

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TYSABRI 300 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje natalizumabum 20 mg.

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

Po rozpuštění (viz bod 6.6) obsahuje infuzní roztok přibližně 2,6 mg/ml natalizumabu.

TYSABRI obsahuje 2,3 mmol (neboli 52 mg) sodíku v 1 injekční lahvičce léčivého přípravku. Po rozředění ve 100 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) léčivý přípravek obsahuje 17,7 mmol (neboli 406 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

Bezbarvý, čirý až slabě opalizující roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

TYSABRI je indikován v monoterapii jako léčba upravující onemocnění u pacientů s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou pro následující skupiny pacientů:

- Dospělí pacienti ve věku 18 let a starší s vysokou aktivitou onemocnění navzdory léčbě interferonem beta.

Tito pacienti mohou být definováni jako pacienti, u kterých nebylo dosaženo odpovědi na léčbu interferonem beta poté, co podstoupili celý a odpovídající léčebný cyklus (obvykle alespoň jeden rok léčby). Tito pacienti by (podle definice) měli mít v předchozím roce během léčby nejméně 1 relaps a mělo by být u nich při kraniální magnetické rezonanci (MRI) detekováno nejméně 9 T2 hyperintenzních ložisek, nebo alespoň 1 ložisko detekované při použití vyšetření s gadoliniem. Pacient „bez odpovědi“ může být definován také jako pacient s nezměněným nebo zvýšeným počtem relapsů nebo pokračujícími těžkými relapsy ve srovnání s předchozím rokem.

nebo

- Dospělí pacienti ve věku 18 let a starší s rychle se vyvíjející těžkou relabující-remitující roztroušenou sklerózou, definovanou 2 nebo více relapsy v jednom roce a s 1 nebo více gadoliniem zkontrastněnými ložisky na MRI mozku nebo významným zvýšením počtu T2 ložisek ve srovnání s předchozí nedávnou MRI.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem TYSABRI má zahajovat a nepřetržitě sledovat specializovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění ve střediscích s rychlým přístupem k MRI.

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

Je třeba, aby byly k dispozici prostředky pro zvládnutí hypersenzitivních reakcí a přístup k MRI.

Pacienti mohou přejít přímo z interferonu beta nebo glatiramer-acetátu na natalizumab, jestliže nejsou žádné známky významných abnormalit souvisejících s léčbou, např. neutropenie. Jestliže se objeví známky abnormalit týkajících se léčby, musí se vrátit k normálu před zahájením léčby natalizumabem.

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

### Dávkování

#### *Dospělí*

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

Pokračování léčby se musí pečlivě znovu zvážit u pacientů, kteří za 6 měsíců nevykazují žádný terapeutický prospěch.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti natalizumabu po 2 letech byly vypracovány na základě kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií. Po 2 letech je třeba zvážit pokračující léčbu pouze po přehodnocení potenciálního prospěchu a rizika. Pacienti musí být znovu informováni o rizikových faktorech PML, jako je trvání léčby, užívání imunosupresivních léčiv před užíváním TYSABRI a přítomnost anti-JCV protilátek (viz bod 4.4).

#### *Opětovné podávání*

Účinnost opětovného podávání nebyla stanovena, bezpečnost viz bod 4.4.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce jater a ledvin*

Nebyly prováděny studie pro prozkoumání účinků na poruchu funkce ledvin nebo jater.

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

#### *Pediatrická populace*

Podávání TYSABRI u dětí a dospívajících mladších 18 let je kontraindikováno (viz bod 4.3).

## Způsob podání

### Intravenózní použití

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

Po naředění (viz bod 6.6) se infuze musí podávat přibližně jednu hodinu a pacienti se musí sledovat během infuze a 1 hodinu po dokončení infuze, zdali se neobjeví známky a příznaky hypersenzitivních reakcí.

TYSABRI se nesmí podávat injekčně jako bolus.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na natalizumab nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

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

Kombinace s interferony beta nebo glatiramer-acetátem.

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

Děti a dospívající ve věku do 18 let.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Použití TYSABRI bývá spojováno se zvýšeným rizikem PML, oportunní infekcí vyvolanou JC virem, která může být fatální nebo může vést k těžké invaliditě. Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku PML musí specializovaný lékař a pacient individuálně znovu posoudit výhody a rizika léčby TYSABRI. Pacient spolu se svým ošetřovatelem musí být poučen o raných známkách a příznacích PML.

Každý z následujících nezávislých rizikových faktorů se pojí se zvýšeným rizikem PML.

- Trvání léčby, zvláště trvá-li déle než 2 roky. Existují jen omezené zkušenosti u pacientů, kteří byli TYSABRI léčeni déle než 4 roky, a proto nelze riziko PML u těchto pacientů v současné době stanovit.
- Užívání imunosupresivních léčiv před užíváním TYSABRI.
- Přítomnost anti-JCV protilátek.

Status anti-JCV protilátek určuje různé úrovně rizika PML u pacientů léčených TYSABRI. Pacienti s pozitivními anti-JCV protilátkami jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku PML ve srovnání s pacienty s negativními anti-JCV protilátkami. U pacientů, kteří mají všechny tři rizikové faktory pro vznik PML (tj. déle než 2 roky jim byla podávána léčba TYSABRI a dříve jim byla podávána imunosupresivní léčba a mají pozitivní anti-JCV protilátky), je nejvyšší riziko vzniku PML u přibližně 9 z 1000 léčených pacientů. Pacienti musí být informováni o tomto zvýšeném riziku vzniku PML dříve, než se bude po 2 letech pokračovat v léčbě.

Pro stratifikaci rizika před léčbou TYSABRI nebo v průběhu léčby může testování anti-JCV protilátek poskytnout podpůrné informace.

Před zahájením léčby TYSABRI musí být k dispozici současné (obvykle max. 3 měsíce staré) MRI jako referenční obraz a toto vyšetření se musí opakovaně provádět každý rok, aby se tento referenční

obraz aktualizoval. Pacienti musí být sledováni v pravidelných intervalech po celou dobu léčby. Po 2 letech léčby musí být pacient znovu informován o riziku vzniku PML při užívání TYSABRI.

**Jestliže se příznaky, které mohou svědčit pro PML, objeví, další podávání je nutné pozastavit, dokud nebude PML vyloučena.**

Klinický lékař by měl pacienta zhodnotit a určit, zda-li jde o příznaky svědčící pro neurologickou dysfunkci, a pokud tomu tak bude, zda-li jsou tyto příznaky typické pro RS nebo případně ukazují na PML. Existují-li jakékoliv pochybnosti, pak je nutno zvážit další hodnocení, včetně zobrazení MRI, přednostně s kontrastem (porovnávané s MRI před léčbou), vyšetření mozkomíšního moku (CSF) na přítomnost DNA JC viru a opakovaná neurologická vyšetření, jak je popsáno v Informacích pro lékaře a pokynech k léčbě (viz Poučení pro vzdělávání). Jakmile klinik vyloučí PML (v případě nutnosti zopakováním klinických, zobrazovacích a/nebo laboratorních vyšetření, pokud klinické podezření přetrvává), lze podávání natalizumabu obnovit.

