou, ale mají vysoký index protilátek proti viru JC a jsou léčeni tímto léčivým přípravkem déle než 2 roky.

Ze současných poznatků vyplývá, že riziko vzniku PML u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem po dobu delší než 2 roky při hodnotě indexu menší nebo rovné 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 tohoto léčivého přípravku při převedení pacientů z DMT s imunosupresivním účinkem. Není známo, zda u pacientů převedených z těchto terapií na tuto léčbu existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tyto pacienti častěji sledováni (tj. podobně jako pacienti převedení z imunosupresiv na tento léčivý přípravek).

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

Další informace pro lékaře týkající se zvládnutí rizika vzniku PML u pacientů léčených natalizumabem 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 má 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 MR, přednostně s kontrastní látkou (pro porovnání se vstupním MR 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 Odborné poradenství). Jakmile lékař vyloučí PML nebo JCV GCN (v případě nutnosti zopakováním klinických, zobrazovacích nebo laboratorních vyšetření, pokud klinické podezření přetrvává), lze podávání obnovit.

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

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

Jestliže se u pacienta vyvine PML, musí být podávání tohoto léčivého přípravku trvale ukončeno.

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

V retrospektivní analýze u pacientů léčených natalizumabem nebyl mezi pacienty, kterým byla provedena PLEX, a pacienty, kterým provedena nebyla, pozorován žádný rozdíl ve 2letém přežití od stanovení diagnózy PML. Informace o dalších aspektech léčby PML naleznete v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

PML a IRIS (imunorestituční zánětlivý syndrom)

IRIS se vyskytuje téměř u všech pacientů s PML léčených tímto léčivým přípravkem po vysazení tohoto léčivého přípravku nebo jeho eliminaci z oběhu. 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 a aplikovat vhodnou léčbu souvisejícího zánětu (viz další informace v Informacích pro lékaře a pokynech k léčbě).

Infekce včetně jiných oportunních infekcí

Při podávání tohoto léčivého přípravku 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 podávání tohoto léčivého přípravku u pacientů bez těchto komorbidit nelze v současnosti vyloučit. Oportunní infekce byly rovněž zjištěny u pacientů s RS léčených tímto léčivým přípravkem v monoterapii (viz bod 4.8).

Léčba zvyšuje riziko rozvoje encefalitidy a meningitidy způsobené viry *herpes simplex* a *varicella zoster*. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s roztroušenou sklerózou při této léčbě 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 tento léčivý přípravek, 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 tímto léčivým přípravkem.

Lékaři předepisující tento léčivý přípravek mají vzít na vědomí možnost, že se během léčby mohou objevit jiné oportunní infekce a měli by je zahrnout do diferenciální diagnózy infekcí, k nimž dochází u pacientů léčených přípravkem Tysabri. Při podezření na oportunní infekci je třeba podávání pozastavit do doby, dokud na základě dalších vyšetření nebude možné takovou infekci vyloučit.

Jestliže se u pacienta, kterému je tento léčivý přípravek podáván, vyvine oportunní infekce, musí být podávání tohoto léčivého přípravku trvale ukončeno.

Odborné poradenství

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

Lékaři musí s pacientem prodiskutovat výhody a rizika léčby natalizumabem a předat mu kartu pacienta. Pacienti musí být poučeni, že v případě, že se u nich vyskytne jakákoli infekce, musí svého lékaře informovat, že jsou léčeni tímto léčivým přípravkem.

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

Hypersenzitivita

S podáváním tohoto léčivého přípravku byly spojovány hypersenzitivní reakce včetně závažných systémových reakcí v případě intravenózního podávání (viz bod 4.8).

K těmto reakcím obvykle došlo během 1 hodiny po podání. Riziko hypersenzitivity bylo nejvyšší u počátečních infuzí a u pacientů opakovaně vystavených léčbě 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 každém podání.

Pacienti musí být během podávání subkutánních injekcí a až 1 hodinu po aplikaci sledováni pro případný výskyt známek a příznaků reakcí na injekci včetně hypersenzitivity (viz body 4.2 a 4.8). Je třeba, aby byly k dispozici prostředky pro zvládnutí hypersenzitivních reakcí.

Při prvních příznacích hypersenzitivity se má přerušit podávání tohoto léčivého přípravku a má se zahájit vhodná léčba.

