

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tysabri 300 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentrátu obsahuje 20 mg natalizumabu.

Po zriedení (pozri časť 6.6) infúzny roztok obsahuje približne 2,6 mg na 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 (pre ďalšie informácie pozri časť 4.4).

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 monoterapia modifikujúca ochorenie u dospelých s vysokoaktívnou relapsujúcou remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis) u nasledovných skupín pacientov:

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

alebo

- pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou ťažkou RRMS definovanou 2 alebo viacerými relapsmi spôsobujúcimi funkčné zneschopnenie počas jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolíniom sa zvýrazňujúcimi léziami na zobrazení magnetickou rezonanciou (MR) mozgu alebo významným nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcim posledným výsledkom MR.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť začatá a nepretržite vedená špecializovanými lekármi so skúsenosťami v oblasti diagnostiky a liečby neurologických stavov v centrách s okamžitým prístupom k MR.

Pacientom liečeným týmto liekom musí byť vydaná 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 tohto lieku, predovšetkým o zvýšenom riziku progresívnej

multifokálnej leukoencefalopatie (PML), a spolu so svojimi opatrovateľmi musia byť poučení o prvých 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 potvrdiť, že títo pacienti nie sú imunokompromitovaní (pozri 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 zvážiť pokračovanie v liečbe až po opätovnom posúdení jej potenciálneho prínosu a rizika. Pacienti majú byť znovu informovaní o rizikových faktoroch vzniku PML, akými sú trvanie liečby, užívanie imunosupresív pred podávaním lieku a prítomnosť protilátok proti vírusu Johna Cunninghama (JCV) (pozri časť 4.4).

Opakované podávanie

Účinnosť opakovaného podávania nebola stanovená.
Údaje o bezpečnosti pozri časť 4.4.

Špeciálne populácie

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek a pečene

Štúdie skúmajúce vplyv 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 tohto lieku u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje popísané v častiach 4.8 a 5.1.

Spôsob podávania

Tento liek je na intravenózne použitie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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

Tysabri 300 mg infúzny koncentrát sa nesmie podať ako bolusová injekcia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo 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

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Používanie tohto lieku bolo spojené so zvýšeným rizikom PML, oportúnnou infekciou spôsobenou JC vírusom, ktorá môže byť fatálna alebo môže spôsobiť ťažké postihnutie. Vzhľadom na zvýšené riziko vzniku PML majú špecializovaný lekár a pacient individuálne zvážiť prínosy a riziká liečby. Pacienti musia byť počas celej liečby monitorovaní v pravidelných intervaloch a spolu s ich opatrovateľmi majú byť poučení o prvých prejavoch a príznakoch PML. JC vírus spôsobuje tiež JCV neuropatiu granulárnych buniek (GCN), ktorá bola hlásená u pacientov liečených týmto liekom. Príznaky JCV GCN sú podobné príznakom 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.
- Liečba imunosupresívami pred používaním lieku.

Pacienti pozitívni na protilátky 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 liečia sa týmto liekom dlhšie ako 2 roky a predtým boli liečení imunosupresívami) je riziko vzniku PML významne vyššie.

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

U pacientov pozitívnych na protilátky proti JCV predĺžený interval dávkovania (EID, extended interval dosing) Tysabri (priemerný interval dávkovania je približne 6 týždňov) naznačuje súvislosť s nižším rizikom PML v porovnaní so schváleným dávkovaním. Ak sa používa predĺžený interval dávkovania, je potrebná opatrnosť, pretože účinnosť predĺženého intervalu dávkovania nebola stanovená, a v súčasnosti nie je známy súvisiaci pomer prínosu a rizika (pozri časť 5.1). Ďalšie informácie nájdete v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

Pacienti, ktorí sa považujú za vysokorizikových, majú v liečbe týmto liekom pokračovať len v prípade, že jej prínos prevažuje nad rizikami. Odhad rizika PML v jednotlivých podskupinách pacientov je uvedený v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

Vyšetrenie na protilátky proti JCV

Vyšetrenie na protilátky proti JCV poskytuje podporné informácie pre stratifikáciu rizika liečby týmto liekom. Odporúča sa vyšetrenie na protilátky proti JCV v sére pred začatím liečby, ako aj u pacientov liečených 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, výkyvmi v stave protilátok alebo falošne negatívnym výsledkom testu. U pacientov negatívnych na protilátky proti JCV sa odporúča opätovné testovanie každých 6 mesiacov. Každých 6 mesiacov sa odporúča opätovné testovanie pacientov s nízkym indexom, ktorí v minulosti neuzívali imunosupresívu po tom, ako trvanie ich liečby dosiahne 2 roky.

Vyšetrenie na protilátky proti JCV (ELISA) sa nesmie použiť na diagnostiku PML. Použitie plazmaferézy/výmeny plazmy (plasma exchange, 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 počas imunoglobulínov).

Ďalšie informácie o vyšetrení na protilátky proti JCV sú uvedené v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

MR skríning na PML

Pred začatím liečby týmto liekom má byť k dispozícii výsledok MR vyšetrenia (zvyčajne nie starší ako 3 mesiace) ako referencia, ktoré sa má zopakovať aspoň raz ročne. 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 týmto liekom dlhšie ako 2 roky a v minulosti dostávali imunosupresívnu liečbu),

alebo

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

Zo súčasných dôkazov vyplýva, že riziko vzniku PML je nízke pri indexe menšom alebo rovnajúcom sa 0,9 a podstatne sa zvyšuje pri hodnote nad 1,5 u pacientov, ktorí boli liečení týmto liekom dlhšie ako 2 roky (ďalšie informácie sú uvedené v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe).

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

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 natalizumabom, ktoré sú uvedené v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

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 naznačujú neurologickú poruchu, a ak áno, tak má určiť, či sú tieto príznaky typické pre SM, alebo naznačujú PML alebo JCV GCN. Ak existujú akékoľvek pochybnosti, majú sa zväziť ďalšie vyšetrenia vrátane MR vyšetrenia, najlepšie s kontrastnou látkou (na porovnanie s výsledkom vstupného MR vyšetrenia pred začatím liečby), vyšetrenie cerebrospinálneho moku na prítomnosť JCV – DNA a opakované neurologické vyšetrenia, ako sa uvádza v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe (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 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 opatrovateľov, keďže môžu spozorovať príznaky, ktorých si pacient nie je vedomý.

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

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

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

Podľa retrospektívnej analýzy u pacientov liečených natalizumabom od jeho schválenia nebol pozorovaný žiadny rozdiel v 2-ročnom prežívaní po diagnostikovaní PML medzi pacientmi, ktorí podstúpili PLEX a tými, ktorí ju nepodstúpili. Ďalšie možnosti týkajúce sa zvládania PML nájdete v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

PML a IRIS (imunoreštitučný zápalový syndróm)

K IRIS-u dochádza takmer u všetkých pacientov s PML liečených týmto liekom po ukončení liečby alebo odstránení lieku. 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 má byť monitorovaný a má sa začať vhodná liečba súvisiaceho zápalu v priebehu zotavovania sa z PML (ďalšie informácie pozri v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe).

Infekcie vrátane iných oportúnnych infekcií

Pri používaní tohto lieku 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 týmto liekom v monoterapii (pozri časť 4.8).

Táto liečba 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 s roztrúsenou sklerózou, ktorým bola podávaná liečba (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.

Akutná retinálna nekróza (ARN) je zriedkavá fulminantná vírusová infekcia sietnice zapríčinená čel'ad'ou herpetickej vírusov (napr. varicella zoster). ARN bola pozorovaná u pacientov, ktorí dostávali tento liek, a môže viesť k strate zraku. Pacienti s očnými symptómami, ako sú znížená ostrosť videnia, začervenanie a bolesť oka, majú byť odoslaní na skríning sietnice na ARN. Ak je klinicky diagnostikovaná ARN, má sa u týchto pacientov zväziť ukončenie liečby týmto liekom.

Predpisujúci lekári si majú byť vedomí možnosti, že počas liečby sa môžu vyskytnúť ďalšie oportúnne infekcie, ktoré majú byť zahrnuté do diferenciálnej diagnostiky infekcií vyskytujúcich sa u pacientov liečených natalizumabom. V prípade podozrenia na oportúnnu infekciu má byť podávanie prerušené, kým sa ďalšími vyšetreniami tieto infekcie nevyhlúčia.

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

Odborné poradenstvo

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

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

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

Precitlivosť

S podávaním tohto lieku je spojený výskyt reakcií precitlivosti vrátane závažných systémových reakcií (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa zvyčajne 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 liečbe po úvodnej krátkej expozícii (po 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 sa má podávanie tohto lieku prerušiť a má sa začať s vhodnou liečbou.

Pacientom, u ktorých sa objavila reakcia precitlivosti, musí byť liečba natalizumabom natrvalo ukončená.

Súbežná liečba imunosupresívami

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku v kombinácii s inou imunosupresívnou a cytostatickou liečbou neboli stanovené. Súbežné používanie týchto látok s týmto liekom 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 týmto liekom.

Predchádzajúca imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba

Pacienti s anamnézou užívania imunosupresívnych liekov sú vystavení zvýšenému riziku PML. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku pri prevedení pacientov z DMT s imunosupresívnym účinkom. Nie je známe, či je u pacientov prevedených z týchto terapií na tento liek zvýšené riziko PML, preto majú byť títo pacienti monitorovaní častejšie (podobne ako pacienti prevedení z imunosupresív na tento liek, pozri časť MR skríning na 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 (pozri časť 4.3).

Pri prevádzaní pacientov z inej DMT na tento liek sa musí zväžiť polčas eliminácie a spôsob účinku inej terapie s cieľom predísť prídavnému imunitnému účinku a zároveň minimalizovať riziko reaktívacie choroby. Pred začatím liečby sa odporúča stanoviť kompletný krvný obraz (vrátane lymfocytov), aby bolo isté, že odznel imunitný účinok predchádzajúcej liečby (t. j. cytopenia).

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

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

Po ukončení liečby fingolimodom sa počet lymfocytov postupne vracia k normálnym hodnotám do 1 až 2 mesiacov po zastavení liečby. Pred začatím liečby 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 tento liek sa odporúča opatrnosť pre možné súbežné imunitné účinky.

Alemtuzumab má významne predĺžené imunosupresívne účinky. Keďže skutočný čas trvania týchto účinkov nie je známy, začatie liečby týmto liekom po alemtuzumabe sa neodporúča, ak prínos jednoznačne neprevažuje nad rizikami u konkrétneho pacienta.

Imunogenita

Exacerbácie choroby alebo prípady 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 tohto lieku a so zvýšeným výskytom reakcií precitlivenosti (pozri časť 4.8).

Keďže u pacientov, ktorí boli pôvodne krátkodobo vystavení tomuto lieku a potom boli dlhšie obdobie bez liečby, je zvýšené riziko vzniku protilátok proti natalizumabu a/alebo precitlivenosti pri obnovení liečby, má byť u nich vyhodnotená prítomnosť protilátok. Ak sú protilátky pozitívne aj v potvrdzujúcom teste vykonanom najmenej po 6 týždňoch, v liečbe natalizumabom sa u takéhoto pacienta nemá ďalej pokračovať (pozri časť 5.1).

Prípady poruchy funkcie pečene

Po uvedení na trh boli hlásené závažné spontánne 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 začatí liečby. U niektorých pacientov s anamnézou abnormálnych pečeneňových testov sa vyskytlo zhoršenie pečeneňových testov aj počas liečby. U pacientov sa má náležite monitorovať funkcia pečene a majú byť poučení, aby kontaktovali lekára v prípade výskytu prejavov a príznakov naznačujúcich poškodenie pečene, akými sú žltacka alebo vracanie. V prípade závažného poškodenia pečene má byť tento liek vysadený.

Trombocytopenia

Pri používaní natalizumabu bola hlásená trombocytopenia vrátane imunitnej trombocytopenickej purpury (ITP). Oneskorená diagnostika a liečba trombocytopenie môžu spôsobiť závažné a život ohrožujúce komplikácie. Pacientov treba poučiť, aby svojmu lekárovi okamžite hlásili akékoľvek prejavy nezvyčajného alebo dlhotrvajúceho krvácania, petechií alebo spontánnu tvorbu modrín. Ak sa zistí trombocytopenia je nutné zvážiť vysadenie TYSABRI.

Zastavenie liečby

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 mať za následok prídavný imunosupresívny účinok. Táto skutočnosť sa má individuálne dôkladne zvážiť, pričom môže byť vhodné dodržať vymývaciú fázu pre odstránenie natalizumabu. Krátkodobé používanie steroidov na liečbu relapsov nebolo v klinických štúdiách spojené so zvýšeným výskytom infekcií.

Obsah sodíka

Pred zriedením tento liek obsahuje 52 mg sodíka v 1 injekčnej liekovke lieku, čo zodpovedá 2,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Imunizácia

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ak žena otehotnie počas používania tohto lieku, má sa zvážiť prerušenie liečby. Pri posudzovaní pomeru prínosu a rizika používania tohto lieku počas gravidity sa má vziať do úvahy klinický stav pacienta a možné obnovenie aktivity ochorenia po zastavení liečby týmto liekom.

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 natalizumabu 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. Šesťnásť 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 tohto lieku.

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

Dojčenie

Natalizumab sa vylučuje do ľudského mlieka. Účinky natalizumabu na novorodencov/dojčatá nie sú známe. Dojčenie má byť počas liečby natalizumabom ukončené.

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

Tysabri má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť závraty (pozri časť 4.8).

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 %)

V klinických štúdiách na 6786 pacientoch liečených natalizumabom (intravenóznou infúziou a subkutánnou injekciou) boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie bolesť hlavy (32 %), nazofaryngitída (27 %), únava (23 %), infekcia močových ciest (16 %), nauzea (15 %), artralgia (14 %) a závraty (11 %), spojené s podávaním natalizumabu.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách, v štúdiách bezpečnosti po schválení lieku a na základe spontánných hlásení sú uvedené v tabuľke 1 nižšie.