Lékař musí především sledovat příznaky ukazující na PML, kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní nebo psychiatrické příznaky). Pacientům by se rovněž mělo doporučit, aby o své léčbě informovali svého partnera nebo ošetřovatele, kteří si mohou povšimnout příznaků, jež si pacient neuvědomuje.

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

Po rekonstituci imunitního systému byl u pacientů s narušenou imunitou s PML pozorován zlepšený výsledek.

#### PML a IRIS (imunorestituční zánětlivý syndrom)

IRIS se vyskytuje téměř u všech pacientů s PML léčených TYSABRI po vysazení TYSABRI nebo jeho eliminaci z oběhu, např. plazmaferézou (viz bod 5.2). IRIS je považován za důsledek obnovy funkce imunitního systému u pacientů s PML, což může vést k závažným neurologickým komplikacím a může končit úmrtím. Musí se sledovat vývoj IRIS, k němuž došlo během několika dnů až týdnů po výměně plasmy u pacientů s PML léčených TYSABRI, a v průběhu zotavení po PML se musí provádět vhodná léčba souvisejícího zánětu (viz další informace v Informacích pro lékaře a pokynech k léčbě).

#### Jiné oportunní infekce

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

Lékaři předepisující toto léčivo by měli vzít na vědomí možnost, že se během léčby TYSABRI mohou objevit jiné oportunní infekce a měli by je zahrnout do diferenciální diagnózy infekcí, k nimž dochází u pacientů léčených TYSABRI. Jestliže je podezření na oportunní infekci, dávkování TYSABRI je třeba pozastavit, dokud nebude možné díky dalším hodnocením takové infekce vyloučit.

Jestliže se u pacienta užívajícího TYSABRI vyvine oportunní infekce, podávání TYSABRI musí být trvale ukončeno.

#### Poučení pro vzdělávání

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

Lékaři musí projednat výhody a rizika léčby TYSABRI s pacientem a předat mu výstražnou kartu pacienta. Pacienti musí být poučeni, že v případě, že se u nich vyskytne jakákoli infekce, musí svého lékaře informovat, že jsou léčeni TYSABRI.

Lékaři by pacienti měli informovat o tom, že je důležité dávky užívat bez přerušování, zejména v průběhu počátečních měsíců léčby (viz Hypersenzitivita).

### Hypersenzitivita

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

Pacienti se mají sledovat během infuze nebo až 1 hodiny po dokončení infuze (viz bod 4.8). Je třeba, aby byly k dispozici prostředky pro zvládnutí hypersenzitivních reakcí.

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

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

### Současná či předchozí léčba imunosupresivou

Bezpečnost a účinnost TYSABRI v kombinaci s jinými imunosupresivními a antineoplastickými terapiemi nebyla plně posuzována. Souběžné používání těchto léčiv s TYSABRI je kontraindikované, protože může zvýšit riziko infekce včetně infekcí oportunních (viz bod 4.3).

U pacientů s anamnézou léčby imunosupresivními léčivými je zvýšené riziko vzniku PML. Je třeba věnovat péči pacientům, kteří dříve užívali imunosupresiva, aby měli dostatek času na obnovení imunitních funkcí. Lékaři musí vyhodnotit každý jednotlivý případ, aby rozhodli, zda-li je důkaz o narušení imunity před zahájením léčby TYSABRI (viz bod 4.3).

V klinických studiích RS fáze 3 nebyla konkomitantní léčba relapsů s krátkodobým podáváním kortikosteroidů spojena se zvýšenou mírou infekce. V kombinaci s TYSABRI lze používat krátké kúry kortikosteroidy.

### Imunogenicita

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

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

### Jaterní příhody

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny spontánní závažné nežádoucí účinky poškození jater. Toto poškození jater může vzniknout kdykoli během léčby, dokonce i po užití první dávky. V několika případech došlo k opětovnému výskytu těchto reakcí poté, co byl přípravek TYSABRI znovu

nasazen. U některých pacientů, kteří mají v předchozí zdravotní anamnéze abnormální výsledky jaterních testů, došlo při užívání přípravku TYSABRI k opětovnému zhoršení výsledků jaterních testů. Pacienti by měli být podle potřeby monitorováni, zdali u nich nedošlo k jaterní dysfunkci, a poučeni o tom, aby v případě výskytu známek či příznaků jaterní poruchy, jako je žloutenka či zvracení, kontaktovali svého lékaře. V případě závažné poruchy funkce jater by měl být přípravek TYSABRI vysazen.

### Ukončení léčby TYSABRI

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

### Obsah sodíku v TYSABRI

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přípravek TYSABRI je kontraindikován v kombinaci s interferony beta nebo glatiramer-acetátem (viz bod 4.3).

### Imunizace

V randomizované otevřené studii u 60 pacientů s relabující RS se neprojevil žádný významný rozdíl v humorální imunitní odpovědi na paměťový (recall) antigen (tetanický toxoid) a jen o něco pomalejší a redukováná humorální imunitní odpověď na neoantigen (keyhole limpet hemocyanin) byla pozorována u pacientů, kteří byli přípravkem TYSABRI léčeni po dobu 6 měsíců, v porovnání s neléčenou kontrolní skupinou. Živé vakcíny nebyly hodnoceny.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání natalizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Natalizumab by neměl být podáván v těhotenství, pokud si klinický stav ženy nevyžaduje léčbu TYSABRI.

Jestliže žena otěhotní v době, kdy TYSABRI užívá, mělo by se zvážit ukončení podávání TYSABRI.

### Kojení

TYSABRI se vylučuje do lidského mateřského mléka. Účinky TYSABRI na novorozence/kojence nejsou známy. Během léčby TYSABRI by se mělo kojení přerušit.

### Fertilita

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

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakologického mechanismu působení natalizumabu má podávání TYSABRI nulový nebo jen zanedbatelný účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných studiích na 1 617 pacientech s RS léčených natalizumabem po dobu 2 let (placebo: 1 135) se nežádoucí účinky vedoucí k zastavení léčby vyskytly u 5,8 % pacientů léčených natalizumabem (placebo: 4,8 %). Během více než dvouleté doby trvání studií udávalo 43,5 % pacientů léčených natalizumabem nežádoucí reakce na léčivo (placebo: 39.6 %)<sup>1</sup>.

Nejvyšší výskyt nežádoucích účinků identifikovaných v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s roztroušenou sklerózou při podávání natalizumabu v doporučené dávce je dán závratěmi, nauzeou, kopřivkou a ztuhlostí v souvislosti s infuzemi.

##### Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí reakce hlášené v souvislosti s natalizumabem s incidencí výskytu o 0,5 % větší než bylo hlášeno u placeba, jsou uvedeny dále.

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

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

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

---

<sup>1</sup> Nežádoucí účinek posuzovaný ve vztahu k léčbě zkoušejícím lékařem.



### Infekce a infestace

Časté Infekce močového traktu  
Nasofaryngitida

### Poruchy imunitního systému

Časté Kopřivka  
Méně časté Hypersenzitivita

### Poruchy nervového systému

Časté Bolesti hlavy  
Závratě  
Méně časté Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

### Gastrointestinální poruchy

Časté Zvracení  
Nevolnost

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté Artralgie

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté Ztuhlost  
Pyrexie  
Únava

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Infuzní reakce

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích s pacienty trpícími RS byla příhoda spojená s infuzí definována jako nežádoucí příhoda, která se vyskytla v průběhu infuze nebo během 1 hodiny od ukončení infuze. K tomu došlo u 23,1 % RS pacientů léčených natalizumabem (placebo: 18.7 %). Příhody, které byly častěji hlášeny u natalizumabu než u placeba, zahrnovaly závratě, nauseu, kopřivku a ztuhlost.

