

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

TYSABRI 300 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 20 mg natalizumabu.

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

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Bezfarebný, číry až mierne opaleskujúci roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TYSABRI je indikovaný ako ochorenie modifikujúca monoterapia u dospelých s vysokoaktívnou relaps-remitujúcou sklerózou multiplex (SM) u nasledovných skupín pacientov:

- pacienti s vysoko aktívnym ochorením napriek úplnej a adekvátnej liečbe najmenej jednou ochorením modifikujúcou terapiou (DMT – *disease modifying therapy*) (výnimky a informácie o vymývaní obdobia pozri v častiach 4.4 a 5.1)

alebo

- pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou ťažkou relaps-remitujúcou sklerózou multiplex definovanou 2 alebo viacerými relapsmi spôsobujúcimi funkčné zneschopnenie počas jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolínium sa zvyrazňujúcimi léziami na MR mozgu alebo signifikantným nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcim posledným výsledkom MR.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

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

Dávkovanie

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

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

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

Opakované podávanie

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

Špeciálne populácie

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek a pečene

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

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť TYSABRI u detí a dospelých do 18 rokov neboli stanovené. Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1.

Spôsob podávania

TYSABRI je na intravenózne použitie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním pozri v časti 6.6.

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

TYSABRI sa nesmie podať ako bolusová injekcia.

4.3 Kontraindikácie

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

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

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

Kombinácia s inými DMT.

Známe aktívne malignity, okrem pacientov s bazocelulárnym karcinómom kože.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

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

Nasledujúce rizikové faktory súvisia so zvýšeným rizikom PML.

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

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

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

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

Testovanie protilátok proti JCV

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

Test na protilátky proti JCV (ELISA) nemá slúžiť na diagnostiku PML. Použitie plazmaferézy (PLEX) alebo intravenózneho imunoglobulínu (IVIg) môže ovplyvniť výsledok interpretácie testu na protilátky proti JCV v sére. Pacienti nemajú byť testovaní na protilátky proti JCV do 2 týždňov od PLEX, pretože protilátky boli zo séra odstránené, ani do 6 mesiacov od IVIg (t. j. 6 mesiacov = 5 x polčas imunoglobulínov).

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

MR skrining na PML

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

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

alebo

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

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti TYSABRI pri prevedení pacientov z DMT s imunosupresívnym účinkom. Nie je známe, či je u pacientov prevedených z týchto terapií na TYSABRI zvýšené riziko PML, preto majú byť títo pacienti monitorovaní častejšie (podobne ako pacienti prevedení z imunosupresív na TYSABRI).

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

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

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

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

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

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

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

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

PML a IRIS (imunoreštitučný zápalový syndróm)

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

Infekcie vrátane iných oportúnnych infekcií

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

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

Akútna retinálna nekróza (ARN) je zriedkavá fulminantná vírusová infekcia sietnice zapríčinená rodinou herpetických vírusov (napr. varicella zoster). ARN bola pozorovaná u pacientov, ktorí dostávali TYSABRI, a môže viesť k strate zraku. Pacienti s očnými symptómami, ako sú znížená

ostrosť videnia, začervenanie a bolesť oka, majú byť odoslaní na skrýning sietnice na ARN. Ak je klinicky diagnostikovaná ARN, má sa u týchto pacientov zvážiť ukončenie liečby liekom TYSABRI.

Predpisujúci lekári musia vziať na zreteľ, že počas liečby TYSABRI sa môžu vyskytnúť ďalšie oportúnne infekcie, ktoré majú byť zahrnuté do diferenciálnej diagnostiky infekcií vyskytujúcich sa u pacientov liečených TYSABRI. V prípade podozrenia na oportúnnu infekciu podávanie TYSABRI má byť pozastavené, kým sa ďalšími vyšetreniami tieto infekcie nevyhlúčia.

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

Odborné poradenstvo

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

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

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

Precitlivosť

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

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

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

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

Súbežná liečba imunosupresívami

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

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

Predchádzajúca liečba imunosupresívnymi alebo imunomodulačnými terapiami

Pacienti s anamnézou užívania imunosupresívnych liekov sú vystavení zvýšenému riziku PML. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti TYSABRI pri prevedení pacientov z DMT s imunosupresívnym účinkom. Nie je známe, či je u pacientov prevedených z týchto

terapií na TYSABRI zvýšené riziko PML, preto majú byť títo pacienti monitorovaní častejšie (podobne ako pacienti prevedení z imunosupresív na TYSABRI, pozri časť MR skrining PML).

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

Pri prevádzaní pacientov z inej DMT na TYSABRI musia byť vzaté do úvahy polčas a spôsob účinku inej terapie, aby sa predišlo prídavnému imunitnému účinku a zároveň sa minimalizovalo riziko reaktivácie choroby. Pred začatím liečby liekom TYSABRI sa odporúča stanoviť kompletný krvný obraz (vrátane lymfocytov), aby bolo isté, že imunitný účinok predchádzajúcej liečby (t. j. cypopénia) odznel.