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

V populaci pacientů dosud neléčených přípravkem Tysabri jsou k dispozici pouze omezené údaje o subkutánní formě podání (viz bod 5.1).

Souběžná léčba imunosupresiv

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

V klinických studiích s RS fáze 3, které hodnotily podávání natalizumabu ve formě intravenózní infuze, nebyla souběžná léčba relapsů krátkodobým podáváním kortikosteroidů spojena se zvýšeným výskytem infekce. Krátkodobé podávání kortikosteroidů lze, v kombinaci s tímto léčivým přípravkem, 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 tohoto léčivého přípravku při převedení pacientů z DMT s imunosupresivním účinkem. Není známo, zda u pacientů převedených z těchto terapií na tento léčivý přípravek existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tito pacienti častěji sledováni (tj. podobně jako pacienti převedení z imunosupresiv na tento léčivý přípravek, viz část Screening PML pomocí MR).

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 existuje nějaký důkaz o narušení imunity (viz bod 4.3).

Při převádění pacientů z jiné DMT na tento léčivý přípravek je nutné zohlednit poločas a mechanismus účinku této další terapie, aby se předešlo aditivnímu imunitnímu účinku a zároveň se minimalizovalo riziko reaktivace onemocnění. Před zahájením léčby 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. neutropenie a lymfopenie, mohou přejít z interferonu beta nebo glatiramer-acetátu přímo na natalizumab.

Při přechodu z dimethyl-fumarátu má být wash-out perioda (vymývací období) dostatečně dlouhá, aby se před zahájením léčby 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 má být wash-out perioda (vymývací období) dostatečně dlouhá, aby se obnovil 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 tento léčivý přípravek 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 tímto léčivým přípravkem po alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud u konkrétního pacienta přínosy zcela jasně nepřeváží nad riziky.

Imunogenicita

Zhoršení choroby nebo příhody související s injekcí 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 souvisí s podstatným snížením účinnosti tohoto léčivého přípravku a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří po počáteční krátké expozici tomuto léčivému přípravku měli dlouhé období bez léčby, existuje po opětovném podání přípravku větší riziko tvorby protilátek proti natalizumabu nebo 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 natalizumabem (viz bod 5.1).

Jaterní příhody

V období po uvedení přípravku na trh byly spontánně hlášeny závažné nežádoucí účinky poškození jater (viz bod 4.8). 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 byla léčba znovu zahájena. U některých pacientů, kteří mají v předchozí zdravotní anamnéze abnormální výsledky jaterních testů, došlo při léčbě k opětovnému zhoršení výsledků jaterních testů. Pacienti mají být podle potřeby monitorováni, zda u nich nedošlo k poruše funkce jater, a poučeni o tom, aby v případě výskytu známek a příznaků poškození jater, jako je žloutenka či zvracení, kontaktovali svého lékaře. V případě závažného poškození jater je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit.

Trombocytopenie

Při podávání natalizumabu byla hlášena trombocytopenie včetně imunitní trombocytopenické purpury (ITP). Zpoždění ve stanovení diagnózy a zahájení léčby trombocytopenie může vést k závažným a život ohrožujícím následkům. Pacienty je nutné poučit, že pokud se u nich vyskytnou jakékoliv známky neobvyklého nebo déletrvajícího krvácení, petechie nebo spontánně vznikajících podlitin, musí to okamžitě nahlásit svému lékaři. V případě zjištění trombocytopenie je nutné zvážit ukončení léčby natalizumabem.

Ukončení léčby

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce (300 mg natalizumabu), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Natalizumab je kontraindikován v kombinaci s jinými DMT (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 tímto léčivým přípravkem léčeni po dobu 6 měsíců, v porovnání s neléčenou kontrolní skupinou. Živé vakcíny nebyly hodnoceny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Jestliže žena v průběhu podávání tohoto léčivého přípravku otěhotní, je třeba zvážit ukončení léčby. Při hodnocení přínosů a rizik použití tohoto léčivého přípravku v průběhu těhotenství je třeba brát v úvahu klinický stav pacientky a možný návrat aktivity onemocnění po přerušení léčby tímto léčivým přípravkem.