#### Hypersenzitivní reakce

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

#### Imunogenicita

U 10 % pacientů byly ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích pacientů trpících RS detekovány antinatalizumabové protilátky. Perzistentní antinatalizumabové protilátky (jeden pozitivní test reprodukovatelný při opakovaném testování za nejméně 6 týdnů) se vyvinuly přibližně u 6 % pacientů. Protilátky byly detekovány pouze v jednom případě u dalších 4 % pacientů. Perzistentní protilátky byly spojovány s podstatným poklesem účinnosti TYSABRI a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí. Dodatečné reakce související s infuzí a spojované s perzistentními protilátkami zahrnovaly ztuhnutí, nauseu, zvracení a zrudnutí kůže (viz bod 4.4).

Jestliže je přibližně po 6 měsících léčby podezření na perzistentní protilátky, buď vzhledem k snížené účinnosti nebo výskytu příhod pojících se s infuzí, mohou se zjistit a potvrdit následným testem 6 týdnů po prvním pozitivním testu. Protože se u pacientů s perzistentními protilátkami může snížit účinnost nebo se zvýšit incidence hypersenzitivních reakcí nebo reakcí spojených s infuzí, léčba by měla být ukončena u pacientů, u nichž se vyvinou perzistentní protilátky.

#### Infekce včetně PML a oportunní infekce

Ve dvouletých kontrolovaných studiích s pacienty trpícími RS byla míra infekce přibližně 1,5 na pacienta a rok jak u pacientů léčených natalizumabem, tak u pacientů léčených placebem. Povaha infekcí byla obecně podobná u pacientů léčených natalizumabem a placebem. V klinických studiích RS byl hlášen případ průjmu vyvolaného prvoky *cryptosporidium*. V jiných klinických studiích byly hlášeny další oportunní infekce, přičemž některé z nich byly fatální. Při klinických studiích se herpetické infekce (virus Varicella-Zoster, virus Herpes-simplex) vyskytly o něco častěji u pacientů léčených natalizumabem než u pacientů léčených placebem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné případy včetně jednoho fatálního případu herpetické encefalidity. Viz bod 4.4.

Většina pacientů nepřerušila léčbu natalizumabem během infekcí a při vhodné léčbě došlo k nápravě.

Byly hlášeny případy PML v klinických studiích, postmarketingových observačních studiích a postmarketingové pasivní surveillanci. PML obvykle vede k těžkému postižení nebo smrti (viz bod 4.4).

#### Jaterní příhody

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

#### Maligní nádorová onemocnění

Během více než dvouleté doby léčby nebyly pozorovány žádné rozdíly v mírách výskytu nebo povaze maligních nádorových onemocnění mezi pacienty léčenými natalizumabem a pacienty léčenými placebem. Ovšem předtím, než bude možno vyloučit jakýkoliv vliv natalizumabu na maligní nádorová onemocnění, bude nutné provádět sledování během delších období léčby. Viz bod 4.3.

#### Účinky na laboratorní testy

Léčba TYSABRI byla spojována se zvýšením počtu lymfocytů, monocytů, eosinofilů, bazofilů a jaderných červených krvinek (erytroblastů) v krevním oběhu. Zvýšené koncentrace neutrofilů nebyly pozorovány. Zvýšení lymfocytů, monocytů, eosinofilů a bazofilů vůči výchozímu stavu se pohybovalo v rozmezí 35 % až 140 % pro individuální typy krvinek, ale průměrný počet krvinek zůstal v normálních mezích. Během léčby TYSABRI byla pozorována malá snížení hladiny hemoglobinu (průměrný pokles 0,6 g/dl), hematokritu (průměrný pokles 2 %) a počtu červených krvinek (průměrný pokles 0,1 x 10<sup>6</sup>/l). Všechny změny hematologických proměnných se vrátily na hodnoty před léčbou, obvykle během 16 týdnů od poslední dávky TYSABRI a změny nebyly spojovány s klinickými příznaky.

### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

### Farmakodynamické účinky

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

U RS se má za to, že léze vznikají, když aktivované T lymfocyty překročí hematoencefalickou bariéru (blood-brain barrier = BBB). Migrace leukocytů přes BBB vyvolává interakci mezi adhezními molekulami na zanícených buňkách a endotelových buňkách cévní stěny. Interakce mezi  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 a jeho cíli je důležitou složkou patologického zánětu v mozku a narušení těchto interakcí vede ke sníženému zánětu. Za normálních podmínek nevykazuje VCAM-1 expresi v parenchymu mozku. Ovšem za přítomnosti prozánětlivých cytokinů je VCAM-1 přesměrován na endotelové buňky a možná na gliální buňky v blízkosti míst zánětu. V rámci zánětu centrálního nervového systému (CNS) při RS je to interakce  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 s VCAM-1, CS-1 a osteopontinem, která zprostředkovává pevnou adhezi a transmigraci leukocytů do mozkového parenchymu a může prodlužovat zánětlivou kaskádu v tkáni CNS. Blokádou molekulárních interakcí  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 s jeho cíli snižuje zánětlivou aktivitu přítomnou v mozku při RS a inhibuje další doplňování imunitních buněk do zanícené tkáně, čímž snižuje tvorbu nebo zvětšování lézí RS.

### Klinická účinnost

Účinnost jako monoterapie se vyhodnocovala v jediné randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii trvající dva roky (studie AFFIRM) u pacientů s relabující-remitující RS, kteří zaznamenali nejméně 1 klinický relaps za rok před zařazením a měli skóre 0 až 5 na Kurtzkeho škále Expanded Disability Status Scale [Rozšířená škála stavu postižení] (EDSS). Medián věku byl 37 let a medián trvání onemocnění 5 let. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro užívání TYSABRI 300 mg (n = 627) nebo placebo (n = 315) každé 4 týdny až po 30 infuzích. Neurologická vyšetření se prováděla každých 12 týdnů a v době podezření na relaps. Vyšetření MRI pro T1-vážené léze zvýrazněné gadolinem (Gd) a T2-hyperintenzivní léze se prováděla každoročně.

Hlavní rysy a výsledky jsou uvedeny v tabulce níže.