Pacienti môžu prejsť priamo z interferónu beta alebo glatirameracetátu na TYSABRI za predpokladu, že nie sú prítomné žiadne prejavy relevantných s liečbou súvisiacich abnormalít, napr. neutropénia a lymfopénia.

Pri prevádzaní z dimetylfumarátu má byť dostatočne dlhé vymývacie obdobie, aby sa upravil počet lymfocytov pred začatím liečby liekom TYSABRI.

Po ukončení liečby fingolimodom sa počet lymfocytov postupne vracia k normálnym hodnotám do 1 až 2 mesiacov po zastavení liečby. Pred začatím liečby liekom TYSABRI má byť vymývacie obdobie dostatočne dlhé, aby sa upravil počet lymfocytov.

Teriflunomid je z plazmy eliminovaný pomaly. Bez procedúry urýchľujúcej elimináciu môže klírens teriflunomidu z plazmy trvať od niekoľkých mesiacov až do 2 rokov. Odporúča sa procedúra urýchľujúca elimináciu tak, ako je definovaná v súhrne charakteristických vlastností lieku teriflunomidu, alebo, alternatívne, vymývacie obdobie nemá byť kratšie ako 3,5 mesiaca. Pri prevádzaní z teriflunomidu na TYSABRI sa odporúča opatrnosť pre možné súbežné imunitné účinky.

Alemtuzumab má silné predĺžené imunosupresívne účinky. Pretože skutočný čas trvania týchto účinkov nie je známy, začatie liečby liekom TYSABRI po alemtuzumabe sa neodporúča, ak prospech jasne neprevažuje nad rizikami u konkrétneho pacienta.

Imunogénnosť

Exacerbácie choroby alebo príhody súvisiace s infúznym podaním môžu naznačovať vývoj protilátok proti natalizumabu. V týchto prípadoch sa má vyhodnotiť prítomnosť protilátok, a ak zostanú pozitívne v potvrdzujúcom teste vykonanom najmenej po 6 týždňoch, liečba má byť ukončená, pretože pretrvávajúce protilátky súvisia so značným poklesom účinnosti TYSABRI a so zvýšeným výskytom reakcií precitlivenosti (pozri časť 4.8).

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

Prípady poruchy funkcie pečene

Po uvedení na trh boli hlásené spontánne závažné nežiaduce reakcie súvisiace s poškodením pečene. Poškodenie pečene sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, dokonca aj po prvej dávke. V niektorých prípadoch sa reakcia opakovala po opätovnom nasadení TYSABRI. U niektorých pacientov s anamnézou abnormálnych pečeňových testov sa vyskytlo zhoršenie pečeňových testov aj počas liečby TYSABRI. U pacientov sa má náležite monitorovať funkcia pečene a majú byť poučení o

potrebe kontaktovať lekára v prípade výskytu prejavov a príznakov naznačujúcich poškodenie pečene, ako napríklad žltacka alebo vracanie. V prípade závažného poškodenia pečene má byť TYSABRI vysadené.

Zastavenie liečby liekom TYSABRI

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

Obsah sodíka v TYSABRI

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

4.5 Liekové a iné interakcie

TYSABRI je kontraindikovaný v kombinácii s inými DMT (pozri časť 4.3).

Imunizácia

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

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

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

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

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

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia močových ciest	Časté
	Nazofaryngitída	Časté
Poruchy imunitného systému	Urtikária	Časté
	Precitlivenosť	Menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
	Závraty	Časté
	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie	Časté
	Nauzea	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Stuhnutosť	Časté
	Pyrexia	Časté
	Únava	Časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúznym podaním

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

Reakcie precitlivosti

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

Imunogénnosť

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM sa protilátky proti natalizumabu zistili u 10 % pacientov. Pretrvávajúce protilátky proti natalizumabu (jeden pozitívny test potvrdený opakovaným testovaním minimálne po 6 týždňoch) sa vytvorili u približne 6 % pacientov. Protilátky boli zistené jednorazovo u ďalších 4 % pacientov. Pretrvávajúce protilátky boli spojené so značným poklesom účinnosti TYSABRI a zvýšením výskytu reakcií precitlivosti. Ďalšie reakcie súvisiace s infúznym podaním v spojení s pretrvávajúcimi protilátkami zahŕňali stuhnutosť, nauzeu, vracanie a začervenanie kože (pozri časť 4.4).

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

Infekcie vrátane PML a oportúnných infekcií

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

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

Po uvedení na trh boli pozorované zriedkavé prípady ARN u pacientov, ktorí dostávali TYSABRI. Niektoré prípady sa vyskytli u pacientov s herpetickou infekciou centrálného nervového systému (CNS) (napr. herpetická meningitída a encefalitída). Závažné prípady ARN, s postihnutím jedného alebo oboch očí, viedli u niektorých pacientov k strate zraku. Liečba hlásená v týchto prípadoch zahŕňala antivírusovú terapiu a v niektorých prípadoch chirurgický zákrok (pozri časť 4.4).