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 tohoto léčivého přípravku 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 RS. V souvislosti s tímto léčivým přípravkem nebyl zaznamenán žádný specifický vzorec vrozených vad.

Neexistují adekvátně a dobře kontrolované studie hodnotící léčbu natalizumabem u těhotných žen.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy trombocytopenie u kojenců narozených ženám, kterým byl v průběhu těhotenství podáván natalizumab. U novorozenců narozených ženám, kterým byl v průběhu těhotenství podáván natalizumab, se doporučuje sledovat počet trombocytů.

Tento přípravek se má v těhotenství používat pouze v případě, je-li to zjevně nutné. Pokud žena, které je podáván natalizumab, otěhotní, je třeba zvážit přerušení léčby.

Kojení

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

Přípravek Tysabri má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání natalizumabu se mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil pozorovaný při subkutánním podání natalizumabu byl konzistentní se známým bezpečnostním profilem natalizumabu podávaného intravenózně. Výjimkou byla bolest v místě injekce. Celková frekvence výskytu bolesti v místě injekce byla při subkutánním podání u subjektů, kterým se podával natalizumab 300 mg jednou za čtyři týdny častá 4 % (3/71).

V placebem kontrolovaných studiích s 1 617 pacienty s RS léčenými natalizumabem (intravenózní infuzí) 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 %).

V klinických hodnoceních u 6 786 pacientů léčených natalizumabem (ve formě intravenózní infuze a subkutánní injekce) byly nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky spojenými s podáváním natalizumabu bolest hlavy (32 %), nasofaryngitida (27 %), únava (23 %), infekce močových cest (16 %), nauzea (15 %), artralgie (14 %) a závratě (11 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích, v preregistračních studiích bezpečnosti a spontánních hlášeních jsou uvedeny níže v tabulce 1. V rámci třídy orgánových systémů jsou uvedeny podle následujících oddílů: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Infekce a infestace</i>	Nasofaryngitida Infekce močových cest	Herpetická infekce	Progresivní multifokální leukoencefalopatie	Oftalmický herpes	Herpetická meningoencefalitida Neuronopatie granulárních buněk způsobená JC virem Nekrotizující herpetická retinopatie
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita	Anafylaktická reakce Imunorestituční zánětlivý syndrom		
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Anemie	Trombocytopenie Imunitní trombocytopenická purpura (ITP) Eozinofilie	Hemolytická anemie Jaderné červené krvinky	

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				Hyperbilirubinémie	Poškození jater
<i>Vyšetření</i>		Zvýšená hladina jaterních enzymů Přítomnost specifických protilátek proti léku			
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Reakce související s infuzí				
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Dyspnoe			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Nauzea	Zvracení			
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava	Pyrexie Zimnice Reakce v místě infuze Reakce v místě injekce	Edém obličeje		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Svědění Vyrážka Kopřivka		Angioedém	
<i>Cévní poruchy</i>		Zrudnutí			
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závratě Bolest hlavy				
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Artralgie				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

K hypersenzitivním reakcím obvykle docházelo do jedné hodiny po podání subkutánních injekcí. Počet pacientů analyzovaných ve studiích DELIVER a REFINE byl nízký (viz bod 5.1). Ve dvouletých kontrolovaných studiích s pacienty s RS, kterým byl podáván natalizumab intravenózně, se hypersenzitivní reakce vyskytovaly až u 4 % pacientů. Anafylaktické/anafylaktoidní reakce se vyskytly u méně než 1 % pacientů, kterým byl tento léčivý přípravek podáván. 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 diskomfort, dyspnoe a angioedém, spolu s dalšími obvyklejšími příznaky, jako je vyrážka a kopřivka.

Imunogenicitá

U 10 % pacientů byly ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích u pacientů s RS, kterým byl podáván natalizumab intravenózně, 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 natalizumabu 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). Ve 32týdenní studii DELIVER u pacientů s RS bez předchozí expozice natalizumabu se perzistentní protilátky vyvinuly u jednoho pacienta (4 %) z celkem 26, kterým byl podáván natalizumab subkutánně. U dalších 5 pacientů (19 %) byly protilátky detekovány pouze jednou. V 60týdenní studii REFINE u pacientů s RS nebyly u žádného z pacientů (136 pacientů), kteří byli převedeni z intravenózního podávání natalizumabu na subkutánní, v průběhu studie detekovatelné ADA (viz bod 5.1).