Studie AFFIRM: Hlavní rysy a výsledky		
Forma	Monoterapie; randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná paralelní studie trvající 120 týdnů	
Subjekty	RRMS (McDonaldova kritéria)	
Léčba	Placebo / natalizumab 300 mg intravenózně každé 4 týdny	
Endpoint po roce	Míra relapsů	
Endpoint bod po dvou letech	Progrese na EDSS	
Sekundární endpointy	Proměnné odvozené z míry relapsů / proměnné odvozené z MRI	
Subjekty	Placebo	Natalizumab
Randomizováno	315	627
Na konci 1 roku	296	609
Na konci 2 let	285	589
Věk v letech, medián (rozpětí)	37 (19-50)	36 (18-50)
Anamnéza RS v letech, medián (rozpětí)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Doba od diagnózy v letech, medián (rozpětí)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapsy v předchozích 12 měsících, medián (rozpětí)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Výchozí hodnota, medián EDSS (rozpětí)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
<b>VÝSLEDKY</b>		
Roční míra relapsů		
Po jednom roce (primární endpoint)	0,805	0,261
Po dvou letech	0,733	0,235
Jeden rok	Poměr míry 0,33 CI <sub>95</sub> % 0,26 ; 0,41	
Dva roky	Poměr míry 0,32 CI <sub>95</sub> % 0,26 ; 0,40	
Bez relapsů		
Po jednom roce	53 %	76 %
Po dvou letech	41 %	67 %
Postižení		
Podíl progresí <sup>1</sup> (12-týdenní průkaznost)	29 %	17 %
	Rizikový poměr 0,58, CI <sub>95</sub> % 0,43; 0,73, p<0,001	
Podíl progresí <sup>1</sup> (24-týdenní průkaznost)	23 %	11 %
	Rizikový poměr 0,46, CI <sub>95</sub> % 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 roky)		
Medián změny v objemu T2 hyperintenzivní léze (v %)	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2 hyperintenzivních lézí	11,0	1,9 (p<0,001)
Průměrný počet T1 hypointenzivních lézí	4,6	1,1 (p<0,001)
Průměrný počet lézí zkontrastněných Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
<sup>1</sup> Progrese postižení byla definována jako min. zvýšení o 1,0 bodu na EDSS od základní hodnoty EDSS >=1,0 setrvávající po dobu 12 nebo 24 týdnů nebo min. zvýšení o 1,5 bodu na EDSS od základní hodnoty EDSS =0 setrvávající po dobu 12 nebo 24 týdnů.		

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovaném intravenózním podání dávky 300 mg natalizumabu pacientům s RS byla maximální pozorovaná sérová koncentrace  $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$ . Střední průměrné koncentrace během ustáleného stavu v průběhu období dávkování se pohybovaly v rozmezí od  $23 \mu\text{g/ml}$  do  $29 \mu\text{g/ml}$ . Předpovídaná doba pro ustálený stav byla přibližně 36 týdnů.

Analýza populační farmakokinetiky byla provedena na vzorcích od více než 1100 pacientů s RS, kteří užívají dávky natalizumabu v rozmezí od 3 do 6 mg/kg. Z nich užívalo 581 pacientů pevnou dávku 300 mg jako monoterapii. Průměrná  $\pm$  SD clearance ve stálém stavu byla  $13,1 \pm 5,0 \text{ ml/hod.}$  při průměrném  $\pm$  SD poločasu  $16 \pm 4 \text{ dnů}$ . Analýza zkoumala farmakokinetické účinky v souvislosti s vybranými faktory včetně tělesné hmotnosti, věku, pohlaví, funkce jater a ledvin a přítomnosti antinatalizumabových protilátek. Zjistilo se, že dispoziční s natalizumabem ovlivňuje pouze tělesná hmotnost a přítomnost antinatalizumabových protilátek. Dále se zjistilo, že tělesná hmotnost ovlivňuje clearanci méně než poměrným způsobem, to znamená, že 43 % změna v tělesné hmotnosti vedla ke změně v clearanci o 31 až 34 %. Změna v clearanci nebyla klinicky signifikantní. Přítomnost perzistentních antinatalizumabových protilátek zvýšila clearanci natalizumabu přibližně trojnásobně ve shodě se sníženými koncentracemi natalizumabu v séru zjištěnou u pacientů perzistentně pozitivních na protilátky (viz bod 4.8).

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

Účinek výměny plasmy na clearanci a farmakodynamiku natalizumabu se vyhodnocoval ve studii s 12 pacienty s RS. Cca 70-80 % natalizumabu celkem bylo odstraněno po 3 výměnách plasmy (v 5-8denním intervalu). Toto číslo je srovnatelné s cca 40 % pozorovanými v dřívějších studiích, při kterých se provádělo měření během podobného období pozorování po vysazení natalizumabu. Dopad výměny plasmy na obnovení migrace lymfocytů a, konečně, její klinický význam není znám.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Ve studiích prováděných na myších se podáváním natalizumabu nezvýšil růst a metastázy melanomových a lymfoblastových leukemických buněk.

V Amesově testu nebo testech humánních chromozomálních aberací nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo mutagenní účinky natalizumabu. Natalizumab nevykazoval žádné účinky na testy *in vitro* proliferace nebo cytotoxicity karcinogenní linie pozitivní na  $\alpha 4$ -integrin.

Snížení fertility samic morčat bylo pozorováno v jedné studii v dávkách přesahujících humánní dávky; natalizumab neovlivňoval fertilitu samců.

Účinek natalizumabu na reprodukci byl hodnocen v 5 studiích, 3 na morčatech a 2 na opicích *cynomolgus*. Tyto studie nepřinesly žádný důkaz o teratogenních účincích nebo účincích na růst

potomstva. V jedné studii s morčaty bylo zaznamenáno malé snížení přežití mláďat. Ve studii na opicích se zdvojnásobil počet potratů ve skupinách léčených natalizumabem v dávce 30 mg/kg v porovnání s odpovídajícími kontrolními skupinami. Bylo to v důsledku vysoké incidence potratů v léčených skupinách v první kohortě, která nebyla v druhé kohortě pozorována. V žádné další studii nebyly zaznamenány účinky na míru potratů. Studie s březími opicemi *cynomolgus* prokázala změny na plodu souvisejících s natalizumabem, které zahrnovaly mírnou anémii, snížený počet destiček, zvýšenou hmotnost sleziny a sníženou hmotnost jater a thymu. Tyto změny byly spojovány se zvýšenou extramedulární hematopoézou ve slezině, atrofií thymu a sníženou jaterní hematopoézou. U potomků narozeným samicím léčeným natalizumabem do porodu došlo ke snížení počtu destiček, avšak anémie u nich nebyla prokázána. Všechny změny byly pozorovány v dávkách překračujících humánní dávku a po odbourání natalizumabu se vrátily do původního stavu.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

TY SABRI nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

#### Naředěný roztok

Po naředění chloridem sodným 0,9 % se doporučuje přípravek neprodleně použít. Pokud se nepoužije okamžitě, naředěný roztok se musí uchovávat při teplotě 2°C – 8°C a musí být podán infuzí do 8 hodin od naředění. Za čas a podmínky uchování před použitím odpovídá uživatel.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

#### Koncentrát

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchování naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

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

Velikost balení je jedna injekční lahvička v krabičce.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Návod k použití:

1. Prohlédněte injekční lahvičku TYSABRI před naředěním a podáváním, zdali neobsahuje částice. Jestliže v injekční lahvičce zpozorujete částice a/nebo roztok není bezbarvý, čirý nebo slabě opalizující, injekční lahvička se nesmí použít.
2. Při přípravě roztoku TYSABRI k intravenózní (i.v.) infuzi použijte aseptický postup. Z injekční lahvičky odstraňte odnímatelné víčko. Zasuňte injekční jehlu do injekční lahvičky středem pryžové zátky a odsajte 15 ml koncentráту infuzního roztoku.
3. Přidejte 15 ml koncentráту infuzního roztoku ke 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Jemně obraťte roztok TYSABRI, aby se dokonale promíchal. Neprotřepávejte.
4. TYSABRI nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.
5. Před podáním vizuálně prohlédněte naředěný léčivý přípravek, zdali neobsahuje částice. Nepoužívejte jej, pokud změní barvu nebo jsou-li viditelné cizí částice.
6. Naředěný léčivý přípravek používejte co nejdříve, a to nejdéle do 8 hodin od naředění. Jestliže se naředěný léčivý přípravek uchovává při 2°C až 8°C (chraňte před mrazem), nechte roztok ohřát před infuzí na pokojovou teplotu.
7. Naředěný roztok je třeba podávat intravenózní infuzí déle než 1 hodinu rychlostí přibližně 2 ml/minutu.
8. Po dokončení infuze propláchněte intravenózní vstup 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
9. Každá injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.
10. Všechny nepoužité léčivé přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Elan Pharma International Ltd., Monksland, Athlone, County Westmeath, Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/346/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. června 2006

Datum prvního prodloužení: 17. června 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

06/2011

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI  
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
  
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**



## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS  
Biogen Idec Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Dánsko

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

### **• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

### **• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Na základě toho, jak jsou pacienti léčení TYSABRI v současné době sledováni na národní úrovni, držitel rozhodnutí o registraci projedná a domluví s národními kompetentními orgány odpovídající opatření, aby bylo dosaženo širšího monitorování (např. registry, sledovací studie po uvedení na trh). Držitel rozhodnutí o registraci zavede schválená opatření pro monitorování v časovém rámci dohodnutém s národními kompetentními orgány.

*Držitel rozhodnutí o registraci musí po projednání a domluvě s národními kompetentními orgány ve všech členských zemích, kde je TYSABRI uveden na trh, zajistit, aby všichni lékaři, kteří TYSABRI hodlají předepisovat, obdrželi balíček pro lékaře, obsahující následující části:*

- Souhrn údajů o přípravku a Příbalovou informaci
- Informace o TYSABRI pro lékaře
- Výstražnou kartu pacienta
- Formuláře o zahájení léčby a o pokračování v léčbě

Informace o TYSABRI pro lékaře musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Že léčbu přípravkem TYSABRI má zahajovat a nepřetržitě sledovat specializovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění ve střediscích se včasným přístupem k MRI.
- Informace o tom, že při léčbě TYSABRI se mohou vyskytnout atypické/oportunní infekce, především PML, včetně:
  - o Informace, že se riziko PML zvyšuje s prodlužujícím se trváním léčby a že léčba delší než 24 měsíců v sobě nese další riziko
  - o Další faktorů, které se pojí se zvýšeným rizikem vzniku PML
    - Užívání imunosupresivních léčiv před užíváním TYSABRI
    - Přítomnost anti-JCV protilátek
  - o Stratifikace rizika vzniku PML na základě tří identifikovaných rizikových faktorů

- o Diagnózy PML včetně rozlišení mezi PML a relapsem RS
  - o Algoritmu léčby PML
  - o Možnosti jiných oportunních infekcí
  - o Doporučení, aby pacientům bylo provedeno vyšetření MRI v následujících termínech:
    - Do 3 měsíců od zahájení léčby TYSABRI
    - Jednou ročně po dobu léčby TYSABRI
    - Při první známce jakýchkoliv příznaků indikujících možnost PML
  - o Informace, že je pacienty nutno informovat o výhodách a rizicích TYSABRI a předat jim:
    - Výtisk formuláře o zahájení léčby
    - Výstražnou kartu pacienta včetně základního textu schváleného Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP)
  - o Informace, že má-li léčba pokračovat po dobu delší než 24 měsíců, je pacienty nutno informovat o zvýšeném riziku PML a poskytnout jim výtisk formuláře o pokračování v léčbě
  - o Informace o nutnosti informovat národní kompetentní orgán o všech případech PML
- Informace o následujících nežádoucích účincích:
    - o Reakce na infuzi
    - o Hypersenzitivní reakce
    - o Tvorba protilátek
  - Informace o jakémkoliv registračním či jiném monitorovacím systému založeném v členském státě a o tom, jak do něj zařazovat pacienty

Formulář o zahájení léčby musí obsahovat následující prvky:

- Že formulář o zahájení léčby má za cíl poskytnout pacientům informace o PML a IRIS
- Informace o PML a IRIS včetně rizika vzniku PML v průběhu léčby TYSABRI stratifikovaného na základě předchozí léčby imunosupresivními léčivými a infekce virem JC
- Potvrzení, že lékař prodiskutoval rizika PML a riziko IRIS v případě, že je léčba přerušena na základě podezření o výskytu PML
- Potvrzení, že pacient chápe rizika PML a že obdržel výtisk formuláře a výstražnou kartu pacienta
- Pacientovy údaje, podpis a datum
- Jméno lékaře předepisujícího toto léčivo, podpis a datum
- Datum zahájení léčby

Formulář o pokračování v léčbě musí obsahovat prvky z formuláře o zahájení léčby a navíc i prohlášení, že se rizika PML zvyšují s prodlužujícím se trváním léčby a že léčba delší než 24 měsíců v sobě nese další riziko.

## • **DALŠÍ PODMÍNKY**

### *System farmakovigilance*

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace, předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

### *Plán řízení rizik*

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance uvedené podrobně v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny ve verzi 11 plánu řízení rizik (RMP) uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti,
- plán farmakovigilance nebo na činnosti k minimalizaci rizik;
- do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik);
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci bude předkládat Periodicky aktualizovanou zprávu o bezpečnosti (PSUR) v 6měsíčních intervalech, pokud Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) neschválí jiný postup.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TYSABRI 300 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
natalizumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička koncentráту obsahuje natalizumabum 300 mg (20 mg/ml). Po naředění obsahuje infuzní roztok cca 2,6 mg/ml natalizumabu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný; polysorbát 80 (E433) a voda na injekci.

Další informace viz Příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
1 x 15 ml injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.  
Před infuzí nařed'te.  
Po naředění neprotřepávejte.

Před použitím si přečt'te příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Elan Pharma International Ltd.  
Monksland  
Athlone  
County Westmeath  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/346/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

TYSABRI 300 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
natalizumabum  
Intravenózní podání.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před infuzí nařed'te. Po naředění neprotřepávejte.

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

15 ml

**6. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### TYSABRI 300 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku natalizumabum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

Kromě této příbalové informace obdržíte výstražnou kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát předtím, než budete užívat TYSABRI (vyslovuje se jako „TY-SAB-RY“) a během léčby TYSABRI.

- Ponechte si příbalovou informaci a výstražnou kartu pacienta pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste tuto výstražnou kartu měli u sebe během léčby a po dobu šesti měsíců od poslední dávky TYSABRI, neboť nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i po ukončení léčby.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

#### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je TYSABRI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete TYSABRI užívat
3. Jak se TYSABRI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak TYSABRI uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE TYSABRI A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

V TYSABRI je léčivou látkou natalizumab, bílkovina podobná Vaším vlastním protilátkám. TYSABRI se používá k léčbě roztroušené sklerózy (RS). RS způsobuje v mozku zánět, který poškozuje nervové buňky. TYSABRI brání buňkám, které způsobují zánět, v cestě do Vašeho mozku. Tím se snižuje nervové poškození způsobené RS.