V rámci tried orgánových systémov sú uvedené v nasledujúcich frekvenciách: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia nežiaducich reakcií				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída Infekcia močových ciest	Herpetická infekcia	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia	Očný herpes	Herpetická meningoencefalitída Neuropatia

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia nežiaducich reakcií				
	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
					granulárnych buniek spôsobená JC vírusom Nekrotizujúca herpetická retinopatia
<i>Poruchy imunitného systému</i>		Precitlivenosť	Anafylaktická reakcia Imunoreštitučný zápalový syndróm		
<i>Poruchy krvi a lymfatického tkaniva</i>		Anémia	Eozinofília	Hemolytická anémia Nukleované červené krvinky	
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>				Hyperbilirubinémia	Poškodenie pečene
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšená hladina pečeňových enzýmov Prítomnosť protilátok špecifických pre liek			
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	Reakcia súvisiaca s infúziou				
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Dyspnoe			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Nauzea	Vracanie			
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava	Pyrexia Zimnica Reakcia v mieste podania infúzie Reakcia v mieste podania injekcie	Tvárový edém		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Pruritus Vyrážka Urtikária		Angioedém	
<i>Poruchy ciev</i>		Sčervenanie			
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závraty Bolesť hlavy				
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy</i>	Artralgia				

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia nežiaducich reakcií				
	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
<i>a spojivového tkaniva</i>					

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúznym podávaním (Infusion Related Reactions, IRR)

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM bola príhoda súvisiaca s infúznym podávaním 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 placebo zahŕňajú závraty, nauzeu, urtikáriu a stuhnutosť.

Reakcie precitlivenosti

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

Imunogenita

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 natalizumabu a zvýšením výskytu reakcií precitlivenosti. Ďalšie reakcie súvisiace s infúznym podaním v spojení s pretrvávajúcimi protilátkami zahŕňali stuhnutosť, nauzeu, vracanie a začervenanie kože (pozri časť 4.4).

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

Infekcie vrátane PML a oportúnnych infekcií

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

V klinických štúdiách sa herpetické infekcie (vírus varicella-zoster, vírus herpes simplex) vyskytovali o niečo častejšie u pacientov liečených natalizumabom než u pacientov, ktorí dostávali placebo. 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 s roztrúsenou sklerózou, ktorým bol podávaný natalizumab. Liečba natalizumabom 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 tento liek. 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 trhu. PML zvyčajne spôsobuje závažné postihnutie alebo smrť (pozri časť 4.4). V rámci používania lieku Tysabri po uvedení na trh boli tiež hlásené prípady JCV GCN. Príznaky JCV GCN sú podobné príznakom 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 týmto liekom.

Malignity

Počas viac ako 2 rokov liečby neboli pozorované rozdiely vo frekvencii výskytu alebo charaktere malignít medzi pacientmi liečenými natalizumabom a pacientmi, ktorí dostávali placebo. 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 natalizumabom spojená so zvýšeným počtom cirkulujúcich lymfocytov, monocytov, eozinofilov, bazofilov a nukleovaných erytrocytov. 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 pri podávaní intravenózneho infúzie v rozmedzí normálnych hodnôt. Počas liečby týmto liekom 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 ukončená, zvýšené hladiny eozinofilov sa upravili.

Trombocytopenia

Po uvedení lieku na trh bola hlásená trombocytopenia a imunitná trombocytopenická purpura (ITP) s menej častou frekvenciou výskytu.

Pediatrická populácia

Závažné nežiaduce udalosti boli hodnotené u 621 pediatrických pacientov s 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 na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Bezpečnosť dávok vyšších ako 300 mg nebola dostatočne vyhodnotená. Nebolo určené maximálne množstvo natalizumabu, ktoré možno bezpečne podať.

Pri predávkovaní natalizumabom nie je k dispozícii žiadne známe antidotum. Liečba spočíva vo vysadení lieku a podpornej liečbe podľa potreby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, 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) mukózneho adresínovej 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 spomaľovať ďalší prísun imunitných buniek do zapáleného tkaniva.

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 α 4 β 1 s jeho cieľovými molekulami znižuje zápalovú aktivitu prítomnú v mozgu pri SM a spomaľuje ďalší prísun imunitných buniek do zapáleného tkaniva, a tak znižuje tvorbu alebo zväčšenie SM lézií.

Klinická účinnosť

Klinická štúdia AFFIRM

Účinnosť monoterapie sa hodnotila v jednej randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdiu trvajúcej 2 roky (AFFIRM štúdia) u pacientov s RRMS, u ktorých sa vyskytol aspoň jeden klinický relaps počas roka pred zaradením do štúdie a ktorí mali na Kurtzkeho rozšírenej stupnici stavu zneschopenia (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 gadóliнием (Gd) zvýraznených lézií a T2-hyperintenzívnych lézií sa konali jedenkrát za rok.

Údaje o štúdiu a výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Štúdia AFFIRM: Hlavné parametre a výsledky		
Dizajn	Monoterapia; randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami v trvaní 120 týždňov	
Subjekty	RRMS (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 v 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 IS _{95%} 0,26; 0,41	
Dva roky	Pomer výskytu 0,32 IS _{95%} 0,26; 0,40	
Bez relapsov		
Po jednom roku	53 %	76 %
Po dvoch rokoch	41 %	67 %
Zneschopenie		

Tabuľka 2. Štúdia AFFIRM: Hlavné parametre a výsledky		
Podiel progresií ¹ (12-týždňové potvrdenie; primárny výsledok)	29 %	17 %
	Pomer rizika 0,58, IS _{95%} 0,43; 0,73, p < 0,001	
Podiel progresií ¹ (24-týždňové potvrdenie)	23 %	11 %
	Pomer rizika 0,46, IS _{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 zvyrazňujúcich 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 RRMS (pacienti s 2 alebo viacerými relapsmi a 1 alebo viacerými Gd+ léziami) bol ročný výskyt relapsov 0,282 v skupine liečenej natalizumabom (n = 148) a 1,455 v skupine, ktorá dostávala placebo (n = 61) (p < 0,001). Pomer rizika pre progresiu zneschopnenia bol 0,36 (95 % IS: 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.

Observačný program Tysabri (TOP)

Predbežná analýza výsledkov (máj 2015) z prebiehajúceho observačného programu Tysabri (TOP), multicentrickej štúdie 4. fázy s jednou skupinou (n = 5 770), ukázala, že u pacientov prevedených z interferónu beta (n = 3 255) alebo glatirameracetátu (n = 1 384) 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 tento liek 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 natalizumabu u tejto podskupiny pacientov.

Pediatrická populácia

Meta-analýza po uvedení lieku na trh bola vykonaná použitím údajov 621 pediatrických pacientov s SM liečených natalizumabom (medián veku 17 rokov, rozsah bol 7 až 18 rokov, 91 % pacientov vo veku \geq 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).

Predĺžený interval dávkovania

Vo vopred špecifikovanej retrospektívnej analýze u pacientov s pozitívnymi protilátkami proti JCV, ktorým bol liek Tysabri podávaný intravenózne v USA (register TOUCH), sa porovnávalo riziko PML medzi pacientmi liečenými so schváleným intervalom dávkovania a pacientmi liečenými s predĺženým intervalom dávkovania podľa zistení v posledných 18 mesiacoch expozície (EID, priemerné intervaly dávkovania boli približne 6 týždňov). Väčšina (85 %) pacientov s dávkami EID dostávala schválenú

dávku ≥ 1 rok pred prechodom na EID. Predbežná analýza preukázala nižšie riziko PML u pacientov liečených EID (pomer rizík = 0,06; 95 % IS pomeru rizík = 0,01 - 0,22). Účinnosť tohto lieku pri podávaní s EID nebola stanovená, a teda pomer prínosu a rizika EID nie je známy (pozri časť 4.4).

Účinnosť bola modelovaná u pacientov, ktorí prešli na predĺžené dávkovanie po ≥ 1 roku schváleného dávkovania tohto lieku pri intravenóznom podávaní, a u ktorých v predchádzajúcom roku pred prechodom na EID nedošlo k relapsu. Farmakokinetické/farmakodynamické štatistické modelovanie a simulácia v súčasnosti naznačujú, že riziko aktivity ochorenia SM u pacientov, ktorí prejdú na dlhšie intervaly dávkovania, môže byť vyššie u pacientov s telesnou hmotnosťou > 80 kg alebo u pacientov s intervalmi dávkovania ≥ 7 týždňov. Zatiaľ neboli dokončené žiadne prospektívne klinické štúdie, ktoré by tieto zistenia potvrdili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovanom intravenóznom podávaní 300 mg dávky natalizumabu pacientom s SM bola pozorovaná priemerná, maximálna, koncentrácia v sére 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 24 týždňov.

Uskutočnila sa aktualizovaná, populačná, farmakokinetická analýza pozostávajúca z 11 štúdií a údajov s niekoľkonásobným FK odberom vzoriek vyhodnotených štandardnou skúškou. Zahŕňala viac ako 1286 osôb štúdie, ktoré dostávali dávky od 1 do 6 mg/kg a fixné dávky 150/300 mg.

Distribúcia

Medián distribučného objemu v rovnovážnom stave bol 5,58 l (5,27 – 5,92 l, 95 % interval spoľahlivosti).

Eliminácia

Priemerný populačný odhad pre lineárny klírens bol 6,21 ml/h (5,60 – 6,70 ml/h, 95 % interval spoľahlivosti) a odhadovaný medián polčasu eliminácie bol 26,8 dní. 95-percentilový rozsah terminálneho polčasu je 11,6 až 46,2 dňa.

V populačnej analýze 1 286 pacientov boli skúmané vplyvy vybraných parametrov vrátane telesnej hmotnosti, veku, pohlavia, prítomnosti protilátok proti natalizumabu a zloženia na farmakokinetiku. Ukázalo sa, že iba telesná hmotnosť, prítomnosť protilátok proti natalizumabu a zloženie použité v 2. fáze štúdií majú vplyv na farmakokinetiku natalizumabu. Klírens natalizumabu s telesnou hmotnosťou sa zvýšil menej ako priamoúmerne, a to tak, že zmena telesnej hmotnosti približne o 43 % spôsobila zmenu klírnsu iba o -38 % až 36 %. Prítomnosť pretrvávajúcich protilátok proti natalizumabu zvýšila klírens natalizumabu približne 2,54-násobne, čo zodpovedá zníženým koncentráciám natalizumabu v sére pozorovaným u pacientov pozitívnych na pretrvávajúce protilátky.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Farmakokinetika natalizumabu u pediatrických pacientov s SM nebola stanovená.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika natalizumabu u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou nebola študovaná.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika natalizumabu u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou nebola študovaná.

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 štúdii 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 štúdii s morčatami sa zaznamenal mierny pokles v prežívaní mláďat. V štúdii 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 štúdii 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 pečevou 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 dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
chlorid sodný
polysorbát 80 (E 433)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tysabri 300 mg infúzny koncentrát 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

Uchovávajú v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka v škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie:

- Pred zriedením a podaním skontrolujte, či injekčná liekovka neobsahuje častice. Ak sú častice prítomné a/alebo nie je kvapalina v injekčnej liekovke bezfarebná, číra až slabo opaleskujúca, nesmie sa injekčná liekovka použiť.
- Pri príprave roztoku na intravenóznou (i.v.) infúziu použite aseptickú techniku. Z injekčnej liekovky odstráňte snímateľnú čiapočku. Vložte ihlu injekčnej striekačky 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 obráťte, aby sa celkom premiešal. Netrepte.
- Tento liek 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 až 8 °C (neuchovávajú 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.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

05/2021

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

1. NÁZOV LIEKU

Tysabri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 150 mg natalizumabu.

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Bezfarebný až slabozltý, mierne opaleskujúci až opaleskujúci roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tysabri je indikovaný ako monoterapia modifikujúca ochorenie u dospelých s vysokoaktívnou relapsujúcou remitujúcou roztrúsenou sklerózou (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) u nasledovných skupín pacientov:

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

alebo

- pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou ťažkou RRMS definovanou 2 alebo viacerými relapsmi spôsobujúcimi funkčné zneschopnenie počas jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolínium sa zvyrazňujúcimi léziami na zobrazení magnetickou rezonanciou (MR) mozgu alebo významným nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcim posledným výsledkom MR.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť začatá a nepretržite vedená špecializovanými lekármi so skúsenosťami v oblasti diagnostiky a liečby neurologických stavov v centrách s okamžitým prístupom k MR. Domáca liečba sa neodporúča. Liek má podávať zdravotnícky pracovník a pacienti musia byť monitorovaní na prvé prejavy a príznaky progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

Pacientom liečeným týmto liekom musí byť vydaná 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, predovšetkým o zvýšenom riziku progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML), a spolu so svojimi opatrovateľmi musia byť poučení o prvých prejavoch a príznakoch PML.

K dispozícii musia byť prostriedky na zvládnutie reakcií precitlivenosti a prístup k MR. K dispozícii sú obmedzené údaje o subkutánných liekoch pre populáciu pacientov predtým neliečenú liekom Tysabri (pozri časť 4.4).

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

Dávkovanie

Odporúčaná dávka na subkutánne podávanie je 300 mg každé 4 týždne. Keďže každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 150 mg natalizumabu, pacientovi je potrebné podať dve naplnené injekčné striekačky.

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 (intravenózne infúzie) po 2 rokoch boli získané z kontrolovaných dvojito zaslepených štúdií. Po 2 rokoch sa má zvážiť pokračovanie v liečbe až po opätovnom posúdení jej potenciálneho prínosu a rizika. Pacienti majú byť znovu informovaní o rizikových faktoroch vzniku PML, akými sú trvanie liečby, užívanie imunosupresív pred podávaním lieku a prítomnosť protilátok proti vírusu Johna Cunninghama (JCV) (pozri časť 4.4).