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. Léčbu pacientů, u nichž se vyvinou perzistentní protilátky, je třeba ukončit, neboť u pacientů s perzistentními protilátkami může dojít ke snížení účinnosti nebo zvýšení incidence hypersenzitivních reakcí nebo reakcí souvisejících s infuzí.

Infekce včetně PML a oportunních infekcí

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích u pacientů s RS se infekce vyskytovaly s frekvencí přibližně 1,5 na paciento-rok, jak u pacientů léčených natalizumabem (intravenózně podávaným), 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 (intravenózní způsob podání) 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 natalizumabem hlášeny závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy encefalitidy a meningitidy vyvolané viry herpes simplex či varicella zoster. Doba trvání léčby natalizumabem 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 tímto léčivým přípravkem 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 tohoto léčivého přípravku 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 závažného poškození jater, zvýšená hladina jaterních enzymů a hyperbilirubinémie (viz bod 4.4).

Anemie a hemolytická anemie

V postmarketingových observačních studiích byly u pacientů léčených natalizumabem 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 sledování při delších léčebných obdobích (viz bod 4.3).

Účinky na laboratorní testy

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích u pacientů s RS byla léčba natalizumabem spojována se zvýšením počtu lymfocytů, monocytů, eozinofilů, bazofilů a jaderných červených krvinek (erytroblastů) v krevním oběhu. Zvýšené hladiny neutrofilů nebyly pozorovány. Při podání intravenózní infuze se zvýšení počtu lymfocytů, monocytů, eozinofilů a bazofilů vůči výchozímu stavu pohybovalo v rozmezí 35 % až 140 % pro jednotlivé typy krvinek, ale průměrný počet krvinek zůstal v normálních rozmezích. Během léčby tímto léčivým přípravkem 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 eozinofilie (počet eozinofilů $> 1\,500/mm^3$) bez klinických příznaků. V takových případech, kde byla léčba přerušena, se zvýšené hladiny eozinofilů upravily.

Trombocytopenie

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena trombocytopenie a imunitní trombocytopenická purpura (ITP) s frekvencí výskytu méně časté.

Pediatrická populace

Závažné nežádoucí účinky byly hodnoceny u 621 pediatrických pacientů s RS, kteří byli zařazeni do metaanalýzy (viz také bod 5.1). V rámci omezení těchto údajů nebyly v této populaci pacientů identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. V metaanalýze byl zaznamenán 1 případ herpetické meningitidy. V metaanalýze nebyl zjištěn žádný případ PML, avšak PML byla hlášena u pediatrických pacientů léčených natalizumabem po uvedení přípravku na trh.

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

Bezpečnost dávek vyšších než 300 mg nebyla odpovídajícím způsobem vyhodnocena. Maximální množství natalizumabu, které je možné bezpečně podat, nebylo stanoveno.

Pro případ předávkování natalizumabem není známé žádné antidotum. Léčba spočívá v ukončení podávání léčivého přípravku a podpůrné léčbě dle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, 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). Přestup leukocytů přes BBB vyvolává interakci mezi adhezními molekulami zánětlivých buněk s endotelovými buňkami 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 však dojde k aktivaci VCAM-1 na buňkách endotelu a pravděpodobně na gliových buňkách 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 mozkového 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.

Na základě vztahů FK/vazby $\alpha 4\beta 1$ integrinu stanovených v aktualizovaném populačním farmakokinetickém/farmakodynamickém modelu se EC₅₀ vazby natalizumabu na $\alpha 4\beta 1$ integrin odhaduje na 2,04 mg/l na základě populačního farmakokinetického/farmakodynamického modelu. Mezi subkutánním a intravenózním podáváním 300 mg natalizumabu jednou za čtyři týdny nebyl ve vazbě na $\alpha 4\beta 1$ integrin rozdíl. Průměrná PD (nasycení alfa-4 na lymfocytech mononukleárních buněk) byla podobná mezi režimy intravenózního podání Q6W a Q4W, přičemž rozdíl v průměrném procentuálním nasycení alfa-4 se pohyboval od 9 do 16 %.