Co je roztroušená skleróza?

Příznaky RS se u každého pacienta liší a můžete mít některé nebo žádné z nich. Příznaky mohou zahrnovat: problémy s chůzí, necitlivost v obličeji, na ruku nebo nohu, problémy s viděním věcí, únavu, pocit ztráty rovnováhy nebo závratě, problémy s udržením moči a stolice, obtíže s přemýšlením a soustředěním, deprese, akutní či chronickou bolest, sexuální problémy a ztuhlost a svalové křeče. Když příznaky propuknou, nazývá se to relaps (rovněž se označuje jako nové vzplanutí nebo záchvat). Když dojde k relapsu, můžete zaznamenat příznaky náhle během několika hodin nebo jak pomalu postupují během několika dnů. Příznaky se poté obvykle budou postupně zlepšovat (tomu se říká remise).

V klinických studiích TYSABRI snižoval přibližně na polovinu postup omezujících následků RS, a také asi o dvě třetiny snížil četnost záchvatů RS. TYSABRI však nemůže napravit poškození, které již bylo způsobeno RS. Když dostáváte TYSABRI, možná si žádného zlepšení nepovšimnete, ale TYSABRI může přesto pracovat na tom, aby zabránil zhoršení Vaší RS.

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE TYSABRI UŽÍVAT**

Předtím, než začnete léčbu TYSABRI, je důležité, abyste se svým lékařem projednali výhody, které očekáváte od této léčby, a rizika, která jsou s ní spojena.

### **Nepoužívejte TYSABRI**

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na natalizumab nebo na kteroukoliv další složku TYSABRI (další složky viz bod 6).
- Pokud Vám lékař oznámil, že trpíte PML (progresivní multifokální leukoencefalopatií). PML je vzácná infekce mozku.
- Pokud Vám lékař řekne, že máte závažný problém se svým imunitním systémem (kvůli takovému onemocnění, jako je například HIV nebo proto, že užíváte nebo jste užíval(a) některá léčiva, např. mitoxantron nebo cyklofosfamid).
- Jestliže užíváte interferon beta nebo glatiramer-acetát. Tyto léky jsou na RS a nelze je užívat s TYSABRI (viz dále Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky).
- Jestliže máte aktivní nádorové onemocnění (jestliže nepůjde o typ nádorového onemocnění kůže nazývaného bazocelulární karcinom).
- Jste-li mladší než 18 let.

### **Zvláštní opatření při použití TYSABRI je zapotřebí**

#### **Infekce**

Objevily se případy vzácné infekce mozku nazývané PML (progresivní multifokální leukoencefalopatie), které se vyskytly u pacientů, kterým byl TYSABRI podáván. PML může způsobit těžké postižení nebo úmrtí.

PML se pojí s nekontrolovaným zvýšením JC viru v mozku, i když příčina tohoto zvýšení u některých pacientů léčených TYSABRI není známa. JC virus je běžný virus, kterým se nakazí mnoho lidí, ale obvykle nevyvolává zjevné onemocnění.

Riziko PML při léčbě TYSABRI je vyšší:

- Čím déle jste léčeni – zvláště pokud jste již léčeni déle než dva roky. Není známo, zda se riziko vzniku PML nadále zvyšuje, zůstává stejné nebo klesá, pokud jste léčeni TYSABRI déle než tři roky.
- Pokud jste předtím užívali lék zvaný imunosupresivum. Tyto léky snižují činnost Vašeho imunitního systému.
- Máte-li v krvi protilátky proti JC viru. Tyto protilátky jsou známkou toho, že jste se nakazili JC virem.

Váš lékař může před začátkem léčby TYSABRI provést krevní test, aby zkontroloval, zda máte protilátky proti JC viru. Riziko PML je u pacientů, kteří mají protilátky proti JC viru, vyšší než u pacientů, kteří protilátky proti JC viru nemají. Nemáte-li protilátky proti JC viru, může Váš lékař test pravidelně opakovat, aby zkontroloval, zda se něco nezměnilo.

**Máte-li všechna tři výše popsaná rizika, je možnost vzniku PML vyšší. Měl(a) byste si promluvit se svým lékařem, zda je TYSABRI pro Vás tou nejvhodnější léčbou dříve, než začnete TYSABRI užívat, a jakmile jste TYSABRI užíval(a) po dobu delší než dva roky.**

Příznaky PML mohou být podobné relapsu RS (např. slabost nebo zrakové změny). Proto pokud jste přesvědčen(a) o tom, že se Vaše RS zhoršuje nebo zaznamenáte-li jakékoliv nové příznaky, je velmi důležité, abyste to co nejdříve oznámil(a) svému lékaři.

U pacientů s PML se pravděpodobně po léčbě PML vyskytne reakce zvaná IRIS (imunorestituční zánětlivý syndrom), protože je TYSABRI z těla vyloučeno. IRIS může vést ke zhoršení Vašeho stavu včetně zhoršení funkce mozku.

Promluvte si se svým partnerem nebo ošetřující osobou a informujte ho o své léčbě. Mohou se vyskytnout příznaky, které si sám (sama) možná neuvědomujete, jako jsou změny nálady nebo chování, výpadky paměti nebo potíže s řečí a komunikací, které Váš lékař možná bude muset dále vyšetřit, aby vyloučil PML.

Tyto informace najdete rovněž ve výstražné kartě pacienta, kterou Vám dal Váš lékař. Je důležité, abyste tuto výstražnou kartu měli stále u sebe a ukázali ji svému partnerovi nebo ošetřující osobě.

Při užívání TYSABRI se mohou vyskytnout závažné infekce. Jakmile se u Vás během užívání TYSABRI projeví infekce nebo se objeví příznaky jako nevysvětlená horečka, těžký průjem, vleklá závrať / bolest hlavy / ztuhnutí šíje, ztráta hmotnosti nebo skleslost či jiné příznaky potenciálně související s infekcí, obraťte se co nejdříve na svého lékaře a ukažte mu výstražnou kartu pacienta a tuto příbalovou informaci.

Tyto informace najdete rovněž ve výstražné kartě pacienta, kterou Vám dal Váš lékař. Je důležité, abyste tuto výstražnou kartu měli stále u sebe.

#### Alergické reakce

Několik pacientů mělo na TYSABRI alergickou reakci. Váš lékař bude kontrolovat, zdali se během infuze a jednu hodinu po infuzi neobjeví alergická reakce.

#### Bude TYSABRI vždy působit?

U několika pacientů, kteří užívají TYSABRI, může přirozená obrana těla postupem času zabránit správnému působení TYSABRI (tělo si vytvoří protilátky proti TYSABRI). Pomocí krevních testů může lékař rozhodnout, zda u Vás TYSABRI účinkuje správně či nikoli, a pokud to bude nutné, ukončí léčbu TYSABRI.

#### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

TYSABRI nesmíte užívat, jste-li v současné době léčen(a) interferony beta nebo glatiramer-acetátem.

Možná nebudete moci užívat TYSABRI, pokud v současnosti dostáváte nebo jste dříve dostával(a) léky, které ovlivňují Váš imunitní systém, např. mitoxantron nebo cyklofosfamid.