Opakované podávanie

Účinnosť opakovaného podávania nebola stanovená (pre údaje o bezpečnosti pozri časť 4.4).

Akákoľvek zmena spôsobu podávania lieku sa má uskutočniť 4 týždne po predchádzajúcej dávke.

Špeciálne populácie

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek a pečene

Štúdie skúmajúce vplyv 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 tohto lieku u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v častiach 4.8 a 5.1.

Spôsob podávania

Na subkutánnu injekciu, ktorú podáva zdravotnícky pracovník.

Injekcie dvoch naplnených injekčných striekačiek sa majú podať (celková dávka 300 mg) ihneď, jedna po druhej. Druhá injekcia sa má podať najneskôr 30 minút po prvej injekcii.

Miesta na podanie subkutánnej injekcie sú stehno, brucho alebo zadná časť ramena. Injekcia sa nemá podávať do oblasti tela, kde je koža podráždená, začervenaná, obsahuje modriny, alebo je infikovaná či zjazvená. Po odstránení injekčnej striekačky z miesta podania injekcie sa má piest pustiť a súčasne vytiahnuť ihlu. Pustenie piestu umožní prikrytie ihly chráničom ihly. Druhá injekcia sa má podať viac ako 3 cm od miesta prvej injekcie (pozri pokyny na podanie na konci písomnej informácie pre používateľa).

Pacientov je potrebné pozorovať počas podávania a 1 hodinu po podaní subkutánnych injekcií pre prejavy a príznaky reakcií po podaní injekcií vrátane precitlivenosti.

Pri prvých 6 dávkach je potrebné pacientov pozorovať počas podávania injekcie a 1 hodinu po podaní pre prejavy a príznaky reakcií po podaní injekcií vrátane precitlivenosti. Potom, bez ohľadu na spôsob podávania, sa čas pozorovania po podaní injekcie 1 hodina môže skrátiť alebo vynechať podľa klinického uváženia, ak sa u pacientov nevyskytujú žiadne reakcie po podaní injekcie.

Tysabri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke nie je určený na intravenóznú infúziu a má sa podávať len ako subkutánna injekcia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo 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

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Používanie tohto lieku bolo spojené so zvýšeným rizikom PML, oportúnnou infekciou vyvolanou JC vírusom, ktorá môže byť fatálna alebo môže spôsobiť ťažké postihnutie. Vzhľadom na zvýšené riziko vzniku PML majú špecializovaný lekár a pacient individuálne zvážiť prínosy a riziká liečby. Pacienti musia byť počas celej liečby monitorovaní v pravidelných intervaloch a spolu s ich opatrovateľmi majú byť poučení o prvých prejavoch a príznakoch PML. JC vírus spôsobuje tiež JCV neuropatiu granulárnych buniek (GCN), ktorá bola hlásená u pacientov liečených týmto liekom. Príznaky JCV GCN sú podobné príznakom 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.
- Liečba imunosupresívami pred používaním lieku.

Pacienti pozitívni na protilátky 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 liečia sa týmto liekom dlhšie ako 2 roky a predtým boli liečení imunosupresívami) je riziko vzniku PML významne vyššie.

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

Predĺžený interval dávkovania (extended interval dosing, EID) natalizumabu (priemerný interval dávkovania je približne 6 týždňov) u pacientov pozitívnych na protilátky proti JCV naznačuje súvislosť s nižším rizikom PML v porovnaní so schváleným dávkovaním. Ak sa používa predĺžený interval dávkovania, je potrebná opatrnosť, pretože účinnosť predĺženého intervalu dávkovania nebola stanovená, a v súčasnosti nie je známy súvisiaci pomer prínosu a rizika (pozri časť 5.1). Zníženie rizika PML je založené na údajoch z intravenózneho spôsobu podávania. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o bezpečnosti alebo účinnosti tohto predĺženého intervalu dávkovania pri subkutánnom spôsobe podávania. Ďalšie informácie nájdete v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

Pacienti, ktorí sa považujú za vysokorizikových, majú v liečbe týmto liekom pokračovať len v prípade, že jej prínos prevažuje nad rizikami. Odhad rizika PML v jednotlivých podskupinách pacientov je uvedený v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

Vyšetrenie na protilátky proti JCV

Vyšetrenie na protilátky proti JCV poskytuje podporné informácie pre stratifikáciu rizika liečby týmto liekom. Odporúča sa vyšetrenie na protilátky proti JCV v sére pred začatím liečby, ako aj u pacientov liečených 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, výkyvmi v stave 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.

Vyšetrenie na protilátky proti JCV (ELISA) nesmie slúžiť na diagnostiku PML. Použitie plazmaferézy/výmeny plazmy (plasma exchange, 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 počas imunoglobulínov).

Ďalšie informácie o vyšetrení na protilátky proti JCV sú uvedené v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

MR skríning na PML

Pred začatím liečby týmto liekom má byť k dispozícii výsledok MR vyšetrenia (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 týmto liekom dlhšie ako 2 roky a v minulosti dostávali imunosupresívnu liečbu),
- alebo
- pacientov s vysokým indexom protilátok proti JCV, ktorí používali tento liek dlhšie ako 2 roky a v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu.

Zo súčasných dôkazov vyplýva, že riziko vzniku PML je nízke pri indexe menšom alebo rovnajúcom sa 0,9 a podstatne sa zvyšuje pri hodnote nad 1,5 u pacientov, ktorí boli liečení týmto liekom dlhšie ako 2 roky (ďalšie informácie sú uvedené v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe).

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

PML sa má zvážiť ako diferenciálna diagnóza u každého pacienta s SM používajúceho natalizumab, 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 natalizumabom, ktoré sú uvedené v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

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 naznačujú neurologickú poruchu, a ak áno, tak má určiť, či sú tieto príznaky typické pre SM, alebo naznačujú PML alebo JCV GCN. Ak existujú akékoľvek pochybnosti, majú sa zvážiť ďalšie vyšetrenia zahŕňajúce MR, najlepšie s kontrastnou látkou (na porovnanie s výsledkom vstupného MR vyšetrenia pred začatím liečby), vyšetrenie cerebrospinálneho moku na prítomnosť JCV – DNA a opakované neurologické vyšetrenia, ako sa uvádza v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe (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 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 opatrovateľov, keďže tieto osoby môžu spozorovať príznaky, ktorých si pacient nie je vedomý.

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

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

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

Podľa retrospektívnej analýzy u pacientov liečených natalizumabom od jeho schválenia sa nepozoroval žiadny rozdiel v 2-ročnom prežívaní po diagnostikovaní PML medzi pacientmi, ktorí podstúpili PLEX, a tými, ktorí ju nepodstúpili. Ďalšie možnosti týkajúce sa zvládania PML nájdete v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe.

PML a IRIS (imunoreštitučný zápalový syndróm)

K IRIS-u dochádza takmer u všetkých pacientov s PML liečených týmto liekom po ukončení liečby alebo odstránení lieku. 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 má byť monitorovaný a má sa začať vhodná liečba súvisiaceho zápalu v priebehu zotavovania sa z PML (ďalšie informácie pozri v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe).

Infekcie vrátane iných oportúnnych infekcií

Pri používaní tohto lieku 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 týmto liekom v monoterapii (pozri časť 4.8).

Táto liečba 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 s roztrúsenou sklerózou, ktorým bola podávaná liečba (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.

Akutná retinálna nekróza (ARN) je zriedkavá fulminantná vírusová infekcia sietnice zapríčinená čel'ad'ou herpetických vírusov (napr. varicella zoster). ARN bola pozorovaná u pacientov, ktorí dostávali tento liek, a môže viesť k strate zraku. Pacienti s očnými symptómami, ako sú znížená ostrosť videnia, začervenanie a bolesť oka, majú byť odoslaní na skríning sietnice na ARN. Ak je klinicky diagnostikovaná ARN, má sa u týchto pacientov zväziť ukončenie liečby týmto liekom.

Predpisujúci lekári si majú byť vedomí možnosti, že počas liečby sa môžu vyskytnúť ďalšie oportúnne infekcie, ktoré majú byť zahrnuté do diferenciálnej diagnostiky infekcií vyskytujúcich sa u pacientov liečených natalizumabom. V prípade podozrenia na oportúnnu infekciu má byť podávanie prerušené, kým sa ďalšími vyšetreniami tieto infekcie nevyhladia.

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

Odborné poradenstvo

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

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

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

Precitlivosť

S podávaním tohto lieku formou intravenózneho infúzie je spojený výskyt reakcií precitlivosti vrátane závažných systémových reakcií (pozri časť 4.8).

Tieto reakcie sa zvyčajne vyskytli do jednej hodiny po podaní. Riziko vzniku precitlivosti bolo najvyššie počas podávania prvých infúzií a u pacientov opakovane vystavených liečbe po úvodnej krátkej expozícii (po 1 alebo 2 infúziách) a dlhšom období (3 mesiace a viac) bez liečby. Riziko vzniku reakcií precitlivosti sa však musí zväziť pri každom podaní.

Pacientov je potrebné pozorovať počas podávania subkutánnych injekcií a 1 hodinu po podaní pre prejavy a príznaky reakcií na injekciu vrátane precitlivosti (pozri časti 4.2 a 4.8). K dispozícii majú byť prostriedky na zvládanie reakcií precitlivosti.

Pri prvých príznakoch alebo prejavoch precitlivosti sa má ukončiť podávanie tohto lieku a má sa začať s vhodnou liečbou.

Pacientom, u ktorých sa objavila reakcia precitlivenosti, musí byť liečba natalizumabom natrvalo ukončená.

K dispozícii sú obmedzené údaje o subkutánných liekoch pre populáciu pacientov predtým neliečenú liekom Tysabri (pozri časť 5.1).

Súbežná liečba imunosupresívami

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

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

Predchádzajúca imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba

Pacienti s anamnézou užívania imunosupresívnych liekov sú vystavení zvýšenému riziku PML. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku pri prevedení pacientov z DMT s imunosupresívnym účinkom. Nie je známe, či je u pacientov prevedených z týchto terapií na tento liek zvýšené riziko PML, preto majú byť títo pacienti monitorovaní častejšie (podobne ako pacienti prevedení z imunosupresív na tento liek, pozri časť MR skrining na 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 (pozri časť 4.3).

Pri prevádzaní pacientov z inej DMT na tento liek sa musí zväziť počas eliminácie a spôsob účinku inej terapie, aby sa predišlo prídavnému imunitnému účinku a zároveň sa minimalizovalo riziko reaktívacie choroby. Pred začatím liečby sa odporúča stanoviť kompletný krvný obraz (vrátane lymfocytov), aby bolo isté, že odznel imunitný účinok predchádzajúcej liečby (t. j. cypónia).

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

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

Po ukončení liečby fingolimodom sa počet lymfocytov postupne vracia k normálnym hodnotám do 1 až 2 mesiacov po zastavení liečby. Pred začatím liečby má byť vymývacie obdobie dostatočne dlhé, aby sa upravit 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 tento liek sa odporúča opatrnosť pre možné súbežné imunitné účinky.

Alemtuzumab má významne predĺžené imunosupresívne účinky. Keďže skutočný čas trvania týchto účinkov nie je známy, začatie liečby týmto liekom po alemtuzumabe sa neodporúča, ak prínos jednoznačne neprevažuje nad rizikami u konkrétneho pacienta.

Imunogenita

Exacerbácie choroby alebo prípady súvisiace s injekčným 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 tohto lieku a so zvýšeným výskytom reakcií precitlivosti (pozri časť 4.8).

Keďže u pacientov, ktorí boli pôvodne krátkodobo vystavení tomuto lieku a potom boli dlhšie obdobie bez liečby, je zvýšené riziko vzniku protilátok proti natalizumabu a/alebo precitlivosti pri obnovení liečby, má byť u nich vyhodnotená prítomnosť protilátok. Ak sú protilátky pozitívne aj v potvrdzujúcom teste vykonanom najmenej po 6 týždňoch, v liečbe natalizumabom sa u takéhoto pacienta nemá ďalej pokračovať (pozri časť 5.1).

Prípady poruchy funkcie pečene

Po uvedení na trh boli hlásené závažné spontánne 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 začatí liečby. U niektorých pacientov s anamnézou abnormálnych pečeňových testov sa vyskytlo zhoršenie pečeňových testov aj počas liečby. U pacientov sa má náležite monitorovať funkcia pečene a majú byť poučení, aby kontaktovali lekára v prípade výskytu prejavov a príznakov naznačujúcich poškodenie pečene, akými sú napríklad žltáčka alebo vracanie. V prípade závažného poškodenia pečene má byť tento liek vysadený.

Zastavenie liečby

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 mať za následok prídavný imunosupresívny účinok. Táto skutočnosť sa má individuálne dôkladne zvážiť, pričom môže byť vhodné dodržať vymývavaciu fázu pre odstránenie natalizumabu. Krátkodobé používanie steroidov na liečbu relapsov nebolo v klinických štúdiách spojené so zvýšeným výskytom infekcií.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke (300 mg natalizumabu), čo znamená, že v podstate „neobsahuje sodík“.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Imunizácia

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ak žena otehotnie počas používania tohto lieku, má sa zvážiť prerušenie liečby. Pri posudzovaní pomeru prínosu a rizika používania tohto lieku počas gravidity sa má vziať do úvahy klinický stav pacienta a možné obnovenie aktivity ochorenia po zastavení liečby týmto liekom.

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 tomuto lieku 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 tohto lieku.

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

Dojčenie

Natalizumab sa vylučuje do ľudského mlieka. Účinky natalizumabu na novorodencov/dojčatá nie sú známe. Dojčenie má byť počas liečby natalizumabom ukončené.