Klinická účinnost

Na základě podobností ve farmakokinetice a farmakodynamice mezi intravenózním a subkutánním podáním jsou údaje o účinnosti získané při aplikaci intravenózních infuzí uvedeny společně s údaji od pacientů, kterým byla podávána subkutánní injekce.

Klinická studie AFFIRM

Účinnost v monoterapii při intravenózní infuzi se vyhodnocovala v jediné randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii trvající dva roky (studie AFFIRM) u pacientů s RRRS, 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 podávání natalizumabu 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 případech podezření na relaps. Každoročně

byla prováděna MR vyšetření T1-vážených lézí zvýrazněných gadoliniem (Gd) a T2-hyperintenzivních lézí.

Hlavní charakteristiky a výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Studie AFFIRM: Hlavní charakteristiky a výsledky		
Forma	Monoterapie; randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná paralelní studie trvající 120 týdnů	
Subjekty	RRRS (McDonaldova kritéria)	
Léčba	Placebo/natalizumab 300 mg intravenózně každé 4 týdny	
Cílový parametr po roce	Frekvence relapsů	
Cílový parametr po dvou letech	Progrese na EDSS	
Sekundární cílové parametry	Proměnné odvozené z frekvence relapsů/proměnné odvozené z MR	
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 cílový parametr)	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 cílový parametr)	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	
MR (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 RRRS (pacientů se 2 nebo více relapsy a 1 nebo více lézemi Gd+) byla roční frekvence relapsů 0,282 u skupiny léčené natalizumabem (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.

Observační program s přípravkem Tysabri (TOP)

Předběžná analýza výsledků (z května 2015) z probíhajícího observačního programu s přípravkem Tysabri (*Tysabri Observational Program*, TOP), multicentrické studie fáze 4 s jedním ramenem (n = 5 770) ukázala, že u pacientů převedených z interferonu beta (n = 3 255) nebo glatimer-acetátu (n = 1 384) 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 tento léčivý přípravek pozorován významný pokles roční frekvence relapsů (*annualised relapse rate*, ARR), 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 natalizumabu u této podskupiny pacientů.

Pediatrická populace

Byla provedena metaanalýza po uvedení přípravku na trh za použití údajů 621 pediatrických pacientů s RS léčených natalizumabem (medián věku 17 let, věkové rozmezí 7 až 18 let, 91 % ve věku ≥ 14 let). V rámci této analýzy se v limitované podskupině pacientů s dostupnými údaji před léčbou (158 z 621 pacientů) prokázal pokles roční frekvence relapsů (ARR) z 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) před léčbou na 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Prodloužený interval dávkování

V předem specifikované retrospektivní analýze u pacientů s pozitivními protilátkami proti viru JC léčených intravenózně podávaným přípravkem Tysabri v USA (registr TOUCH) bylo riziko PML porovnáváno mezi pacienty léčenými dle schváleného intervalu dávkování a pacienty léčenými dle prodlouženého intervalu dávkování, jak bylo identifikováno v posledních 18 měsících expozice (EID, průměrný interval dávkování přibližně 6 týdnů). Většině (85 %) pacientů léčených při EID bylo podáváno schválené dávkování po dobu ≥ 1 roku před převedením na EID. Analýza ukázala nižší riziko PML u pacientů léčených při EID (poměr rizik = 0,06; 95% CI poměru rizik = 0,01 až 0,22). Účinnost tohoto léčivého přípravku při EID nebyla stanovena a poměr přínosů a rizik při EID není tudíž známý (viz bod 4.4).

Účinnost byla modelována pro pacienty, kteří byli převedeni na delší intervaly dávkování po ≥ 1 roce schváleného dávkování tohoto léčivého přípravku při intravenózním podávání a u kterých během roku před převedením nedošlo k relapsu. Z aktuálních farmakokinetických/farmakodynamických statistických modelů a simulací vyplývá, že riziko obnovení aktivity RS u pacientů přecházejících na delší intervaly dávkování může být vyšší u pacientů s intervalem dávkování ≥ 7 týdnů. K ověření těchto zjištění nebyly provedeny žádné prospektivní klinické studie.

