

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TYSABRI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje natalizumabum 20 mg.

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Bezbarvý, čirý až slabě opalizující roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

nebo

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

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

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

Dávkování

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

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

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

Opětné podávání

Účinnost opětného podávání nebyla stanovena, bezpečnost viz bod 4.4.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater a ledvin

Studie vlivu poruch funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny.

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku TYSABRI u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Přípravek TYSABRI je určen k intravenóznímu podání.

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

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

Přípravek TYSABRI se nesmí podávat injekčně jako bolus.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na natalizumab 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 terapie nebo těch, u nichž došlo k narušení imunity předchozími terapiemi viz rovněž body 4.4 a 4.8).

Kombinace s jinými DMT.

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

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

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

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

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

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

U pacientů testovaných pozitivně na protilátky proti viru JC prodloužený interval dávkování přípravku TYSABRI (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). Více informací naleznete v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

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

Testování protilátek proti viru JC

Testování protilátek proti viru JC poskytuje podpůrné informace pro stratifikaci rizika léčby přípravkem TYSABRI. Serologické testování protilátek proti viru JC se doporučuje před zahájením léčby přípravkem TYSABRI nebo u pacientů léčených tímto přípravkem, u kterých je stav protilátek neznámý. Pacienti s negativním nálezem protilátek proti viru JC mohou být přesto vystaveni riziku vzniku PML například z důvodu nové infekce JCV, fluktuace hladin protilátek či falešně negativního výsledku testu. Doporučuje se opakované testování pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC každých 6 měsíců. U pacientů s nízkou hodnotou indexu, kteří v minulosti nebyli léčeni 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 MRI

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

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

nebo

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

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

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

PML je nutno zvážit jako diferenciální diagnóza u každého pacienta s RS léčeného přípravkem TYSABRI, který vykazuje neurologické příznaky a/nebo má nové léze na mozku zjištěné pomocí

MRI. Byly hlášeny případy asymptomatické PML na základě MRI a pozitivního nálezu JCV DNA v mozkomíšním moku.

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

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

Lékař by měl pacienta vyšetřit a určit, zda jde o příznaky svědčící pro neurologickou dysfunkci, a pokud ano, zda jsou tyto příznaky typické pro RS nebo případně naznačují PML nebo JCV GCN. Existují-li jakékoliv pochybnosti, je nutno zvážit další vyšetření, včetně zobrazení MRI, přednostně s kontrastní látkou (pro porovnání se vstupním MRI před zahájením léčby), vyšetření mozkomíšního moku (CSF) na přítomnost DNA JC viru a opakovaná neurologická vyšetření, jak je popsáno v Informacích pro lékaře a pokynech k léčbě (viz Poučení pro vzdělávání). Jakmile lékař vyloučí PML a/nebo JCV GCN (v případě nutnosti zopakováním klinických, zobrazovacích a/nebo laboratorních vyšetření, pokud klinické podezření přetrvává), lze podávání přípravku TYSABRI obnovit.

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

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

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

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

V retrospektivní analýze u pacientů léčených natalizumabem prováděné po jeho schválení 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 přípravkem TYSABRI 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 oportunních infekcí

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

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

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

Lékaři předepisující tento léčivý přípravek by měli vzít na vědomí možnost, že se během léčby přípravkem TYSABRI 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 přípravku TYSABRI pozastavit do doby, dokud na základě dalších vyšetření nebude možné takovou infekci vyloučit.

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

Odborné poradenství

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

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

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

Hypersenzitivita

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

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

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

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

Souběžná léčba imunosupresivy

Bezpečnost a účinnost přípravku TYSABRI v kombinaci s jinými imunosupresivními a antineoplastickými terapiemi nebyla plně posouzena. Souběžné používání těchto léčivých přípravků

s přípravkem TYSABRI je kontraindikováno, protože může zvýšit riziko infekcí, včetně infekcí oportunních (viz bod 4.3).