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

Tysabri môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní natalizumabu sa môžu vyskytovať závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil pozorovaný pre subkutánne podávaný natalizumab bol zhodný so známym bezpečnostným profilom natalizumabu podávaného intravenózne, s výnimkou bolesti v mieste podania injekcie. Celková frekvencia bolesti v mieste podania injekcie bola častá 4 % (3/71) u pacientov, ktorí dostávali natalizumab 300 mg každé 4 týždne subkutánnym spôsobom podávania.

V placebom kontrolovaných štúdiách na 1 617 pacientoch s SM liečených natalizumabom (intravenózna infúzia) 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 %).

V klinických skúšaníach na 6 786 pacientoch liečených natalizumabom (intravenóznou infúziou a subkutánnou injekciou) boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie bolesť hlavy (32 %), nazofaryngitída (27 %), únava (23 %), infekcia močových ciest (16 %), nauzea (15 %), artralgia (14 %) a závraty (11 %) spojené s podávaním natalizumabu.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách, v štúdiách bezpečnosti po schválení lieku a na základe spontánných hlásení sú uvedené v tabuľke 1 nižšie. V rámci tried orgánových systémov sú uvedené v nasledujúcich frekvenciách: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia nežiaducich reakcií				
	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
<i>Infekcie a nákazy</i>	Nazofaryngitída Infekcia močových ciest	Herpetická infekcia	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia	Očný herpes	Herpetická meningoencefalitída Neuropatia granulárnych buniek spôsobená JC vírusom Nekrotizujúca herpetická retinopatia
<i>Poruchy imunitného systému</i>		Precitlivenosť	Anafylaktická reakcia Imunoreštitučný zápalový syndróm		
<i>Poruchy krvi a lymfatického tkaniva</i>		Anémia	Eozinofília	Hemolytická anémia Nukleované červené krvinky	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				Hyperbilirubinémia	Poškodenie pečene
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšená hladina pečeňových enzýmov Prítomnosť protilátok špecifických pre liek			
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	Reakcia súvisiaca s infúziou				
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Dyspnoe			
<i>Poruchy gastrointestinál</i>	Nauzea	Vracanie			

<i>neho traktu</i>					
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava	Pyrexia Zimnica Reakcia v mieste podania infúzie Reakcia v mieste podania injekcie	Tvárový edém		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Pruritus Vyrážka Urtikária		Angioedém	
<i>Poruchy ciev</i>		Sčervenanie			
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závraty Bolesť hlavy				
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Artralgia				

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie precitlivosti

Reakcie z precitlivosti sa zvyčajne vyskytli do jednej hodiny po podaní subkutánnych injekcií. Počet pacientov analyzovaný v štúdiách DELIVER a REFINE bol nízky (pozri časť 5.1).

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM, ktorým bol natalizumab podávaný intravenózne, sa reakcie precitlivosti objavili až u 4 % pacientov. Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie sa objavili u menej ako 1 % pacientov, ktorí dostávali tento liek. 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.

Imunogenita

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM, ktorým bol natalizumab podávaný intravenózne, 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 natalizumabu a zvýšením výskytu reakcií precitlivosti. Ďalšie reakcie súvisiace s infúznym podaním v spojení s pretrvávajúcimi protilátkami zahŕňali zimnicu, nauzeu, vracanie a začervenanie kože (pozri časť 4.4). V 32-týždňovej štúdii DELIVER u pacientov s SM bez predchádzajúcej expozície natalizumabu sa vytvorili perzistentné protilátky proti natalizumabu u 1 účastníka (4 %) z 26 účastníkov, ktorí dostávali natalizumab subkutánne. Protilátky sa zistili len pri jednej príležitosti u ďalších 5 účastníkov (19 %). V 60-týždňovej štúdii REFINE u pacientov s SM neboli zistené ADA počas štúdie u žiadneho účastníka (136 účastníkov), ktorí prešli z intravenózneho podávania natalizumabu na subkutánne podávanie (pozri časť 5.1).

Ak približne po 6 mesiacoch liečby vznikne podozrenie na pretrvávajúce protilátky, buď z dôvodu zníženej účinnosti, alebo pre výskyt reakcií súvisiacich s infúznym podávaním, možno ich prítomnosť

dokázat a potvrdiť následným testom 6 týždňov po prvom pozitívnom teste. Vzhľadom na to, že u pacientov s pretrvávajúcimi protilátkami môže byť znížená účinnosť alebo zvýšený výskyt reakcií precitlivenosti, alebo reakcií súvisiacich s infúznym podávaním, má byť liečba u týchto pacientov ukončená.

Infekcie vrátane PML a oportúnnych infekcií

V dvojročných kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s SM bol pomer výskytu infekcie približne 1,5 na jeden pacientorok u pacientov liečených intravenóznym natalizumabom aj u pacientov, ktorí dostávali placebo. Celkovo bol charakter infekcií u pacientov liečených natalizumabom a u pacientov, ktorí dostávali placebo, 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 došlo k zotaveniu.

V klinických skúšaní (intravenózný liek) sa herpetické infekcie (vírus varicella-zoster, vírus herpes simplex) vyskytovali o niečo častejšie u pacientov liečených natalizumabom než u pacientov, ktorí dostávali placebo. 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 s roztrúsenou sklerózou, ktorým bol podávaný natalizumab. Liečba natalizumabom 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 tento liek. 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 trhu. PML zvyčajne spôsobuje závažné postihnutie alebo smrť (pozri časť 4.4). V rámci používania tohto lieku po uvedení na trh boli tiež hlásené prípady JCV GCN. Príznaky JCV GCN sú podobné príznakom 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 natalizumabom.

Malignity

Počas viac ako 2 rokov liečby neboli pozorované rozdiely vo frekvencii výskytu alebo charaktere malignít medzi pacientmi liečenými natalizumabom a pacientmi, ktorí dostávali placebo. 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 natalizumabom spojená so zvýšeným počtom cirkulujúcich lymfocytov, monocytov, eozinofilov, bazofilov a nukleovaných erytrocytov. 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 pri podávaní intravenózneho infúzie v rozmedzí normálnych hodnôt. Počas liečby týmto liekom 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 ukončená, sa zvýšené hladiny eozinofilov upravili.

Pediatrická populácia

Závažné nežiaduce udalosti boli hodnotené u 621 pediatrických pacientov s 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 na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Bezpečnosť dávok vyšších ako 300 mg nebola dostatočne vyhodnotená. Nebolo určené maximálne množstvo natalizumabu, ktoré možno bezpečne podať.

Pri predávkovaní natalizumabom nie je k dispozícii žiadne známe antidotum. Liečba spočíva vo vysadení lieku a podpornej liečby podľa potreby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA23.

Farmakodynamické účinky

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

V prípade SM sa predpokladá, že lézie sa objavujú, keď aktivované T-lymfocyty prestúpia cez hematoencefalickú bariéru (HEB). Migrácia leukocytov cez HEB je sprostredkovaná interakciou

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

Na základe farmakokinetiky/vzťahov viazania $\alpha 4\beta 1$ integrínu stanovených v aktualizovanom populačnom farmakokinetickom/farmakodynamickom modeli sa hodnota EC50 natalizumabu viažuceho sa na $\alpha 4\beta 1$ integrín odhaduje na 2,5 mg/l. Nebol pozorovaný žiadny rozdiel v naviazaní $\alpha 4\beta 1$ integrínu po subkutánnom alebo intravenóznom podávaní natalizumabu 300 mg každé 4 týždne.

Klinická účinnosť

Na základe podobností vo farmakokinetike a farmakodynamike medzi intravenóznym a subkutánnym podávaním sú k dispozícii údaje o účinnosti z intravenózneho infúzie, ako aj údaje od pacientov, ktorým bola podávaná subkutánná injekcia.

Klinická štúdia AFFIRM

Účinnosť intravenózneho infúzie v monoterapii sa hodnotila v jednej randomizovanej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdii trvajúcej 2 roky (štúdia AFFIRM) u pacientov s RRMS, u ktorých sa vyskytol aspoň jeden klinický relaps počas roka pred zaradením do štúdie a ktorí mali na Kurtzkeho rozšírenej stupnici stavu zneschopenia (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 natalizumabom 300 mg (n = 627) alebo na placebo (n = 315), ktoré boli podávané každé 4 týždne v celkovom počte do 30 infúzií. Neurologické hodnotenia boli vykonávané každých 12 týždňov a v období podozrenia na relaps. MR vyšetrenia na odhalenie T1-vážených gadolínium (Gd) zvýraznených lézií a T2-hyperintenzívnych lézií sa konali jedenkrát za rok.

Údaje o štúdii a výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Štúdia AFFIRM: Hlavné parametre a výsledky		
Dizajn	Monoterapia; randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami v trvaní 120 týždňov	
Subjekty	RRMS (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 v 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)

Tabuľka 2. Štúdia AFFIRM: Hlavné parametre a výsledky		
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 IS _{95%} 0,26; 0,41	
Dva roky	Pomer výskytu 0,32 IS _{95%} 0,26; 0,40	
Bez relapsov		
Po jednom roku	53 %	76 %
Po dvoch rokoch	41 %	67 %
Zneschopnenie		
Podiel progresií ¹ (12-týždňové potvrdenie; primárny výsledok)	29 %	17 %
	Pomer rizika 0,58, IS _{95%} 0,43; 0,73, p < 0,001	
Podiel progresií ¹ (24-týždňové potvrdenie)	23 %	11 %
	Pomer rizika 0,46, IS _{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 zvyrazňujúcich 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 RRMS (pacienti s 2 alebo viacerými relapsmi a 1 alebo viacerými Gd+ léziami) bol ročný výskyt relapsov 0,282 v skupine liečenej natalizumabom (n = 148) a 1,455 v skupine, ktorá dostávala placebo (n = 61) (p < 0,001). Pomer rizika pre progresiu zneschopnenia bol 0,36 (95 % IS: 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.

Observačný program Tysabri (TOP)

Predbežná analýza výsledkov (máj 2015) z prebiehajúceho observačného programu Tysabri (TOP), multicentrickej štúdie 4. fázy s jednou skupinou (n = 5 770), preukázala, že u pacientov prevedených z interferónu beta (n = 3 255) alebo glatirameracetátu (n = 1 384) na Tysabri sa udržiaval významný pokles ročného výskytu relapsov (p < 0,0001). Priemerné EDSS skóre zostalo stabilné viac ako 5 rokov. Konzistentne s výsledkami účinnosti pozorovanými u pacientov prevedených z interferónu beta alebo glatirameracetátu na Tysabri bol u pacientov prevedených z fingolimodu (n = 147) na tento

liek pozorovaný významný pokles ročného výskytu relapsov (annualised relapse rate, ARR), ktorý bol stabilný viac ako 2 roky, a priemerné EDSS skóre zostalo podobné od začiatku do 2. roku. Pri interpretácii týchto údajov sa má vziať do úvahy obmedzená veľkosť vzorky a kratšie trvanie expozície natalizumabu u tejto podskupiny pacientov.

Pediatrická populácia

Meta-analýza po uvedení lieku na trh bola vykonaná použitím údajov 621 pediatrických pacientov s SM, liečených natalizumabom (medián veku 17 rokov, rozsah bol 7 až 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).

Predĺžený interval dávkovania

Vo vopred špecifikovanej retrospektívnej analýze u pacientov s pozitívnymi protilátkami proti JCV, ktorým bol liek Tysabri podávaný intravenózne v USA (register TOUCH), sa porovnávalo riziko PML medzi pacientmi liečenými so schváleným intervalom dávkovania a pacientmi liečenými s predĺženým intervalom dávkovania podľa zistení v posledných 18 mesiacoch expozície (EID, priemerné intervaly dávkovania boli približne 6 týždňov). Väčšina (85 %) pacientov s dávkami EID dostávala schválenú dávku ≥ 1 rok pred prechodom na EID. Predbežná analýza preukázala nižšie riziko PML u pacientov liečených EID (pomer rizík = 0,06; 95 % IS pomeru rizík = 0,01 - 0,22). Účinnosť tohto lieku pri podávaní s EID nebola stanovená, a teda pomer prínosu a rizika EID nie je známy (pozri časť 4.4).

Účinnosť bola modelovaná u pacientov, ktorí prešli na predĺžené dávkovanie po ≥ 1 roku schváleného dávkovania tohto lieku pri intravenóznom podávaní, a u ktorých v predchádzajúcom roku pred prechodom na EID nedošlo k relapsu. Farmakokinetické/farmakodynamické štatistické modelovanie a simulácia v súčasnosti naznačujú, že riziko aktivity ochorenia SM u pacientov, ktorí prejdú na dlhšie intervaly dávkovania, môže byť vyššie u pacientov s telesnou hmotnosťou > 80 kg alebo u pacientov s intervalmi dávkovania ≥ 7 týždňov. Zatiaľ neboli dokončené žiadne prospektívne klinické štúdie, ktoré by tieto zistenia potvrdili.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o bezpečnosti ani účinnosti tohto predĺženého intervalu dávkovania pri subkutánnom spôsobe podávania.