#### **Těhotenství a kojení**

Neměla byste TYSABRI užívat, pokud budete těhotná, pokud jste to neprojednala se svým lékařem. Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že těhotná můžete být, či plánujete-li otěhotnění, rozhodně se poraďte se svým lékařem.

Během kojení TYSABRI nepoužívejte. Měla byste se poradit se svým lékařem, zda-li se máte rozhodnout pro kojení nebo užívání TYSABRI.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neočekává se, že TYSABRI bude mít účinek na Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Pokud máte obavy, projednejte je se svým lékařem.

#### **Důležitá informace o některých složkách TYSABRI**

Po rozředění k použití obsahuje tento léčivý přípravek 17,7 mmol (neboli 406 mg) sodíku v 1 dávce. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

### 3 JAK SE TYSABRI POUŽÍVÁ

TYSABRI Vám podá lékař se zkušenostmi s léčbou RS.

Vždy užívejte TYSABRI přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávka pro dospělé je 300 mg jednou za 4 týdny.

Předtím, než Vám bude TYSABRI podán, se musí naředit. Podává se do žíly infuzí, obvykle do paže. Trvá to přibližně 1 hodinu.

Informace pro lékaře a zdravotnické pracovníky o tom, jak připravovat a podávat TYSABRI, jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Je důležité pokračovat s užíváním svého léčiva, dokud budete Vy i lékař přesvědčeni, že vám to pomáhá. Nepřerušované užívání dávek TYSABRI je důležité, zejména během několika prvních měsíců léčby. Je to proto, že u pacientů, kteří dostali jednu či dvě dávky TYSABRI a poté léčbu na tři nebo více měsíců přerušili, byla daleko větší pravděpodobnost vzniku alergické reakce po opětovném zahájení léčby.

#### **Pokud dávku TYSABRI vynecháte**

Pokud vynecháte svoji obvyklou dávku TYSABRI, zařídte se svým lékařem, abyste ji dostali co nejdříve. Pak můžete pokračovat v dostávání své dávky TYSABRI každé 4 týdny.

Máte-li jakékoli další otázky k TYSABRI, zeptejte se svého lékaře.

### 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i TYSABRI nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to co nejdříve svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi.

#### **Jak postupovat, pokud se Vaše RS zhorší nebo si všimnete nových příznaků**

Byly hlášeny případy vzácné infekce mozku nazývané PML (progresivní multifokální leukoencefalopatie), které se vyskytly u pacientů, kterým byl TYSABRI podáván. PML obvykle vede k těžkému postižení nebo smrti.

Příznaky PML mohou být podobné relapsu RS.

- Proto pokud jste přesvědčen(a) o tom, že se Vaše RS zhoršuje, nebo zaznamenáte-li jakékoliv nové příznaky, je důležité, abyste to co nejdříve oznámil(a) svému lékaři.
- Promluvte si o své léčbě se svým partnerem nebo ošetřující osobou. Mohou si povšimnout příznaků, které si sám (sama) možná neuvědomujete, jako jsou změny nálady nebo chování, výpadky paměti nebo potíže s řečí a komunikací, které Váš lékař možná bude muset dále vyšetřit, aby vyloučil PML.
- Ukažte výstražnou kartu a tuto příbalovou informaci každému lékaři, který se podílí na Vaší léčbě, nejen svému neurologovi.

Při užívání TYSABRI se mohou vyskytnout závažné infekce. Mezi příznaky infekce patří:

- nevysvětlitelná horečka
- silný průjem
- dýchavičnost

- dlouhotrvající závrat
- bolest hlavy
- ztuhnutí šíje
- pokles hmotnosti
- skleslost.

Neprodleně informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte:

Příznaků alergie na TYSABRI během infuze či krátce po ní:

- Svědivá vyrážka (kopřivka)
- Otok v oblasti obličeje, rtů, nebo jazyka
- Dýchací obtíže
- Bolesti nebo obtíže na hrudníku
- Zvýšení nebo snížení krevního tlaku (zjistí to Váš lékař nebo zdravotní sestra, pokud sledují Váš krevní tlak).

Známky možných jaterních poruch:

- Žloutnutí kůže nebo očního bělma
- Neobvykle tmavá moč.

TYSABRI může mít i další nežádoucí účinky.

Seznam nežádoucích účinků uvedených dále podle toho, jak často byly hlášeny v klinických studiích:

**Časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout 1 až 10 uživatelů ze 100:**

- Infekce močových cest
- Bolení v krku a usmrkaný nebo ucpaný nos
- Třes
- Svědivá vyrážka (kopřivka)
- Bolest hlavy
- Závratě
- Pocit nevolnosti (pocit na zvracení)
- Nevolnost (zvracení)
- Bolest kloubů
- Horečka
- Únava.

**Méně časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout 1 až 10 uživatelů z 1000:**

- Závažná alergie (přecitlivělost).
- Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), vzácná infekce mozku

**Vzácné nežádoucí účinky, které mohou postihnout 1 až 10 uživatelů z 10 000:**

- Neobvyklé infekce (tzv. „oportunní infekce“)
- Jakmile se domníváte, že máte infekci, obraťte se co nejdříve na svého lékaře.
- Ukažte výstražnou kartu a tuto příbalovou informaci každému lékaři, který se podílí na Vaší léčbě, nejen svému neurologovi.

Tuto informaci rovněž naleznete ve výstražné kartě pacienta, kterou Vám dal Váš lékař.

## 5. JAK TYSABRI UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**Neotevřená injekční lahvička:**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

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

TYSABRI nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a na krabičce.

**Naředěný roztok:**

Po naředění se doporučuje přípravek neprodleně použít. Pokud se nepoužije okamžitě, naředěný roztok se musí uchovávat při teplotě 2°C – 8°C a infuze musí být podána do 8 hodin od naředění.

TYSABRI nesmíte použít, pokud uvidíte v roztoku částice a/nebo roztok v injekční lahvičce změnil barvu.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

**Co TYSABRI obsahuje**

Jedna 15 ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje 300 mg natalizumabu (20 mg/ml).

Pomocnými látkami jsou:

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Chlorid sodný

Polysorbát 80 (E433)

Voda na injekci.

**Jak TYSABRI vypadá a co obsahuje toto balení**

TYSABRI je čirý, bezbarvý až slabě zakalený roztok. Jedna krabička obsahuje jednu skleněnou injekční stříkačku.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Elan Pharma International Ltd.

Monksland

Athlone

County Westmeath

Irsko

**Výrobce**

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS

Biogen Idec Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dánsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci. Tato informace je uvedena na konci příbalové informace.