K bezpečnosti nebo účinnosti tohoto prodlouženého intervalu dávkování při subkutánním způsobu podání nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Klinická studie REFINE (subkutánní způsob podání, populace předléčená natalizumabem [intravenózní infuze] po dobu minimálně 12 měsíců

Subkutánní podávání bylo hodnoceno v randomizované, zaslepené studii fáze 2 s paralelními skupinami (studii REFINE), která zkoumala bezpečnost, snášenlivost a účinnost několika režimů podávání natalizumabu (300 mg intravenózně každé 4 týdny, 300 mg subkutánně každé 4 týdny, 300 mg intravenózně každých 12 týdnů, 300 mg subkutánně každých 12 týdnů, 150 mg intravenózně každých 12 týdnů a 150 mg subkutánně každých 12 týdnů) u dospělých subjektů (n=290) s relabující remitující roztroušenou sklerózou v průběhu 60 týdnů. Subjektům byl podáván natalizumab po dobu alespoň 12 měsíců a v průběhu 12 měsíců před randomizací se u nich neobjevil relaps onemocnění. Primárním cílem této studie bylo zjistit účinek různých dávkovacích režimů natalizumabu na aktivitu onemocnění a na bezpečnost pacientů s RRRS. Primárním cílovým parametrem této studie byl kumulativní počet kombinovaných jedinečných aktivních (*combined unique active*, CUA) ložisek na MR (součet nových Gd+ ložisek na MR mozku a nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních ložisek, které nejsou spojeny s Gd+ lézemi na T1-vážených skenech). Průměrný počet CUA v rameni 300 mg subkutánně každé 4 týdny byl nízký (0,02) a srovnatelný s ramenem 300 mg intravenózně každé 4 týdny (0,23). Počet CUA v ramenech, v nichž byla léčba podávána každých 12 týdnů, byl významně vyšší než v ramenech s léčbou každé 4 týdny, což vedlo k předčasnému ukončení léčby v ramenech s podáváním každých 12 týdnů. Vzhledem k explorativnímu charakteru této studie nebyla provedena žádná formální srovnání účinnosti.

Klinická studie DELIVER (subkutánní způsob podání, populace dosud neléčená natalizumabem)

Účinnost a bezpečnost natalizumabu při subkutánním podání v populaci s RS bez předchozí léčby natalizumabem byla hodnocena v randomizované, otevřené studii fáze 1 stanovující rozpětí dávky (studii DELIVER). Do ramen se subkutánní léčbou bylo zařazeno 12 subjektů s RRRS a 14 subjektů se sekundárně progresivní RS. Primárním cílem studie bylo srovnání farmakokinetiky (PK) a farmakodynamiky (PD) jednotlivých dávek natalizumabu podávaných subkutánně nebo intramuskulárně v dávce 300 mg s intravenózní infuzí v dávce 300 mg natalizumabu u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Sekundární cíle zahrnovaly zjištění bezpečnosti, snášenlivosti a imunogenicity po subkutánním nebo intramuskulárním podání opakovaných dávek natalizumabu. Sekundární cíle zahrnovaly hodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a imunogenicity opakovaných subkutánních a intramuskulárních dávek natalizumabu. Explorativní cílový parametr této studie zahrnoval počet nových Gd+ ložisek na MR mozku oproti výchozí hodnotě ve 32. týdnu. U žádného ze subjektů léčených natalizumabem se po začátku studie neobjevila Gd+ ložiska nezávisle na stádiu onemocnění (RRRS nebo sekundárně progresivní RS), přiřazeném způsobu podání nebo přítomnosti Gd+ ložisek na počátku studie. U pacientů napříč populacemi RRRS a sekundárně progresivní formou RS došlo ve skupině pacientů léčených 300 mg subkutánně k relapsu u 2 pacientů ve srovnání se 3 pacienty léčenými ve skupině pacientů, kterým byl natalizumab podáván v 300 mg intravenózních infuzích. Malý vzorek pacientů a inter- a intraindividuální rozdíly mezi pacienty neumožňují smysluplné srovnání údajů o účinnosti mezi skupinami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti natalizumabu po subkutánním podání byly hodnoceny ve dvou studiích. Studie DELIVER byla randomizovaná, otevřená studie fáze 1 stanovující rozpětí dávky, která hodnotila farmakokinetiku subkutánního a intramuskulárního podání natalizumabu u subjektů s RS (RRRS nebo sekundární progresivní RS) (n = 76). (Popis studie REFINE viz bod 5.1).