Klinická štúdia REFINE (subkutánná forma, populácia vopred liečená natalizumabom [intravenózna infúzia] po dobu minimálne 12 mesiacov)

Subkutánne podávanie sa posudzovalo v randomizovanej, zaslepanej štúdiu v 2. fáze s paralelnou skupinou (REFINE) skúmajúcej bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť viacerých režimov natalizumabu (300 mg intravenózne každé 4 týždne, 300 mg subkutánne každé 4 týždne, 300 mg intravenózne každých 12 týždňov, 300 mg subkutánne každých 12 týždňov, 150 mg intravenózne každých 12 týždňov a 150 mg subkutánne každých 12 týždňov) u dospelých účastníkov ($n = 290$) s relapsujúcou remitujúcou roztrúsenou sklerózou, ktorá sa vykonávala počas obdobia 60 týždňov. Účastníci dostávali natalizumab aspoň 12 mesiacov a nemali relaps 12 mesiacov pred randomizáciou. Primárnym cieľom tejto štúdie bolo preskúmať účinky niekoľkonásobných režimov natalizumabu na aktivitu ochorenia a bezpečnosť účastníkov s RRMS. Primárnym koncovým ukazovateľom tejto štúdie bol kumulatívny počet kombinovaných unikátnych aktívnych (CUA) lézií na MR (súhrn nových Gd+ lézií na MR mozgu a nových alebo novozväčšujúcich sa T2 hyperintenzívnych lézií nesúvisiacich s Gd+ na T1 vážených snímkach). Priemerný počet CUA pre skupinu s 300 mg subkutánnou dávkou každé 4 týždne bol nízky (0,02) a porovnateľný so skupinou s 300 mg intravenóznou dávkou každé 4 týždne (0,23). Počet CUA v skupinách s liečbou podávanou každých 12 týždňov bol významne vyšší ako v skupinách s liečbou podávanou každé 4 týždne, čo viedlo k predčasnému ukončeniu skupín s liečbou podávanou každých 12 týždňov. Z dôvodu prieskumnej podstaty tejto štúdie neboli robené žiadne formálne porovnania účinnosti.

Klinická štúdia DELIVER (subkutánna forma, populácia, ktorá predtým nebola liečená natalizumabom)

Účinnosť a bezpečnosť natalizumabu pri subkutánnom podávaní v populácii s SM, ktorá predtým nebola liečená natalizumabom, sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii v 1. fáze s rozsahom dávok (DELIVER). Do skupín so subkutánnou liečbou bolo zaradených 12 účastníkov s RRMS a 14 účastníkov so sekundárne progresívnou SM. Primárnym cieľom bolo porovnať farmakokinetiku (FK) a farmakodynamiku (FD) jednej subkutánnej alebo intramuskulárnej 300 mg dávky natalizumabu s intravenóznou infúziou 300 mg dávky natalizumabu u pacientov s roztrúsenou sklerózou (sclerosis multiplex, SM). Druhotné ciele zahŕňali výskum bezpečnosti, znášanlivosti a imunogenity opakovaných subkutánnych a intramuskulárnych dávok. Výskumným koncovým ukazovateľom tejto štúdie bol počet nových Gd+ lézií na MR mozgu od začiatku do 32. týždňa. Žiadny z účastníkov liečených natalizumabom nemal po začatí štúdie žiadne Gd+ lézie, bez ohľadu na štádium ochorenia (RRMS alebo sekundárne progresívna SM), pridelený spôsob podávania alebo prítomnosť Gd+ lézií na začiatku. V populácii pacientov s RRMS a sekundárnu progresívnou SM sa v skupine, ktorej bol natalizumab 300 mg podávaný subkutánne, vyskytol relaps u 2 pacientov v porovnaní s 3 pacientmi v skupine, ktorej bol natalizumab 300 mg podávaný intravenóznou infúziou. Malé skupiny pacientov, ako aj inter- a intra- variabilita pacientov neumožňuje zmysluplné porovnanie údajov účinnosti medzi jednotlivými skupinami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika natalizumabu po subkutánnom podávaní sa hodnotila v 2 štúdiách. DELIVER bola randomizovaná, otvorená štúdia v 1. fáze s rozsahom dávok na vyhodnotenie farmakokinetiky subkutánneho a intramuskulárneho natalizumabu u účastníkov s SM (RRMS alebo sekundárne progresívnou SM) (n = 76) (pozri časť 5.1, kde je uvedený opis štúdie REFINE).

Uskutočnila sa aktualizovaná, populačná, farmakokinetická analýza, pozostávajúca z 11 štúdií (v ktorých sa natalizumab podával subkutánne a intravenózne) a údajov s niekoľkonásobným FK odberom vzoriek vyhodnotených štandardnou skúškou. Zahŕňala viac ako 1 286 účastníkov štúdie, ktorí dostávali dávky od 1 do 6 mg/kg a fixné dávky 150/300 mg.

Absorpcia

Absorpcia z miesta podania injekcie do systémového obehu po subkutánnom podaní bola charakterizovaná absorpciou prvého rádu s modelovým odhadnutým oneskorením 3 hodiny. Neboli identifikované žiadne kovariáty.

Biologická dostupnosť natalizumabu po subkutánnom podaní bola 82 % podľa odhadu s použitím aktualizovanej populačnej farmakokinetickej analýzy. Po subkutánnom podaní natalizumabu 300 mg boli maximálne hodnoty (C_{max}) dosiahnuté približne o 1 týždeň (t_{max} : 5,8 dňa, rozsah od 2 do 7,9 dňa).

Stredná hodnota C_{max} u pacientov s RRMS bola 35,44 $\mu\text{g/ml}$ (rozsah od 22,0 do 47,8 $\mu\text{g/ml}$), čo je 33 % maximálnych hodnôt dosiahnutých po intravenóznom podaní.

Podávanie viacerých subkutánnych dávok 300 mg každé 4 týždne malo za následok porovnateľné hodnoty C_{trough} ako pri intravenóznom podávaní 300 mg každé 4 týždne. Predpovedaný čas do rovnovážneho stavu bol približne 24 týždňov. Pri intravenóznom aj subkutánnom podávaní natalizumabu (každé 4 týždne) viedli hodnoty C_{trough} k porovnateľnému naviazaniu $\alpha\beta\text{l}$ integrínu.

Distribúcia

Intravenózny aj subkutánný spôsob podávania mal za následok rovnaké dispozície farmakokinetických parametrov (CL, V_{ss} a $t_{1/2}$) a rovnakým súborom kovariátov opísaných v aktualizovanej populačnej farmakokinetickej analýze.

Medián distribučného objemu v rovnovážnom stave bol 5,58 l (5,27 – 5,92 l, 95 % interval spoľahlivosti).

Eliminácia

Priemerný populačný odhad pre lineárny klírens bol 6,21 ml/h (5,60 – 6,70 ml/h, 95 % interval spoľahlivosti) a odhadovaný medián polčasu eliminácie bol 26,8 dňa. 95-percentilový rozsah terminálneho polčasu je 11,6 až 46,2 dňa.

V populačnej analýze 1 286 pacientov boli skúmané vplyvy vybraných parametrov vrátane telesnej hmotnosti, veku, pohlavia, prítomnosti protilátok proti natalizumabu a zloženia na farmakokinetiku. Ukázalo sa, že iba telesná hmotnosť, prítomnosť protilátok proti natalizumabu a zloženie použité v 2. fáze štúdií majú vplyv na farmakokinetiku natalizumabu. Klírens natalizumabu sa s telesnou hmotnosťou zvýšil menej ako priamoúmerne, a to tak, že kladná alebo záporná zmena telesnej hmotnosti približne o 43 % spôsobila zmenu klírnsu iba o -38 % až 36 %. Prítomnosť pretrvávajúcich protilátok proti natalizumabu zvýšila klírens natalizumabu približne 2,54-násobne, čo zodpovedá zníženým koncentráciám natalizumabu v sére pozorovaným u pacientov pretrvávajúco pozitívnych na protilátky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe konvenčných 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 leukocytov, 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 neboli pozorované klastogénne alebo mutagénne účinky natalizumabu. Natalizumab nevykazoval žiadne účinky v *in vitro* testoch proliferácie alebo cytotoxicity karcinogénnej línie pozitívnej na α 4-integrín.

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

Vplyv natalizumabu na reprodukciu sa hodnotil v 5 štúdiách, v 3 s morčatami a v 2 s opicami makakmi jávskymi. V týchto štúdiách neboli preukázané jeho teratogénne účinky ani účinky na rast mláďat. V jednej štúdií s morčatami sa zaznamenal mierny pokles v prežívaní mláďat. V štúdií s opicami bol dvojnásobný počet potratov v skupinách liečených 30 mg/kg natalizumabom v porovnaní s príslušnými kontrolnými skupinami. V tomto výsledku sa odzrkadlil vysoký výskyt potratov v liečených skupinách prvej kohorty, ktorý nebol pozorovaný v druhej kohorte. V žiadnej inej štúdií neboli zaznamenané účinky na mieru potratov. Štúdia s gravidnými opicami makakmi jávskymi ukázala zmeny plodov súvisiace s natalizumabom, 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 pečevnou 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 dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
chlorid sodný
polysorbát 80 (E 433)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené injekčné striekačky (NIS) možno uchovávať v pôvodnom obale do 24 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C). NIS sa nesmú znova dať do chladničky. Na ohriatie NIS nepoužívajte vonkajšie zdroje tepla, ako je horúca voda.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá NIS obsahuje naplnenú injekčnú striekačku zo skla (typu 1A) s gumovou zátkou a termoplastovým pevným krytom ihly, obsahujúcu 1 ml roztoku. K injekčnej striekačke je už pripevnená ihla veľkosti 27 G. Každá NIS má systém na ochranu ihly, ktorý automaticky prikryje odhalenú ihlu, keď je piest úplne zatlačený.

Veľkosť balenia: dve NIS v škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/346/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marec 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2021

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. ĎALŠIE 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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dánsko

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dánsko

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

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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Na základe toho, ako sú pacienti v súčasnosti liečení liekom 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 príslušnými vnútroštátnymi orgánmi.

Cieľom vzdelávacieho programu je informovať zdravotníckych pracovníkov a pacientov/opatrovateľov o možnosti a rizikových faktoroch vzniku PML, jej diagnostike a liečbe, ako aj o identifikácii a zvládaní možných následkov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Tysabri uvedený na trhu, zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať/používať Tysabri, mali prístup k/dostali vzdelávacie materiály s nasledujúcim obsahom:

- Vzdelávacie materiály pre lekárov:
 - Súhrn charakteristických vlastností lieku
 - Informácie pre lekárov a usmernenia k liečbe
- Balíček s informáciami pre pacientov:
 - Písomná informácia pre používateľa
 - Karta pre pacienta
 - Formulár o začatí liečby
 - Formulár o pokračovaní v liečbe
 - Formulár o ukončení liečby

Tieto vzdelávacie materiály musia obsahovať nasledujúce dôležité časti:

Informácie pre lekárov a usmernenia k liečbe:

- Základné informácie o zvýšenom riziku atypických/oportúnnych infekcií, predovšetkým PML, ktoré sa môžu vyskytnúť pri liečbe liekom Tysabri vrátane podrobnej diskusie o údajoch (vrátane **epidemiológie, etiológie a patológie**) týkajúcich sa vzniku PML u pacientov liečených liekom Tysabri.
- Informácie týkajúce sa **identifikácie rizikových faktorov** pre PML súvisiacu s liekom Tysabri vrátane podrobností o algoritme odhadov rizika PML sumarizujúcom riziko PML podľa rizikových faktorov [stavu protilátky proti vírusu Johna Cunninghama (JCV), predchádzajúceho použitia IS a trvania liečby (podľa roku liečby)] a v prípade potreby stratifikáciu tohto rizika podľa hodnoty indexu.
- **Informácie o predĺženom intervale dávkovania na zníženie rizika PML** vrátane pripomínania schváleného dávkovacieho režimu. Zníženie rizika PML je založené na údajoch z intravenózneho podávania. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o bezpečnosti ani účinnosti dávkovania každých 6 týždňov pri subkutánnom podávaní.
- Zahrnutie **usmernenia k monitorovaniu** na MR a protilátky proti JCV na základe rizika PML vrátane odporúčaného načasovania, protokolov a interpretácie výsledkov.

- Podrobnosti týkajúce sa **diagnostiky PML** vrátane hlavných zásad, klinického posúdenia (vrátane MR a laboratórných vyšetrení) a odlišenia PML od SM.
- Odporúčania pre **zvládanie** v prípadoch podozrenia na PML vrátane úvah o účinnosti liečby PLEX a zvládanie súvisiaceho IRIS.
- Podrobnosti o **prognóze** PML vrátane údajov o zlepšených výsledkoch pozorovaných v asymptomatických prípadoch PML.
- Pripomienka, že bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť rizikových faktorov PML je potrebné u všetkých pacientov liečených liekom Tysabri a počas 6 mesiacov po **ukončení liečby** zachovať zvýšenú klinickú ostražitosť v súvislosti s PML.
- Prehlásenie, že všetky dostupné údaje na charakterizáciu rizika PML pochádzajú z i.v. podávania. Vzhľadom na podobné farmakodynamické profily sa pre rôzne spôsoby podávania predpokladá rovnaké riziko PML a príslušné rizikové faktory.
- Pripomienka, že je potrebné s pacientom prediskutovať pomer prínosu a rizika liečby liekom Tysabri a je potrebné poskytnúť mu balíček s informáciami pre pacientov.

Karta pre pacienta:

- Pripomienka pacientom, aby kartu ukázali každému lekárovi a/alebo ošetrovateľovi, ktorí sa podieľajú na jeho liečbe a aby mali kartu pri sebe ešte po dobu 6 mesiacov po poslednej dávke v rámci liečby liekom Tysabri.
- Pripomienka pacientom, aby si pred začatím liečby liekom Tysabri pozorne prečítali písomnú informáciu pre používateľa a aby nezačali používať liek Tysabri, ak majú vážny problém s imunitným systémom.
- Pripomienka pacientom, aby neužívali dlhodobo žiadne iné lieky na SM počas používania Tysabri.
- Opis PML, potenciálne symptómy a liečba PML.
- Pripomienka, kam sa majú hlásiť vedľajšie účinky.
- Informácie o pacientovi, ošetrojúcom lekárovi a dátume začatia liečby liekom Tysabri.