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Idec Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Idec Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

**България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

Biogen Idec Denmark A/S  
Tlf: +45 77 41 57 88

**Deutschland**

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

**Eesti**

Richter Gedeon Eesti filiaal  
Tel: +372 742 0200

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Idec Iberia SL  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Biogen-Dompé s.r.l.  
Tel: +39 02 583 831

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22 769946

**Latvija**

Gedeon Richter Plc.  
Tel: +37 16 784 5338

**Magyarország**

Gedeon Richter Plc.  
Tel: +36 1 505 7032

**Malta**

Pharma MT Limited  
Tel: +356 213 37008/9

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Idec Norway AS  
Tlf: +47 23 00 52 50

**Österreich**

Biogen Idec Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

Gedeon Richter Polska Sp.z.o.o.  
Tel.: +48 22 755 96 48

**Portugal**

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

**România**

MEDISON PHARMA SRL  
Tel: +40 31 7104035

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Biogen Idec (Slovak Republic) s.r.o.  
Tel: +421 2 324 101 88

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Idec Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom**

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



**Lietuva**  
Gedeon Richter Plc.  
Tel. +37 05 268 5392

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena 06/2011**

Podrobné informace o tomto léčivu jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

---

**Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:**

1. Prohlédněte injekční lahvičku TYSABRI před naředěním a podáváním, zdali neobsahuje částice. Jestliže v injekční lahvičce zpozorujete částice a/nebo roztok není bezbarvý, čirý nebo slabě opalizující, injekční lahvička se nesmí použít.
2. Při přípravě roztoku TYSABRI k intravenózní (i.v.) infuzi použijte aseptický postup. Z injekční lahvičky odstraňte odnímatelné víčko. Zasuňte injekční jehlu do injekční lahvičky středem pryžové zátky a odsajte 15 ml koncentráту infuzního roztoku.
3. Přidejte 15 ml koncentráту infuzního roztoku ke 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Jemně obraťte roztok TYSABRI, aby se dokonale promíchal. Neprotřepávejte.
4. TYSABRI nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.
5. Před podáním vizuálně prohlédněte naředěný léčivý přípravek, zdali neobsahuje částice. Nepoužívejte jej, pokud změní barvu nebo jsou-li viditelné cizí částice.
6. Naředěný léčivý přípravek používejte co nejdříve, a to nejdéle do 8 hodin od naředění. Jestliže se naředěný léčivý přípravek uchovává při 2°C až 8°C (chraňte před mrazem), nechte roztok ohřát před infuzí na pokojovou teplotu.
7. Naředěný roztok se má podávat intravenózní infuzí déle než 1 hodinu rychlostí přibližně 2 ml/minutu.
8. Po dokončení infuze propláchněte intravenózní vstup 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
9. Každá injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.
10. Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**PŘÍLOHA IV**  
**DŮVODY PROK JEDNO DALŠÍ PRODLOUŽENÍ**

### **Důvody pro jedno další prodloužení**

Na základě údajů, které byly dány k dispozici po udělení počátečního rozhodnutí o registraci je Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) přesvědčen, že rovnováha mezi prospěchem a rizikem Tysabri zůstává pozitivní, ale je také přesvědčen, že je třeba jeho bezpečnostní profil důkladně monitorovat z následujících důvodů:

V současnosti dostupné informace z postmarketingových zkušeností (probíhající observační studie, registry a probíhající klinické studie) neposkytují kompletní obraz důkazů o tom, jak se rizikové faktory mohou vzájemně kombinovat a ovlivňovat rovnováhu mezi prospěchem a rizikem u dlouhodobě exponovaných pacientů.

Proto na základě bezpečnostního profilu Tysabri, jenž si vyžaduje podávání 6měsíčních PSUR, došel CHMP k závěru, že držitel rozhodnutí o registraci musí za 5 let podat žádost o jedno další prodloužení.

**ANNEX 127a**

**PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ  
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, JEŽ MAJÍ BÝT ZAVEDENY V ČLENSKÝCH ZEMÍCH**

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, KTERÉ MAJÍ BÝT ZAVEDENY V ČLENSKÝCH ZEMÍCH**

Národní kompetentní úřady ve všech členských zemích prodiskutují a dohodnou s držitelem rozhodnutí o registraci odpovídající opatření, aby bylo dosaženo širšího monitorování pacientů léčených TYSABRI (např. registry, studie postmarketingové surveillance), a musí zajistit, aby držitel rozhodnutí o registraci zavedl schválená opatření v dohodnutém časovém rámci.

Členské státy prodiskutují a dohodnou s držitelem rozhodnutí o registraci balíček pro lékaře a zajistí, aby:

*Držitel rozhodnutí o registraci poskytne všem lékařům, kteří hodlají TYSABRI předepisovat, balíček pro lékaře, obsahující následující části:*

- Souhrn údajů o přípravku a Příbalovou informaci
- Informace o TYSABRI pro lékaře
- Výstražnou kartu pacienta
- Formuláře o zahájení léčby a o pokračování v léčbě

Informace o TYSABRI pro lékaře musí obsahovat následující klíčové body:

- Že léčbu přípravkem TYSABRI má zahajovat a nepřetržitě sledovat specializovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění v centrech se včasným přístupem k MRI.
- Informace o tom, že při léčbě TYSABRI se mohou vyskytnout atypické/oportunní infekce, především PML, včetně:
  - o Informace, že se riziko PML zvyšuje s prodlužujícím se trváním léčby a že léčba delší než 24 měsíců v sobě nese další riziko
  - o Další faktorů, které se pojí se zvýšeným rizikem vzniku PML
    - Užívání imunosupresivních léčiv před užíváním TYSABRI
    - Přítomnost anti-JCV protilátek
  - o Stratifikace rizika vzniku PML na základě tří identifikovaných rizikových faktorů
  - o Diagnózy PML včetně rozlišení mezi PML a relapsem RS
  - o Algoritmus léčby PML
  - o Možnosti jiných oportunních infekcí
  - o Doporučení, aby pacientům bylo provedeno vyšetření MRI v následujících termínech:
    - Do 3 měsíců od zahájení léčby TYSABRI
    - Jednou ročně po dobu léčby TYSABRI
    - Při první známce jakýchkoliv příznaků indikujících možnost PML
  - o Informace, že je pacienty nutno informovat o prospěchu a rizicích TYSABRI a předat jim:
    - Výtisk formuláře o zahájení léčby
    - Výstražnou kartu pacienta včetně základního textu schváleného Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP)
  - o Informace, že má-li léčba pokračovat po dobu delší než 24 měsíců, je pacienty nutno informovat o zvýšeném riziku PML a poskytnout jim výtisk formuláře o pokračování v léčbě
  - o Informace o nutnosti informovat národní kompetentní orgán o všech případech PML
- Informace o následujících nežádoucích účincích:
  - o Reakce na infuzi
  - o Hypersenzitivní reakce
  - o Tvorba protilátek
- Informace o jakémkoliv registračním či jiném monitorovacím systému založeném v členském státě a o tom, jak do něj zařazovat pacienty

Formulář o zahájení léčby musí obsahovat následující body:

- Že formulář o zahájení léčby má za cíl poskytnout pacientům informace o PML a IRIS
- Informace o PML a IRIS včetně rizika vzniku PML v průběhu léčby TYSABRI stratifikovaného na základě předchozí léčby imunosupresivními léčivými a infekce virem JC
- Potvrzení, že lékař prodiskutoval rizika PML a riziko IRIS v případě, že je léčba přerušena na základě podezření o výskytu PML
- Potvrzení, že pacient chápe rizika PML a že obdržel výtisk formuláře a výstražnou kartu pacienta
- Pacientovy údaje, podpis a datum
- Jméno lékaře předepisujícího toto léčivo, podpis a datum
- Datum zahájení léčby

Formulář o pokračování v léčbě musí obsahovat prvky z formuláře o zahájení léčby a navíc i prohlášení, že se rizika PML zvyšují s prodlužujícím se trváním léčby a že léčba delší než 24 měsíců v sobě nese další riziko.