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

Předchozí léčba imunosupresivními nebo imunomodulačními terapiemi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunogenicita

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

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

Jaterní příhody

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

Ukončení léčby přípravkem TYSABRI

Jestliže je rozhodnuto o ukončení léčby natalizumabem, musí lékař vzít na vědomí, že natalizumab zůstává v krvi a má farmakodynamické účinky (např. zvýšený počet lymfocytů) přibližně po dobu 12 týdnů od poslední dávky. Zahájení další léčby během tohoto období povede k souběžné expozici natalizumabu. U léčivých přípravků, jako jsou například interferon a glatiramer-acetát, nebyla souběžná expozice této doby trvání v klinických studiích spojována s bezpečnostními riziky. U pacientů s RS nejsou k dispozici žádné údaje ohledně souběžné expozice imunosupresivním léčivům. Podávání těchto léčivých přípravků brzy po vysazení natalizumabu může vést k aditivnímu imunosupresivnímu účinku. Jednotlivé případy je třeba pečlivě zvažovat a může být vhodná wash-out perioda (vymývací období) natalizumabu. Krátkodobé užívání steroidů k léčbě relapsů nebylo v klinických studiích spojováno se zvýšenými infekcemi.

Obsah sodíku v přípravku TYSABRI

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek TYSABRI je kontraindikován v kombinaci s 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 přípravkem TYSABRI léčeni po dobu 6 měsíců, v porovnání s neléčenou kontrolní skupinou. Živé vakcíny nebyly hodnoceny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

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

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

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce močového traktu	Velmi časté
	Nasofaryngitida	Velmi časté
Poruchy imunitního systému	Kopřivka	Časté
	Hypersenzitivita	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Velmi časté
	Závratě	Velmi časté
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Časté
	Nauzea	Velmi časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Ztuhlost	Časté
	Pyrexie	Časté
	Únava	Velmi časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infuzní reakce

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

Hypersenzitivní reakce

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

Imunogenicita

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

Jestliže po přibližně 6 měsících léčby existuje podezření na perzistentní protilátky, buď vzhledem k snížené účinnosti, nebo k výskytu příhod souvisejících s infuzí, protilátky je možno zjistit a následně

potvrdit testem provedeným 6 týdnů po prvním pozitivním testu. Léčba pacientů, u nichž se vyvinou perzistentní protilátky, by měla být ukončena, protože u pacientů s perzistentními protilátkami může dojít ke snížení účinnosti nebo zvýšení incidence hypersenzitivních reakcí nebo reakcí spojených s infuzí.

Infekce včetně PML a oportunní infekce

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

Herpetické infekce (virus Varicella-Zoster, virus Herpes simplex) se v klinických studiích vyskytly o něco častěji u pacientů léčených natalizumabem než u pacientů léčených placebem. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem TYSABRI hlášeny závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy encefalitidy a meningitidy vyvolané virem herpes simplex či varicella zoster. Doba trvání léčby přípravkem TYSABRI před vypuknutím infekce se pohybovala v rozmezí několika měsíců až několika let (viz bod 4.4).

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

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

Jaterní příhody

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

Anemie a hemolytická anemie

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

Maligní nádorová onemocnění

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

Účinky na laboratorní testy

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích u pacientů s RS byla léčba přípravkem TYSABRI spojována se zvýšením počtu lymfocytů, monocytů, eosinofilů, bazofilů a jaderných červených krvinek (erytroblastů) v krevním oběhu. Zvýšené koncentrace neutrofilů nebyly pozorovány. Zvýšení lymfocytů, monocytů, eosinofilů a bazofilů vůči výchozímu stavu se pohybovalo v rozmezí 35 % až

140 % pro jednotlivé typy krvinek, ale průměrný počet krvinek zůstal v normálních mezích. Během léčby přípravkem TYSABRI byla pozorována malá snížení hladiny hemoglobinu (průměrný pokles 0,6 g/dl), hematokritu (průměrný pokles 2 %) a počtu červených krvinek (průměrný pokles $0,1 \times 10^6/l$). Všechny změny hematologických proměnných se vrátily na hodnoty před léčbou obvykle během 16 týdnů od poslední dávky léčivého přípravku a změny nebyly spojovány s klinickými příznaky. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž hlášena eosinofilie (počet eosinofilů $>1\ 500/mm^3$) bez klinických příznaků. V takových případech, kde byla léčba přípravkem TYSABRI přerušena, se zvýšené hladiny eosinofilů upravily.

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

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Farmakodynamické účinky

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

U RS se má za to, že léze vznikají, když aktivované T lymfocyty překročí hematoencefalickou bariéru (blood-brain barrier = BBB). Migrace leukocytů přes BBB vyvolává interakci mezi adhezními molekulami na zanícených buňkách a endotelových buňkách cévní stěny. Interakce mezi $\alpha 4\beta 1$ a jeho cíli je důležitou složkou patologického zánětu v mozku a narušení těchto interakcí vede ke snížení zánětu. Za normálních podmínek nevykazuje VCAM-1 expresi v parenchymu mozku. V přítomnosti prozánětlivých cytokinů je však VCAM-1 přesměrován na endotelové buňky a možná na gliální buňky v blízkosti míst zánětu. V rámci zánětu centrálního nervového systému (CNS) při RS je to interakce

$\alpha 4\beta 1$ s VCAM-1, CS-1 a osteopontinem, která zprostředkovává pevnou adhezi a transmigraci leukocytů do 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.

Klinická účinnost

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

Hlavní charakteristiky a výsledky jsou uvedeny v tabulce níže.

Studie AFFIRM: Hlavní charakteristiky a výsledky		
Forma	Monoterapie; randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná paralelní studie trvající 120 týdnů	
Subjekty	RRMS (McDonaldova kritéria)	
Léčba	Placebo / natalizumab 300 mg intravenózně každé 4 týdny	
Endpoint po roce	Frekvence relapsů	
Endpoint po dvou letech	Progrese na EDSS	
Sekundární endpointy	Proměnné odvozené z frekvence relapsů / proměnné odvozené z MRI	
Subjekty	Placebo	Natalizumab
Randomizováno	315	627
Na konci 1 roku	296	609
Na konci 2 let	285	589
Věk v letech, medián (rozpětí)	37 (19-50)	36 (18-50)
Anamnéza RS v letech, medián (rozpětí)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Doba od diagnózy v letech, medián (rozpětí)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapsy v předchozích 12 měsících, medián (rozpětí)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Výchozí hodnota, medián EDSS (rozpětí)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
VÝSLEDKY		
Roční frekvence relapsů		
Po jednom roce (primární endpoint)	0,805	0,261
Po dvou letech	0,733	0,235
Jeden rok	Poměr frekvencí 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dva roky	Poměr frekvencí 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Bez relapsů		
Po jednom roce	53 %	76 %
Po dvou letech	41 %	67 %
Postižení		

Podíl pacientů s progresí ¹ (12-týdenní průkaznost, primární endpoint)	29 %	17 %
	Poměr rizik 0,58, CI _{95 %} 0,43; 0,73, p<0,001	
Podíl pacientů s progresí ¹ (24-týdenní průkaznost)	23 %	11 %
	Poměr rizik 0,46, CI _{95 %} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 roky)		
Medián změny v objemu T2 hyperintenzivní léze (v %)	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
Průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2 hyperintenzivních lézí	11,0	1,9 (p < 0,001)
Průměrný počet T1 hypointenzivních lézí	4,6	1,1 (p < 0,001)
Průměrný počet lézí zkontrastněných Gd	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ Progrese postižení byla definována jako min. zvýšení o 1,0 bodu na EDSS oproti základní hodnotě EDSS ≥ 1,0 setrvávající po dobu 12 nebo 24 týdnů nebo min. zvýšení o 1,5 bodu na EDSS oproti základní hodnotě EDSS = 0 setrvávající po dobu 12 nebo 24 týdnů.		

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

Předběžná analýza výsledků (z května 2015) z probíhajícího observačního programu s 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 přípravek TYSABRI 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 přípravku TYSABRI u této podskupiny pacientů.

Byla provedena metaanalýza po uvedení přípravku na trh za použití údajů 621 pediatrických pacientů s RS léčených přípravkem TYSABRI (medián věku 17 let, věkové rozmezí 7-18 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).

V předem specifikované retrospektivní analýze u pacientů s pozitivními protilátkami proti viru JC léčených 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. Předběžná analýza ukázala nižší riziko PML u pacientů léčených při EID (poměr rizik = 0,06 95% CI poměru rizik = 0,01– 0,22). Účinnost přípravku TYSABRI 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 přípravku TYSABRI 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 tělesnou hmotností >80 kg nebo u pacientů s intervalem dávkování ≥ 7 týdnů. K ověření těchto zjištění nebyly provedeny žádné prospektivní klinické studie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Analýza populační farmakokinetiky byla provedena na vzorcích od více než 1 100 pacientů s RS, kteří užívali natalizumab v dávkách od 3 do 6 mg/kg. Z nich 581 pacientů užívalo fixní dávku 300 mg v monoterapii. Průměrná clearance \pm SD v ustáleném stavu byla $13,1 \pm 5,0$ ml/hod. při průměrném poločasu \pm SD 16 ± 4 dnů. Analýza zkoumala farmakokinetické účinky v souvislosti s vybranými faktory včetně tělesné hmotnosti, věku, pohlaví, funkce jater a ledvin a přítomnosti antinatalizumabových protilátek. Bylo zjištěno, že farmakokinetiku natalizumabu ovlivňuje pouze tělesná hmotnost a přítomnost antinatalizumabových protilátek. Dále bylo zjištěno, že tělesná hmotnost ovlivňuje clearance méně než poměrným způsobem, to znamená, že 43 % změna v tělesné hmotnosti vedla ke změně clearance o 31 až 34 %. Změna clearance nebyla klinicky významná. Přítomnost perzistentních antinatalizumabových protilátek zvýšila clearance natalizumabu přibližně trojnásobně ve shodě se sníženými koncentracemi natalizumabu v séru zjištěnými u pacientů opakovaně pozitivních na protilátky (viz bod 4.8).

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

Účinek natalizumabu na reprodukci byl hodnocen v 5 studiích, 3 na morčatech a 2 na opicích 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 anémie u nich nebyla prokázána. Všechny změny byly pozorovány v dávkách překračujících humánní dávku a po odbourání natalizumabu se vrátily do původního stavu.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Naředěný roztok

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) se doporučuje přípravek neprodleně použít. Pokud se nepoužije okamžitě, naředěný roztok se musí uchovávat při teplotě 2 °C - 8 °C a musí být podán infuzí do 8 hodin od naředění. Za čas a podmínky uchování před použitím odpovídá uživatel.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Velikost balení je jedna injekční lahvička v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití:

- Před naředěním a podáním zkontrolujte, zda injekční lahvička s přípravkem TYSABRI neobsahuje částice. Jestliže jsou v injekční lahvičce přítomné částice a/nebo kapalina není bezbarvá, čirá až slabě opalizující, nesmí se injekční lahvička použít.
- Při přípravě roztoku přípravku TYSABRI k intravenózní (i.v.) infuzi použijte aseptický postup. Z injekční lahvičky odstraňte odnímatelné víčko. Injekční jehlu zasuňte do injekční lahvičky středem pryžové zátky a odsajte 15 ml koncentráту pro infuzní roztok.
- Přidejte 15 ml koncentráту pro infuzní roztok ke 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Opatrně injekční lahvičku s přípravkem TYSABRI obraťte, aby se roztok úplně promíchal. Neprotřepávejte.
- Přípravek TYSABRI nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.
- Před podáním naředěný léčivý přípravek vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice či zda nezměnil barvu. Nepoužívejte jej, jestliže změnil barvu nebo jsou-li v něm viditelné cizí částice.
- Naředěný léčivý přípravek se má podat co nejdříve, a to nejdéle do 8 hodin od naředění. Jestliže se naředěný léčivý přípravek uchovává při 2 °C až 8 °C (chráňte před mrazem), nechte roztok před podáním infuze temperovat při pokojové teplotě.
- Naředěný roztok se musí podat intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny rychlostí přibližně 2 ml za minutu.
- Po dokončení infuze propláchněte intravenózní vstup injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- Každá injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití.
- 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(A)

EU/1/06/346/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. června 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 18. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2020

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