Formuláre o začatí liečby a formulár o pokračovaní v liečbe:

- Informácie o PML a IRIS vrátane rizika vzniku PML v priebehu liečby liekom Tysabri stratifikovaného na základe predchádzajúcej liečby imunosupresívami a infekcie JCV;
- Potvrdenie, že lekár prediskutoval riziká PML aj riziko IRIS v prípade, ak bola liečba ukončená na základe podozrenia na výskyt PML a potvrdenie o tom, že pacient si uvedomuje riziká PML a dostal kópiu formulára o začatí liečby a kartu pre pacienta;
- Pacientove údaje a meno predpisujúceho lekára.

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

Formulár o ukončení liečby:

- Informácia pre pacienta, že PML bola hlásená do 6 mesiacov po ukončení liečby liekom Tysabri, a preto má pacient mať pri sebe kartu pre pacienta po ukončení liečby.

- Pripomenka s príznakmi PML a kedy sa môže vyžadovať zobrazovanie pomocou MR.
- Hlásenie vedľajších účinkov.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

TYSABRI 300 mg infúzny koncentrát
natalizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka koncentrátu s objemom 15 ml obsahuje 300 mg natalizumabu (20 mg na 1 ml). Po rozriedení obsahuje infúzny roztok približne 2,6 mg/ml natalizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433), voda na injekcie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát.

1 x 15 ml injekčná liekovka.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.

Roztok sa má pred infúziou rozriediť.

Po rozriedení netrepte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke. Neuchovávajúce v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/346/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

TYSABRI 300 mg infúzny koncentrát
natalizumab
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Roztok sa má pred infúziou rozriediť. Po rozriedení netrepte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

15 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Tysabri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
natalizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 150 mg natalizumabu v 1 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433), voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

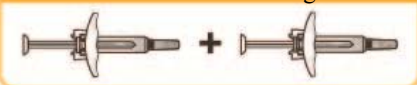
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Iba na jedno použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DEŤÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Použite dve 150 mg injekčné striekačky.

Celá dávka = 300 mg.



8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú v chladničke. Neuchovávajú v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Injekčné striekačky možno ponechať pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 24 hodín. Nedávajte naspäť do chladničky.

Zaznamenajte dátum a čas vybratia z chladničky:

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

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/346/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PODNOS INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. INÉ

Použite dve 150 mg injekčné striekačky
Celá dávka = 300 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tysabri 150 mg injekcia
natalizumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tysabri 300 mg infúzny koncentrát natalizumab

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

Okrem tejto písomnej informácie pre používateľa dostanete aj kartu pre pacienta s dôležitými informáciami o bezpečnosti, ktoré musíte vedieť pred liečbou, ako aj počas liečby liekom Tysabri.

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Tysabri a na čo sa používa

Tysabri sa používa na liečbu roztrúsenej sklerózy (sclerosis multiplex, SM). Obsahuje liečivo natalizumab. To sa nazýva monoklonálna protilátka.

SM spôsobuje zápal v mozgu, ktorý poškodzuje nervové bunky. K tomuto zápalu dochádza, keď sa do mozgu a do miechy dostanú biele krvinky. Tento liek zabraňuje, aby sa biele krvinky dostali do mozgu. Tým sa znižuje poškodenie nervov spôsobované SM.

Príznaky roztrúsenej sklerózy

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

Môžu zahŕňať: problémy s chôdzou, trpnutie tváre, horných alebo dolných končatín, problémy so zrakom, únavu, pocit nerovnováhy alebo závratov, problémy s močovým mechúrom a črevami, ťažkosti s myslením a sústredením sa, depresiu, akútnu (náhlu) alebo chronickú (opakovanú) bolesť, sexuálne problémy, stuhnutosť a svalové kŕče.

Prepuknutie týchto príznakov sa nazýva *relaps* (tiež známy ako vzplanutie alebo atak). Keď sa relaps objaví, môžete nástup príznakov zaznamenať náhle, počas niekoľkých hodín, alebo pomaly nastupujúc v priebehu niekoľkých dní. Príznaky zvyčajne postupne ustúpia (to sa nazýva remisia).

Ako môže Tysabri pomôcť

V skúšaníach tento liek spomaľoval zhoršovanie invalidity spôsobenej SM približne na polovicu a znižoval počet atakov SM asi o dve tretiny. Keď sa liečite týmto liekom, možno si nevšimnete žiadne zlepšenie, napriek tomu môže pôsobiť proti zhoršovaniu vašej SM.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tysabri

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

Tysabri vám nesmie byť podaný

- ak ste **alergický** na natalizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak vám bola **diagnostikovaná PML** (*progresívna multifokálna leukoencefalopatia*). PML je menej častá infekcia mozgu.
- ak máte vážny problém s **imunitným systémom**. Môže to byť spôsobené ochorením (ako je HIV) alebo niektorými liekmi, ktoré užívate alebo ste v minulosti užívali (pozri ďalej).
- ak užívate **lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém** vrátane určitých liekov na liečbu SM. Tieto lieky nemôžu byť užívané súbežne s Tysabri .
- ak **máte nádorové ochorenie** (s výnimkou kožného nádorového ochorenia nazývaného *bazoceľulárny karcinóm*).

Upozornenia a opatrenia

Musíte sa porozprávať so svojim lekárom, či je Tysabri pre vás najvhodnejšou liečbou. Urobte to predtým, ako začnete používať Tysabri a keď používate Tysabri dlhšie ako dva roky.

Možná infekcia mozgu (PML)

U niektorých ľudí používajúcich tento liek (menej ako 1 zo 100) sa vyskytla menej častá infekcia mozgu nazývaná PML (*progresívna multifokálna leukoencefalopatia*). PML môže spôsobiť závažné postihnutie a môže byť smrteľná.

- Pred začatím liečby **sa vykonajú všetkým pacientom krvné testy**, na infekciu JC vírusom, ktoré zariadi lekár. JC vírus je bežný vírus, ktorý za normálnych okolností nespôsobuje ochorenie. PML je však spojená so zvýšením JC vírusu v mozgu. Dôvod tohto zvýšenia u niektorých pacientov liečených liekom Tysabri nie je známy. Pred liečbou a počas liečby vám bude lekár vyšetrovať krv, aby zistil, či máte protilátky proti JC vírusu, ktoré sú prejavom, že ste sa týmto vírusom infikovali.
- Váš lekár zariadi **vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MR)**, ktoré sa počas liečby zopakuje na vylúčenie PML.
- **Príznaky PML** sa môžu podobáť relapsu SM (pozri časť 4.4 *Možné vedľajšie účinky*). PML môžete dostať do 6 mesiacov po zastavení liečby liekom Tysabri.

Povedzte svojmu lekárovi čo najskôr, ak ste si všimli, že sa vaša SM zhoršuje, ak zaznamenáte akékoľvek nové príznaky počas liečby liekom Tysabri alebo do 6 mesiacov po zastavení liečby.

- **Povedzte svojmu partnerovi alebo opatrovateľom** o tom, čo si majú na vás všimnúť (pozri tiež časť 4 *Možné vedľajšie účinky*). Niektoré príznaky, ako sú zmeny nálady alebo správania, zmätenosť, ťažkosti s rečou a komunikáciou, si môžete ťažko sami všimnúť. Ak sa u vás vyskytne niečo z uvedeného, **možno budete potrebovať ďalšie vyšetrenia**. Naďalej si všimajte svoje príznaky až do 6 mesiacov od vysadenia lieku Tysabri.

- Majte pri sebe kartu pre pacienta, ktorú vám odovzdal váš lekár. Obsahuje tieto informácie. Ukážte ju svojmu partnerovi alebo opatrovateľom.

Vaše riziko vzniku PML pri používaní lieku Tysabri **môžu zvýšiť tri veci**. Ak máte dva alebo viac týchto rizikových faktorov, riziko je ešte viac zvýšené:

- **Ak máte protilátky proti JC vírusu** v krvi. Je to príznak vírusu vo vašom tele. Pred liečbou a počas liečby liekom Tysabri budete vyšetrený.
- **Ak ste liečený dlhý čas** liekom Tysabri, najmä dlhšie ako dva roky.
- **Ak ste užívali liek nazývaný *imunosupresívum***, ktorý znižuje aktivitu vášho imunitného systému.

Ďalšie ochorenie nazývané JCV GCN (*JCV neuropatia granulárnych buniek*) je tiež spôsobované JC vírusom a vyskytlo sa u niektorých pacientov používajúcich liek Tysabri. Príznaky JCV GCN sú podobné príznakom PML.

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

- aj naďalej nemáte v krvi protilátky proti JC vírusu,
- ak sa liečite dlhšie ako 2 roky, máte aj naďalej nižšiu hladinu protilátok proti JC vírusu v krvi.

Ak sa u niekoho vyskytne PML

PML možno liečiť a liečba liekom Tysabri sa zastaví. U niektorých osôb sa však vyskytne reakcia, keď sa liek Tysabri vylučuje z tela. Táto reakcia (známa ako IRIS alebo imunoreštitučný zápalový syndróm) môže spôsobiť zhoršenie vášho zdravotného stavu vrátane zhoršenia funkcie mozgu.

Všímajte si ďalšie infekcie

Niektoré infekcie iné ako PML môžu byť takisto závažné a môžu byť spôsobené vírusmi, baktériami a inými príčinami.

Okamžite povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak si myslíte, že máte infekciu (pozri tiež časť 4 *Možné vedľajšie účinky*).

Zmeny v krvných doštičkách

Natalizumab môže v krvi znižovať počet krvných doštičiek, ktoré sú zodpovedné za zrážanie krvi. To môže mať za následok stav nazývaný trombocytopénia (pozri časť 4), pri ktorom sa krv nemusí zrážať dostatočne rýchlo na to, aby sa zastavilo krvácanie. Môže to spôsobiť tvorbu modrín, ako aj ďalšie závažné problémy, napríklad silné krvácanie. Ak sa u vás vyskytne nevysvetliteľná tvorba modrín, červené alebo fialové škvrny na koži (nazývané petechia), nezastaviteľné alebo presakujúce krvácanie po porezaní kože, dlhotrvajúce krvácanie z ďasien alebo nosa, krv v moči alebo stolici alebo krvácanie do očných bielok, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Deti a dospelí

Nedávajte tento liek deťom ani dospelým mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Tysabri

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

- Tento liek vám **nesmie** byť podaný, ak ste v súčasnosti liečený liekmi, ktoré ovplyvňujú váš **imunitný systém** vrátane určitých iných liekov na liečbu SM.
- Je možné, že nebudete môcť používať tento liek, ak ste **predtým** dostávali nejaké lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém.

Tehotenstvo a dojčenie

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

- **Ak ste tehotná, nepoužívajte tento liek** bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom. Ihneď oznámte vášmu lekárovi, ak ste otehotneli, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť.
- **Počas používania Tysabri nedojčíte.** Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či by ste mali prestať dojčiť alebo prestať používať liek.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek. Váš lekár zváži riziko pre dieťa a prínos pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Závraty sú veľmi častý vedľajší účinok. Ak sa u vás vyskytnú, neved'te vozidlá a neobsluhujte stroje.

Tysabri obsahuje sodík

Jedna injekčná liekovka tohto lieku obsahuje 2,3 mmol (alebo 52 mg) sodíka. Po zriedení na použitie obsahuje tento liek 17,7 mmol (alebo 406 mg) sodíka na 1 dávku. To sa má vziať do úvahy, ak máte diétu s nízkym obsahom sodíka.

3. Ako používať Tysabri

Vnútrožilovú infúziu Tysabri vám bude podávať lekár so skúsenosťami v liečbe SM. Váš lekár vás môže previesť priamo z inej terapie SM na Tysabri za predpokladu, že nie sú u vás prítomné žiadne problémy súvisiace s predchádzajúcou liečbou.

- Lekár nariadi **krvné testy** na zistenie protilátok proti JC vírusu a iných možných problémov.
- Lekár zariadi vyšetrenie **MR**, ktoré sa počas liečby zopakuje.
- **Pri prechode z niektorých liekov na SM** vám lekár môže odporučiť, aby ste určitý čas počkali na uistenie, že sa väčšina predchádzajúceho lieku vylúčila z vášho tela.
- Pre dospelých je odporúčaná dávka 300 mg podaná každé 4 týždne.
- Tysabri musí byť zriedený predtým, ako vám bude podaný. Podáva sa do žily (intravenóznou infúziou), obyčajne do hornej končatiny. Trvá to asi 1 hodinu.
- Informácie pre lekárov a ostatných zdravotníckych pracovníkov o príprave a podaní lieku sa nachádzajú na konci tejto písomnej informácie.

Ak prestanete používať Tysabri

Pravidelné podávanie lieku Tysabri je dôležité najmä v prvých mesiacoch liečby. Je dôležité pokračovať v tejto liečbe tak dlho, pokým vy a váš lekár usudzujete, že vám pomáha. Pacienti, ktorí dostali jednu alebo dve dávky Tysabri a potom prerušili liečbu na tri a viac mesiacov, mali vyššiu pravdepodobnosť alergickej reakcie pri opätovnom začatí liečby.

Kontrola alergických reakcií

U niektorých pacientov sa vyskytla alergická reakcia na tento liek. Váš lekár bude kontrolovať alergické reakcie počas podávania infúzie a 1 hodinu po podaní. Pozri tiež časť 4 *Možné vedľajšie účinky*.

Ak vynecháte dávku Tysabri

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

Bude TYSABRI vždy účinkovať?

U niektorých pacientov, ktorí používajú Tysabri, môže po nejakom čase prirodzená obranyschopnosť tela zastaviť riadne pôsobenie lieku, pretože telo si vytvorí protilátky proti lieku. Váš lekár sa môže rozhodnúť vyšetriť vám krv, aby zistil, či u vás liek riadne účinkuje, a ak je to potrebné, liečbu zastaví.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa Tysabri, opýtajte sa svojho lekára. Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto písomnej informácii, alebo ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**.