Byla provedena aktualizovaná populační farmakokinetická analýza skládající se z dat z 11 klinických studií (prováděných se subkutánně a intravenózně podávaným natalizumabem) a údajů z postupného FK vzorkování, k vyhodnocení vzorků byl použit standardní test. To zahrnovalo více než 1 286 subjektů, kterým byly podávány dávky od 1 do 6 mg/kg a fixní dávky 150/300 mg.

Absorpce

Po subkutánním podání byla absorpce z místa podání injekce do systémového oběhu charakterizovaná absorpcí prvního řádu, modelový odhad opoždění byl tři hodiny. Nebyly identifikovány žádné kovariáty.

Biologická dostupnost natalizumabu po subkutánním podání byla na základě odhadu za použití aktualizované populační farmakokinetické analýzy 84 %. Po s.c. podání 300 mg natalizumabu bylo maximální sérové koncentrace (C_{max}) dosaženo přibližně po 1 týdnu (t_{max} : 5,8 dne, rozpětí od 2 do 7,9 dne).

Průměrná C_{max} u pacientů s RRRS byla 35,44 $\mu\text{g/mL}$ (rozpětí 22,0 – 47,8 $\mu\text{g/mL}$), což je 33 % z maximálních hodnot dosažených po i.v. podání.

Při subkutánním podání několika dávek 300 mg každé 4 týdny bylo dosaženo srovnatelné C_{trough} jako při 300 mg podávaných každé 4 týdny intravenózně. Předpokládaná doba k dosažení ustáleného stavu byla přibližně 24 týdnů. Jak při intravenózním, tak při subkutánním podávání natalizumabu (každé 4 týdny) došlo při srovnatelných hodnotách C_{trough} k srovnatelné vazbě $\alpha 4\beta 1$ integrinu.

Distribuce

Intravenózní i subkutánní způsob podání měly stejné FK parametry dispozice (CL , V_{ss} a $t_{1/2}$) a stejné kovariáty jako ty popsané v aktualizované populační farmakokinetické analýze.

Medián distribučního objemu v ustáleném stavu byl 5,58 l (5,27–5,92 l; 95% interval spolehlivosti).

Eliminace

Odhad populačního mediánu pro lineární clearance byl 6,21 ml/h, (5,60–6,70 ml/h, 95% interval spolehlivosti) a odhadovaný medián biologického poločasu byl 26,8 dne. 95. percentilový interval terminálního poločasu leží mezi 11,6 až 46,2 dne.

Populační analýza 1 286 pacientů zkoumala účinky vybraných kovariát, včetně tělesné hmotnosti, věku, pohlaví, přítomnosti antinatalizumabových protilátek a složení přípravku, na farmakokinetiku. Bylo zjištěno, že dispozici natalizumabu ovlivňuje pouze tělesná hmotnost, přítomnost antinatalizumabových protilátek a složení přípravku použité ve studiích fáze 2. Clearance natalizumabu se zvýšila s tělesnou hmotností méně než poměrným způsobem, to znamená, že změna v tělesné hmotnosti o +/- 43 % vedla ke změně clearance pouze o -38 % až 36 %. Přítomnost perzistentních antinatalizumabových protilátek zvýšila clearance natalizumabu přibližně 2,54krát ve shodě se sníženými koncentracemi natalizumabu v séru zjištěnými u pacientů opakovaně pozitivních na protilátky.

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* studiích 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 nádorových 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 makacích 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 anemie 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 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Jelikož neexistují studie kompatibility, tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněné injekční stříkačky (*pre-filled syringes*, PFS) je možné uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 24 hodin. PFS nesmí být vráceny zpět do chladničky.

K zahřátí PFS nepoužívejte vnějších zdrojů tepla, jako je horká voda.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna PFS se skládá z předplněné injekční stříkačky ze skla (třída IA) s pryžovou zátkou a pevným termoplastickým krytem jehly. Obsahuje 1 ml roztoku. Na injekční stříkačku je nasazená jehla o velikosti 27 gauge. Každá PFS má ochranný systém jehly, který při úplném stlačení pístu jehlu automaticky zakryje.

Velikost balení: 2 předplněné injekční stříkačky v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/346/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. června 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 18. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2022

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