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

Prípady poruchy funkcie pečene

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

Anémia a hemolytická anémia

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

Malignity

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

Vplyv na laboratórne testy

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM bola liečba liekom TYSABRI spojená so zvýšeným počtom cirkulujúcich lymfocytov, monocytov, eozinofilov, bazofilov a erytrocytov s jadrami. Zvýšené hladiny neutrofilov neboli pozorované. Nárast počtu lymfocytov, monocytov, eozinofilov a bazofilov sa v porovnaní s východiskovými hodnotami pohyboval v rozpätí od 35 % do 140 % v jednotlivých druhoch buniek, ale ich priemerný počet zostal v rozmedzí normálnych hodnôt. Počas liečby TYSABRI bol pozorovaný mierny pokles hladín hemoglobínu (priemerný pokles 0,6 g/dl), hematokritu (priemerný pokles 2 %) a počtu erytrocytov (priemerný pokles $0,1 \times 10^6/l$). Všetky zmenené hematologické hodnoty sa vrátili na úroveň hodnôt pred liečbou zvyčajne do 16 týždňov po podaní poslednej dávky lieku a neboli spojené s klinickými príznakmi. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady eozinofílie (počet eozinofilov $> 1500/mm^3$) bez klinických

príznakov. V prípadoch, keď bola liečba TYSABRI ukončená, zvýšené hladiny eozinofilov sa upravili.

Pediatrická populácia

Závažné nežiaduce udalosti boli hodnotené u 621 pediatrických pacientov so SM zahrnutých do meta-analýzy (pozri tiež časť 5.1). V rámci obmedzení týchto údajov v tejto populácii neboli identifikované nové bezpečnostné signály. V meta-analýze bol hlásený 1 prípad herpetickej meningitídy. V meta-analýze neboli zistené žiadne prípady PML, avšak PML bola hlásená u pediatrických pacientov liečených natalizumabom po uvedení lieku na trh.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA23.

Farmakodynamické účinky

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

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

$\alpha\beta 1$ s jeho cieľovými molekulami znižuje zápalovú aktivitu prítomnú v mozgu pri SM a inhibuje ďalší prívod imunitných buniek do zapáleného miesta, a tak znižuje tvorbu alebo zväčšenie SM lézií.

Klinická účinnosť

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

Údaje o štúdií a výsledky sú uvedené v nasledovnej tabuľke.

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

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

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

Predbežná analýza výsledkov (máj 2015) z prebiehajúceho Observačného programu s TYSABRI (TOP), multicentrickej štúdie 4. fázy s jedným ramenom (n = 5770), ukázala, že u pacientov prevedených z interferónu beta (n = 3255) alebo glatirameracetátu (n = 1384) na TYSABRI sa udržiaval významný pokles ročného výskytu relapsov (p < 0,0001). Priemerné EDSS skóre zostali stabilné viac ako 5 rokov. Konzistentne s výsledkami účinnosti pozorovanými u pacientov prevedených z interferónu beta alebo glatirameracetátu na TYSABRI, u pacientov prevedených z fingolimodu (n = 147) na TYSABRI bol pozorovaný významný pokles ročného výskytu relapsov (annualised relapse rate, ARR), ktorý bol stabilný viac ako 2 roky, a priemerné EDSS skóre zostali podobné od začiatku do 2. roku. Pri interpretácii týchto údajov majú byť vzaté do úvahy obmedzená veľkosť vzorky a kratšie trvanie expozície TYSABRI u tejto podskupiny pacientov.

Meta-analýza po uvedení lieku na trh bola vykonaná použitím údajov 621 pediatrických pacientov so SM liečených TYSABRI (medián veku 17 rokov, rozsah bol 7-18 rokov, 91 % pacientov vo veku ≥ 14 rokov). V rámci tejto analýzy s limitovaným počtom pacientov s dostupnými údajmi pred liečbou (158 zo 621 pacientov) sa preukázal pokles ARR z 1,466 (95% IS 1,337; 1,604) pred liečbou na 0,110 (95% IS 0,094; 0,128).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

pozorované pri dávkach prevyšujúcich dávkovanie u ľudí a po vylúčení natalizumabu sa normalizovali.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Zriedený roztok

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte vo vonkajšom kartónovom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka v kartónovom obale.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie:

- Pred zriedením a podaním skontrolujte, či injekčná liekovka TYSABRI neobsahuje častice. Ak sú častice prítomné a/alebo nie je tekutina v injekčnej liekovke bezfarebná, číra až slabo opaleskujúca, nesmie sa injekčná liekovka použiť.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/346/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. jún 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. apríl 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2017

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

PRÍLOHA II

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

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

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

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

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

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

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

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

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

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

Informácie pre lekárov o TYSABRI musia obsahovať nasledujúce dôležité časti:

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

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

Formulár o začatí liečby musí obsahovať nasledujúce prvky:

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

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