Príznaky infekcie mozgu

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

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

Prejavy iných závažných infekcií

- nevysvetliteľná horúčka,
- ťažká hnačka,
- dýchavičnosť,
- dlhodobé závraty,
- bolesť hlavy,
- úbytok hmotnosti,
- apatia,
- porucha zraku,
- bolesť alebo začervenanie oka (očí).

Prejavy alergickej reakcie

- svrbivá vyrážka (*žihľavka*),
- opuch tváre, pier alebo jazyka,
- ťažkosti s dýchaním,
- bolesti alebo ťažkosti na hrudníku,

- zvýšenie alebo zníženie tlaku krvi (zistí to váš lekár alebo zdravotná sestra, ak sledujú váš tlak krvi).

Tieto prejavy sa najpravdepodobnejšie vyskytnú počas podávania infúzie alebo krátko po podaní.

Prejavy možného problému s pečeňou

- zožltnutie pokožky alebo očných bielok,
- nezvyčajné stmavnutie moču,
- neobvyklé výsledky testu funkcie pečene.

Okamžite informujte lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov, alebo ak si myslíte, že máte infekciu. Nielen svojmu neurológovi, ale každému lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorí vás ošetrojú, **ukážte svoju kartu pre pacienta** a túto písomnú informáciu pre používateľa.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcia močových ciest,
- bolesť hrdla a nádcha alebo upchaný nos,
- bolesť hlavy,
- závraty,
- pocit nutkania na vracanie (*nauzea*),
- bolesť kĺbov,
- únava,
- závraty, pocit nevoľnosti (*nauzea*), svrbenie a zimnica počas podávania infúzie alebo krátko po podaní.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- anémia (pokles počtu červených krviniek, ktorý sa môže u vás prejavovať bledosťou kože a dýchavičnosťou alebo pocitom nedostatku energie),
- alergia (*precitlivenosť*),
- triaška,
- svrbivá vyrážka (*žihľavka*),
- nevoľnosť (*vracanie*),
- horúčka,
- problémy s dýchaním (*dyspnoe*),
- sčervenanie tváre alebo tela,
- herpetické infekcie,
- nepríjemný pocit v okolí miesta, kde vám bola podaná infúzia. Mohla by sa u vás vyskytnúť modrina, začervenanie, bolesť, svrbenie alebo opuch.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- závažná alergická (*anafylaktická reakcia*),
- progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML),
- zápalová porucha po vysadení lieku,
- opuch tváre,
- zvýšenie počtu bielych krviniek (*eozinofília*).
- zníženie počtu krvných doštičiek,
- ľahká tvorba modrín (*purpura*).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- herpetická infekcia v oku,
- závažná anémia (pokles počtu červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zblednutie kože a dýchavičnosť alebo nedostatok energie),
- závažný opuch pod kožou,
- vysoká hladina bilirubínu v krvi (*hyperbilirubinémia*), ktorá môže spôsobiť také príznaky ako zožltnutie očí alebo kože, horúčku a únavu.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- nezvyčajné infekcie (takzvané *oportúnne infekcie*),
- poškodenie pečene.

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

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

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tysabri

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Neotvorené injekčné liekovky:

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Zriedený roztok:

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tysabri obsahuje

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

Ďalšie zložky sú:

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného,

chlorid sodný (pozri časť 2 Tysabri obsahuje sodík),
polysorbát 80 (E 433),
voda na injekcie.

Ako vyzerá Tysabri a obsah balenia

Tysabri je číra, bezfarebná až mierne opaleskujúca kvapalina. Každá škatuľa obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dánsko

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 40

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v 05/2021.

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

1. Pred zriedením a podaním skontrolujte, či injekčná liekovka Tysabri neobsahuje častice. Ak sú častice prítomné a/alebo nie je kvapalina v injekčnej liekovke bezfarebná, číra až slabopaleskujúca, nesmie sa injekčná liekovka použiť.
2. Pri príprave lieku použite aseptickú techniku. Z injekčnej liekovky odstráňte snímateľnú čiapočku. Vložte ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred gumovej zátky a odoberte 15 ml infúzneho koncentrátu.

3. Pridajte 15 ml infúzneho koncentrátu k 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Opatrne injekčnú liekovku obráťte, aby sa roztok celkom premiešal. Netrepte.
4. Tysabri sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.
5. Pred podaním zriedený liek vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice alebo nezmenil farbu. Nepoužívajte ho, ak zmenil farbu alebo ak sú v ňom viditeľné cudzie častice.
6. Zriedený liek sa má podať čo najskôr, ale najneskôr do 8 hodín po zriedení. Ak sa zriedený liek uchováva pri 2 °C až 8 °C (neuchovávajú v mrazničke), pred infúznym podaním nechajte roztok ohriať na izbovú teplotu.
7. Zriedený roztok sa musí podať intravenóznou infúziou počas 1 hodiny rýchlosťou približne 2 ml za minútu.
8. Po ukončení infúzie premyte intravenózne trubice injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
9. Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.
10. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov (Tysabri) a číslo šarže podaného lieku.
11. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Tysabri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke natalizumab

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

Okrem tejto písomnej informácie pre používateľa dostanete aj kartu pre pacienta s dôležitými informáciami o bezpečnosti, ktoré musíte vedieť pred liečbou, ako aj počas liečby liekom Tysabri.

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Tysabri a na čo sa používa

Tysabri sa používa na liečbu roztrúsenej sklerózy (sclerosis multiplex, SM). Obsahuje liečivo natalizumab. To sa nazýva *monoklonálna protilátka*.

SM spôsobuje zápal v mozgu, ktorý poškodzuje nervové bunky. K tomuto zápalu dochádza, keď sa do mozgu a do miechy dostanú biele krvinky. Tento liek zabraňuje, aby sa biele krvinky dostali do mozgu. Tým sa znižuje poškodenie nervov spôsobované SM.

Príznaky roztrúsenej sklerózy

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

Môžu zahŕňať: problémy s chôdzou, trpnutie tváre, horných alebo dolných končatín, problémy so zrakom, únavu, pocit nerovnováhy alebo závratov, problémy s močovým mechúrom a črevami, ťažkosť s myslením a sústredením sa, depresiu, akútnu (náhlu) alebo chronickú (opakovanú) bolesť, sexuálne problémy, stuhnutosť a svalové kŕče.

Prepuknutie týchto príznakov sa nazýva relaps (tiež známy ako vzplanutie alebo atak). Keď sa relaps objaví, môžete nástup príznakov zaznamenať náhle, počas niekoľkých hodín, alebo pomaly nastupujúc v priebehu niekoľkých dní. Príznaky zvyčajne postupne ustúpia (to sa nazýva remisia).

Ako môže Tysabri pomôcť

V skúšaníach tento liek spomaľoval zhoršovanie invalidity spôsobenej SM približne na polovicu a znižoval počet atakov SM asi o dve tretiny. Keď sa liečíte týmto liekom, možno si nevšimnete žiadne zlepšenie, napriek tomu môže pôsobiť proti zhoršovaniu vašej SM.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tysabri

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

Tysabri vám nesmie byť podaný

- ak ste **alergický** na natalizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak vám bola **diagnostikovaná PML** (*progresívna multifokálna leukoencefalopatia*). PML je menej častá infekcia mozgu.
- ak máte vážny problém s **imunitným systémom**. Môže to byť spôsobené ochorením (ako je HIV) alebo niektorými liekmi, ktoré užívate alebo ste v minulosti užívali (pozri ďalej).
- ak užívate **lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém** vrátane určitých liekov na liečbu SM. Tieto lieky nemôžu byť užívané súbežne s Tysabri.
- ak **máte nádorové ochorenie** (s výnimkou kožného nádorového ochorenia nazývaného *bazocelulárny karcinóm*).

Upozornenia a opatrenia

Musíte sa porozprávať so svojim lekárom, či je Tysabri pre vás najvhodnejšou liečbou. Urobte to predtým, ako začnete používať Tysabri a keď používate Tysabri dlhšie ako dva roky.

Možná infekcia mozgu (PML)

U niektorých ľudí používajúcich tento liek (menej ako 1 zo 100) sa vyskytla menej častá infekcia mozgu nazývaná PML (*progresívna multifokálna leukoencefalopatia*). PML môže spôsobiť závažné postihnutie a môže byť smrteľná.

- Pred začatím liečby **všetkým pacientom vykonajú krvné testy**, na infekciu JC vírusu, ktoré zariadi lekár. JC vírus je bežný vírus, ktorý za normálnych okolností nespôsobuje ochorenie. PML je však spojená so zvýšením JC vírusu v mozgu. Dôvod tohto zvýšenia u niektorých pacientov liečených liekom Tysabri nie je známy. Pred liečbou a počas liečby vám bude lekár vyšetrovať krv, aby zistil, či máte protilátky proti JC vírusu, ktoré sú prejavom, že ste sa týmto vírusom infikovali.
- Váš lekár zariadi **vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MR)**, ktoré sa počas liečby zopakuje na vylúčenie PML.
- **Príznaky PML** sa môžu podobáť relapsu SM (pozri časť 4.4 *Možné vedľajšie účinky*). PML môžete dostať do 6 mesiacov po zastavení liečby liekom Tysabri.

Povedzte svojmu lekárovi čo najskôr, ak ste si všimli, že sa vaša SM zhoršuje, ak zaznamenáte akékoľvek nové príznaky počas liečby liekom Tysabri alebo do 6 mesiacov po zastavení liečby.

- **Povedzte svojmu partnerovi alebo opatrovateľom** o tom, čo si majú na vás všimnúť (pozri tiež časť 4 *Možné vedľajšie účinky*). Niektoré príznaky, ako sú zmeny nálady alebo správania, zmätenosť, ťažkosti s rečou a komunikáciou, si môžete ťažko sami všimnúť. Ak sa u vás vyskytne niečo z uvedeného, **možno budete potrebovať ďalšie vyšetrenia**. Naďalej si všimajte svoje príznaky až do 6 mesiacov od vysadenia lieku Tysabri.

- Majte pri sebe kartu pre pacienta, ktorú vám odovzdal váš lekár. Obsahuje tieto informácie. Ukážte ju svojmu partnerovi alebo opatrovateľom.

Vaše riziko vzniku PML pri používaní lieku Tysabri **môžu zvýšiť tri veci**. Ak máte dva alebo viac týchto rizikových faktorov, riziko je ešte viac zvýšené:

- **Ak máte protilátky proti JC vírusu** v krvi. Je to príznak vírusu vo vašom tele. Pred liečbou a počas liečby liekom Tysabri budete vyšetrený.
- **Ak ste liečený dlhý čas** liekom Tysabri, najmä dlhšie ako dva roky.
- **Ak ste užívali liek nazývaný *imunosupresívum***, ktorý znižuje aktivitu vášho imunitného systému.

Ďalšie ochorenie nazývané JCV GCN (*JCV neuropatia granulárnych buniek*) je tiež spôsobované JC vírusom a vyskytlo sa u niektorých pacientov používajúcich tento liek. Príznaky JCV GCN sú podobné ako príznaky PML.

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

- aj naďalej nemáte v krvi protilátky proti JC vírusu,
- ak sa liečite dlhšie ako 2 roky, aj naďalej máte nižšiu hladinu protilátok proti JC vírusu v krvi.

Ak sa u niekoho vyskytne PML

PML možno liečiť a liečba liekom Tysabri sa zastaví. U niektorých osôb sa však vyskytne **reakcia**, keď sa liek Tysabri vylučuje z tela. Táto reakcia (známa ako **IRIS** alebo *imunoreštitučný zápalový syndróm*) môže spôsobiť zhoršenie vášho zdravotného stavu vrátane zhoršenia funkcie mozgu.

Všímajte si ďalšie infekcie

Niektoré infekcie iné ako PML môžu byť takisto závažné a môžu byť spôsobené vírusmi, baktériami a inými príčinami.

Okamžite povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak si myslíte, že máte infekciu (pozri tiež časť 4 *Možné vedľajšie účinky*).

Deti a dospelávajúci

Nedávajte tento liek deťom ani dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Tysabri

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

- Tento liek vám **nesmie** byť podaný, ak ste v súčasnosti liečený liekmi, ktoré ovplyvňujú váš **imunitný systém** vrátane určitých iných liekov na liečbu SM.
- Je možné, že nebudete môcť používať tento liek, ak ste **predtým** dostávali nejaké lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém.

Tehotenstvo a dojčenie

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

- **Ak ste tehotná, nepoužívajte tento liek** bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom. Ihneď oznámte vášmu lekárovi, ak ste otehotneli, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť.

- **Počas používania Tysabri nedojčíte.** Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či by ste mali prestať dojčiť alebo prestať používať liek.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek. Váš lekár zváži riziko pre dieťa a prínos pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Závraty sú veľmi častý vedľajší účinok. Ak sa u vás vyskytnú, neved'te vozidlá a neobsluhujte stroje.

Tysabri obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 300 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Tysabri

Injekcie lieku Tysabri vám bude podávať lekár so skúsenosťami v liečbe SM. Váš lekár vás môže previesť priamo z inej terapie SM na Tysabri za predpokladu, že nie sú u vás prítomné žiadne problémy súvisiace s predchádzajúcou liečbou.

- Lekár nariadi **krvné testy** na zistenie protilátok proti JC vírusu a iných možných problémov.
- Lekár zariadi vyšetrenie **MR**, ktoré sa počas liečby zopakuje.
- **Pri prechode z niektorých liekov na SM** vám lekár môže odporučiť, aby ste určitý čas počkali na uistenie, že sa väčšina predchádzajúceho lieku vylúčila z vášho tela.
- Pre dospelých je odporúčaná dávka 300 mg podaná každé 4 týždne.
- Každá dávka sa podáva ako **dve injekcie** pod kožu, do stehna, brucha alebo zadnej časti ramena. Trvá to do 30 minút.
- Informácie pre lekárov a ostatných zdravotníckych pracovníkov o príprave a podaní lieku sa nachádzajú na konci tejto písomnej informácie.

Ak prestanete používať Tysabri

Pravidelné podávanie tohto lieku je dôležité, najmä v prvých mesiacoch liečby. Je dôležité pokračovať v tejto liečbe tak dlho, pokým vy a váš lekár usudzujete, že vám pomáha. Pacienti, ktorí dostali jednu alebo dve dávky Tysabri a potom prerušili liečbu na tri a viac mesiacov, mali vyššiu pravdepodobnosť alergickej reakcie pri opätovnom začatí liečby.

Kontrola alergických reakcií

U niektorých pacientov sa vyskytla alergická reakcia na tento liek. Váš lekár môže skontrolovať alergické reakcie počas podávania injekcií a 1 hodinu po podaní. Pozri tiež časť 4 *Možné vedľajšie účinky*.

Ak vynecháte dávku Tysabri

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

Bude TYSABRI vždy účinkovať?

U niektorých pacientov, ktorí používajú Tysabri, môže po nejakom čase prirodzená obranyschopnosť tela zastaviť riadne pôsobenie lieku, pretože telo si vytvorí protilátky proti lieku. Váš lekár sa môže rozhodnúť vyšetriť vám krv, aby zistil, či u vás liek riadne účinkuje, a ak je to potrebné, liečbu zastaví.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa Tysabri, opýtajte sa svojho lekára. Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto písomnej informácii alebo ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Skratka pre subkutánný (podkožný) spôsob podávania na štítku injekčnej liekovky je s.c..

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Príznaky infekcie mozgu

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

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

Prejavy iných závažných infekcií

- nevysvetliteľná horúčka,
- ťažká hnačka,
- dýchavičnosť,
- dlhodobé závraty,
- bolesť hlavy,
- úbytok hmotnosti,
- apatia,
- porucha zraku,
- bolesť alebo začervenanie oka (očí).

Prejavy alergickej reakcie

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

Tieto prejavy sa najpravdepodobnejšie vyskytnú počas podávania injekcie alebo krátko po podaní.

Prejavy možného problému s pečeňou

- zožltnutie pokožky alebo očných bielok,
- nezvyčajné stmavnutie moču,
- neobvyklé výsledky testu funkcie pečene.

Okamžite informujte lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov, alebo ak si myslíte, že máte infekciu. Nielen svojmu neurológovi, ale

každému lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorí vás ošetrujú, **ukážte svoju kartu pre pacienta** a túto písomnú informáciu pre používateľa.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcia močových ciest,
- bolesť hrdla a nádcha alebo upchaný nos,
- bolesť hlavy,
- závraty,
- pocit nutkania na vracanie (*nauzea*),
- bolesť kĺbov,
- únava.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- anémia (pokles počtu červených krviniek, ktorý sa môže u vás prejavovať bledosťou kože a dýchavičnosťou alebo pocitom nedostatku energie),
- alergia (*precitlivenosť*),
- triaška,
- svrbivá vyrážka (*žihľavka*),
- nevoľnosť (*vracanie*),
- horúčka,
- problémy s dýchaním (*dyspnoe*),
- sčervenanie tváre alebo tela,
- herpetické infekcie,
- nepríjemný pocit v okolí miesta, kde vám bola podaná injekcia. Mohla by sa u vás vyskytnúť modrina, začervenanie, bolesť, svrbenie alebo opuch.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- závažná alergia (*anafylaktická reakcia*),
- progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML),
- zápalová porucha po vysadení lieku,
- opuch tváre,
- zvýšenie počtu bielych krviniek (*eozinofília*).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- herpetická infekcia v oku,
- závažná anémia (pokles počtu červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zblednutie kože a dýchavičnosť alebo nedostatok energie),
- závažný opuch pod kožou,
- vysoká hladina bilirubínu v krvi (*hyperbilirubinémia*), ktorá môže spôsobiť také príznaky ako zožltnutie očí alebo kože, horúčku a únavu.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- nezvyčajné infekcie (takzvané *oportúnne infekcie*),
- poškodenie pečene.

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

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

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke

www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tysabri

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčné striekačky možno uchovávať v pôvodnom obale do 24 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C).

Injekčné striekačky sa nesmú znova dať do chladničky.

Injekčné striekačky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete v kvapaline viditeľné častice a/alebo je kvapalina v injekčnej striekačke sfarbená.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tysabri obsahuje

Liečivo je natalizumab.

1 ml naplnenej injekčnej striekačky obsahuje 150 mg natalizumabu.

Ďalšie zložky sú:

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,

heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného,

chlorid sodný (pozri časť 2 Tysabri obsahuje sodík),

polysorbát 80 (E 433),

voda na injekcie.

Ako vyzerá Tysabri a obsah balenia

Tysabri je bezfarebná až slabožltá, mierne opaleskujúca až opaleskujúca kvapalina.

Každá škatuľa obsahuje dve injekčné striekačky.

Tysabri je dostupný v baleniach obsahujúcich 2 naplnené injekčné striekačky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandsko

Výrobca

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dánsko

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 40

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v 04/2021.

Ďalšie zdroje informácií

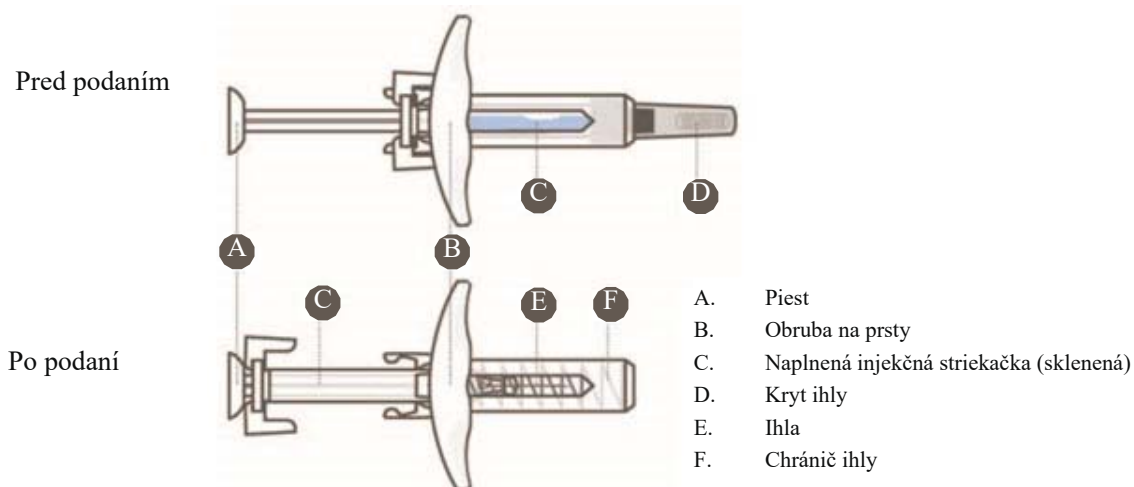
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Odporúčaná dávka 300 mg sa má podať s použitím dvoch 150 mg naplnených injekčných striekačiek; pozri časť 3 nižšie.

Pokyny na podanie

Naplnená injekčná striekačka má systém na ochranu ihly, ktorý sa automaticky aktivuje po úplnom zatlačení piestu. Keď piest pustíte, chránič ihly prikryje odhalenú ihlu.



1. Vyberte z chladničky balenie s dávkami a pred podaním injekcií ho nechajte zohriať na izbovú teplotu (do 25 °C). Odporúčaný čas ohrievania je 30 minút.

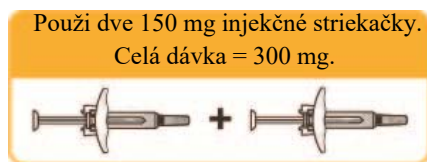
Na škatuľu sa musí zaznamenať dátum a čas vybratia balenia s dávkami z chladničky.

- Na ohriatie naplnených injekčných striekačiek **nepoužívajte vonkajšie zdroje tepla**, ako je horúca voda.
- V žiadnej fáze sa **nedotýkajte** ihly ani ju znova neuzatvárajte, aby ste zabránili náhodnému poraneniu ihlou.

2. **Vyberte** z podnosu **obidve injekčné striekačky s liekom**. Skontrolujte, či je liek v každej naplnenej injekčnej striekačke bezfarebný až slabožltý, mierne opaleskujúci roztok, ktorý v podstate neobsahuje viditeľné častice. V zobrazovacích okienkach možno uvidíte vzduchové bubliny. To je normálne a neovplyvní to dávku.

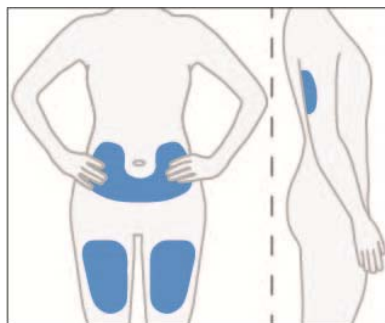
- **Skontrolujte obidve** naplnené injekčné striekačky. **Nepoužívajte** ich, ak:
 - uplynul dátum expirácie uvedený na štítku injekčnej striekačky (EXP), **alebo**
 - boli uchovávané pri izbovej teplote (do 25 °C) dlhšie ako 24 hodín,
 - sfarbenie a priehľadnosť kvapaliny nezodpovedá vyššie uvedenému opisu, alebo ak kvapalina obsahuje plávajúce častice,
 - sú viditeľné nejaké príznaky poškodenia (praskliny, štrbiny atď.).
- Ak zbadáte niečo z vyššie uvedeného, **okamžite** kontaktujte lekára.

3. Celá dávka zodpovedá dvom injekčným striekačkám podaným za sebou, a to do 30 minút.



4. Počas postupu podávania injekcie použite aseptickú techniku (čistú, bez baktérií) a rovný pracovný povrch.

5. Vyberte prvé miesto podania podkožnej injekcie na stehne, bruchu alebo zadnej časti ramena.



- **Nepodávajte** injekciu do oblasti tela, kde je koža podráždená, začervenaná, obsahuje modriny, je infikovaná alebo zjazvená.

6. Podajte prvú injekciu.

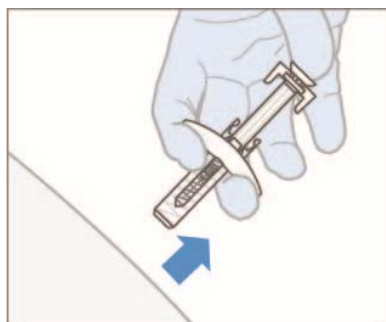
- Zvoľte miesto podania injekcie a utrite kožu alkoholovým tampónom.
- Pred podaním injekcie nechajte miesto injekcie vyschnúť.
- **Nedotýkajte** sa tejto oblasti ani na ňu pred podaním injekcie nefúkajte.
- Odstráňte kryt ihly.
- Jemne stlačte kožu okolo očisteného miesta podania injekcie palcom a ukazovákom tak, aby sa vytvorila kožná riasa.

- Naplnenú injekčnú striekačku držte v uhle 45° - 90° k miestu podania injekcie. Ihlu rýchlo zasúvajte priamo do kožnej riasy, kým ihla nie je úplne pod kožou.

7. Pomaly zatláčajte piest jedným plynulým pohybom, kým injekčná striekačka nie je úplne prázdna. Piest neťahajte späť.



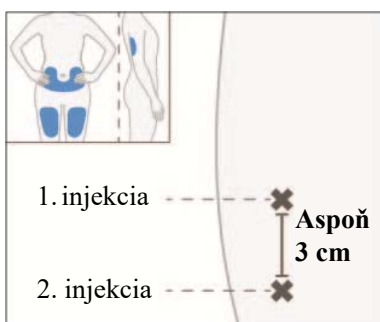
8. Pred vytiahnutím injekčnej striekačky skontrolujte, či je injekčná striekačka prázdna. Ak uvidíte krv, pritlačte na miesto bavlnený tampón alebo gázu. Kožu po podaní injekcie netrite. Po vytiahnutí injekčnej striekačky z miesta injekcie piest pustíte A SÚČASNE vyťahujete ihlu. Keď piest pustíte, chránič ihly prikryje odhalenú ihlu.



9. Podajte injekcie ihneď jednu za druhou. V prípade, že druhú injekciu nie je možné podať okamžite po prvej injekcii, druhá injekcia sa má podať najneskôr 30 minút po prvej injekcii. Druhá injekcia sa má podať aspoň 3 cm od miesta podania prvej injekcie.

Pacientov je potrebné **pozorovať počas podávania subkutánnych injekcií a 1 hodinu po podaní** pre prejavy a príznaky reakcií po podaní injekcie vrátane precitlivosti. **Po prvých 6 dávkach lieku Tysabri**, bez ohľadu na spôsob podávania, je potrebné pacientov pozorovať po subkutánnej injekcii podľa klinického uváženia.

Keď spozorujete akékoľvek prejavy alebo príznaky naznačujúce alergickú reakciu, okamžite ukončíte podávanie injekcie (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.4).



10. Použitú injekčnú striekačku zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre natalizumab dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Po zvážení dostupných údajov o trombocytopénii (TCP) a imunitnej (alebo idiopatickej) trombocytopenickej purpure (ITP) z klinických a neklinických štúdií, literatúry, hlásení po uvedení lieku na trh a údajov o bezpečnosti z databáz tretích strán, PRAC považuje kauzálny vzťah medzi natalizumabom a trombocytopéniou (TCP) a imunitnou (alebo idiopatickou) trombocytopenickou purpurou za prinajmenšom odôvodnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich natalizumab sa majú príslušným spôsobom upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre natalizumab je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho natalizumab je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii.