



## Pro dospělé pacienty s vysoce aktivní relabující remitující roztroušenou sklerózou.<sup>2, #</sup>

Natalizumab je od 1. 5. 2024 hrazen u pacientů s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS):<sup>1</sup>

- se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu,\*
- nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MRI mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MRI.

Při intoleranci nebo nežádoucích účincích této léčivé látky je možné pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou druhé linie léčby RRRS.

Léčba natalizumabem není dále hrazena, pokud pacient neodpovídá na léčbu, například při dvou těžkých relapsech za rok nebo při trvalé progresi v Expanded Disability Status Scale (zvýšení EDSS během 12 měsíců mimo ataku o 1, pokud předchozí EDSS bylo 4,5 a více, nebo při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS nad 6,5).

<sup>#</sup> Konkrétní skupiny pacientů a popis terapeutických indikací naleznete v SPC v části 4.1 Terapeutické indikace a ve zkrácené informaci o přípravku uvedené níže.

\* Tučným písmem je zvýrazněna změna oproti předchozí platné verzi úhradových kritérií.

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU TYSABRI

**Název přípravku:** Tysabri 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 150 mg natalizumabu. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Tysabri je indikován v monoterapii jako onemocněním modifikující léčba u dospělých s vysoce aktivní relabující remitující roztroušenou sklerózou (RRRS) u následujících skupin pacientů: pacienti s vysoce aktivním onemocněním navzdory úplnému a adekvátnímu léčebnému cyklu s alespoň jednou onemocněním modifikující léčbou (DMT) (výjimky a informace o vymývacích obdobích (wash-out periodách) jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.1 SPC) nebo pacienti s rychle se vyvíjející těžkou RRRS, definovanou 2 nebo více relapsy v jednom roce a s 1 nebo více gadoliníem zkontrastněnými ložisky na magnetické rezonanci (MR) mozku nebo významným zvýšením počtu T2 ložisek ve srovnání s předchozím nedávno provedeným MR.

**Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahajovat a nepřetržitě sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění na pracovištích se snadným přístupem k MR. Pacienti, kteří jsou léčeni tímto léčivým přípravkem, musí obdržet kartu pacienta a musí být informováni o rizicích tohoto léčivého přípravku. Po 2 letech léčby musí být pacienti znovu informováni o rizicích, především o zvýšeném riziku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a spolu se svými pečovateli musí být poučeni o časných příznacích PML. Přípravek má podávat zdravotnický pracovník výhradně pomocí subkutánní (s.c.) injekce. Přípravek není určen k podání formou intravenózní (i.v.) infuze. Doporučená dávka pro subkutánní podání je 300 mg jednou za 4 týdny. Vzhledem k tomu, že jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 150 mg natalizumabu, pacienti je třeba podat dvě předplněné injekční stříkačky. Druhá injekce má být podána do 30 minut po první injekci. Subkutánní injekce se mají podávat do stehna, břicha nebo zadní strany horní části paže. Druhým injekci je třeba podat více než 3 cm od místa aplikace první injekce. V případě prvních šesti dávek natalizumabu je třeba u pacientů dosud neléčených natalizumabem během podávání injekcí a 1 hodinu po aplikaci sledovat známky a příznaky reakcí na injekci, včetně hypersenzitivity. U pacientů, kteří jsou v současné době léčení natalizumabem a kterým bylo podáno již nejméně 6 dávek, nezávisle na způsobu podání natalizumabu použitého pro prvních 6 dávek, lze u následných subkutánních injekcí, pokud se u pacientů neobjeví žádné reakce na injekci/infuzi, dle klinického úsudku jednoduhodnou dobu sledování po dávce zkrátit nebo zcela vynechat. U pacientů, kteří dříve dostali alespoň 6 dávek natalizumabu, tj. u nichž se nevykysly hypersenzitivní reakce, lze zvážít podávání injekcí natalizumabu zdravotnickým pracovníkem mimo klinické pracoviště (např. doma). Rozhodnutí o tom, že pacienti budou podávány injekce mimo klinické pracoviště, má být učiněno po vyhodnocení a doporučení odborným lékařem. Zdravotnickí pracovníci mají pozorně sledovat časné známky a příznaky PML. Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroalkoli pomocnou látku přípravku. PML. Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí (OI) včetně pacientů s narušenou imunitou (včetně pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nebo těch, u nichž došlo k narušení imunity předchozími terapiemi). Kombinace s jinými DMT. Známa aktivní maligní onemocnění s výjimkou pacientů s bazolulárním karcinomem čí. **Zvláštní upozornění:** PML: Použití tohoto léčivého přípravku bývá spojováno se zvýšeným rizikem PML, oportunní infekci vyvolanou JC virem, která může být fatální nebo vést k těžké invaliditě. Odborný lékař musí spolu s pacientem individuálně posoudit výhody a rizika léčby přípravkem Tysabri. Pacienti musí být po celou dobu léčby sledováni v pravidelných intervalech a mají být spolu se svými pečovateli poučeni o časných známkách a příznacích PML. JC virus rovněž způsobuje neuronopatii granulárních buněk (GCN). Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML (tj. cerebelární syndrom). Se zvýšeným rizikem PML jsou spojeny následující rizikové faktory: přítomnost protilátek proti JC viru; trvání léčby, zvláště trvá-li déle než 2 roky; užívání imunosupresiv před podáváním přípravku Tysabri. U pacientů, kteří mají všechny tři rizikové faktory pro vznik PML, je riziko vzniku PML významně vyšší. U pacientů testovaných pozitivně na protilátky proti viru JC prodloužený interval dávkování přípravku natalizumabu (průměrný interval dávkování je přibližně 6 týdnů) naznačuje spojení s nižším rizikem PML ve srovnání se schváleným dávkováním. Pokud je interval dávkování prodloužený, je nutná opatrnost, protože účinnost prodlouženého intervalu dávkování nebyla stanovena a související poměr přínosů a rizik není v současnosti známý. Snížení rizika vzniku PML je založeno na údajích získaných při intravenózním způsobu podávání. **Testování protilátek proti viru JC:** Serologické testování protilátek proti viru JC se doporučuje před zahájením léčby nebo u pacientů léčených přípravkem Tysabri, u kterých je stav protilátek neznámý. Pacienti s negativním nálezem protilátek proti viru JC mohou být přesto vystaveni riziku vzniku PML. Doporučuje se opakované testování pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC každých 6 měsíců. U pacientů s nízkou hodnotou indexu, kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresiv, se doporučuje opakované vyšetření každých 6 měsíců po dosažení 2 let léčby. Použití plazmaferézy/výměny plazmy (PLEX) nebo intravenózního imunoglobulinu (IVIG) může ovlivnit výsledek interpretace testu na protilátky proti viru JC v séru. Pacienti nemají být testováni na protilátky proti viru JC do 2 týdnů po PLEX, ani do 6 měsíců po podání IVIG.

**Screening PML pomocí MR:** Před zahájením léčby tímto přípravkem musí být k dispozici jako reference současné MR (obvykle na staří jak 3 měsíce) a toto vyšetření se musí opakovaně provádět alespoň jednou za rok. U pacientů se zvýšeným rizikem PML je třeba zvážít častější MR vyšetření za použití zkráceného protokolu (např. každých 3 až 6 měsíců). To zahrnuje pacienty, kteří mají všechny 3 rizikové faktory vzniku PML nebo kteří nebyli v minulosti léčení imunosupresiv, ale mají vysoký index protilátek proti viru JC a jsou léčeni tímto přípravkem déle než 2 roky. Riziko vzniku PML u pacientů léčených přípravkem Tysabri po dobu delší než 2 roky při hodnotě indexu  $\leq 0,9$  je nízké a značně se zvyšuje při hodnotách indexu vyšších než 1,5. Není známý, zda u pacientů převedených z DMT s imunosupresivním účinkem na léčbu přípravkem Tysabri existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tito pacienti častěji sledováni. Byly hlášeny případy asymptomatické PML na základě MR a pozitivního nálezu JCV DNA v mozkomíšním moku. Při podezření na PML nebo JCV GCN se musí další podávání přípravku přerušit, dokud nebude PML vyloučena. PML byla hlášena po ukončení léčby tímto přípravkem u pacientů, u nichž nebyly zjištěny nálezy, které by na PML v době ukončení léčby upozorňovaly. Pacienti a lékaři mají po ukončení léčby pokračovat ve stejném protokolu monitorování a nadále pozorně sledovat výskyt jakýchkoliv nových známek a příznaků, které mohou naznačovat PML, ještě přibližně po dobu dalších 6 měsíců. Jestliže se u pacienta vyvine PML, musí být podávání natalizumabu trvale ukončeno. V retrospektivní analýze u pacientů léčených natalizumabem mezi pacienti, kterým byla provedena PLEX, a pacienty, kterým provedena nebyla, pozorován žádný rozdíl ve 2 letech přežití od stanovení diagnózy PML. **PML a IRIS (imunorestituční zánětlivý syndrom):** IRIS se vyskytuje téměř u všech pacientů s PML léčených přípravkem Tysabri po jeho vysazení nebo eliminaci z oběhu. **Infekce včetně jiných OI:** Při podávání tohoto léčivého přípravku byly hlášeny jiné oportunní infekce, zvláště u pacientů s Crohnovou nemocí, u nichž došlo k narušení imunity nebo u nichž existovala významná komorbidity. Léčba tímto přípravkem zvyšuje riziko rozvoje encefalitidy a meningitidy způsobené viry herpes simplex a varicella zoster. V případě, že se u pacienta vyskytne herpetická encefalitida či meningitida, je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit a zahájit vhodnou léčbu. U pacientů léčených přípravkem Tysabri byla pozorována akutní retinální nekróza (ARN), která může vést ke ztrátě zraku. Jestliže je klinicky diagnostikována ARN, je u těchto pacientů nutné zvážít ukončení léčby tímto léčivým přípravkem. Při podezření na OI je třeba podávání přípravku Tysabri pozastavit do doby, dokud nebude možné natou infekci vyloučit. Jestliže se u pacienta vyvine OI, musí být podávání přípravku Tysabri trvale ukončeno. **Odborné poradenství:** Lékaři se musí obeznámit s Informacími pro lékaře a Pokyny k léčbě. Lékaři musí s pacientem prodiskutovat výhody a rizika léčby natalizumabem a předat mu Kartu pacienta. Lékař a pacient musí podepsat Formuláře o zahájení léčby, pokračování v léčbě a o ukončení léčby. Pacienti musí být poučeni, že v případě výskytu jakékoliv infekce, musí svého lékaře informovat, že jsou léčení přípravkem Tysabri. Zdravotnickí pracovníci, kteří podávají subkutánní injekci natalizumabu mimo klinické pracoviště (*outside a clinical setting*, OCS), např. doma, musí pro každého pacienta před každým podáním vyplnit kontrolní seznam pro podání přípravku mimo klinické pracoviště (OCS). **Hypersenzitivita:** S podáváním tohoto přípravku byly spojovány hypersenzitivní reakce včetně závažných systémových reakcí v případě intravenózního podávání. Pacienti, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, musí být trvale vyloučeni z léčby. **Souběžná léčba imunosupresiv:** Souběžné používání přípravku Tysabri s jinými imunosupresivními a antineoplastickými terapiemi je kontraindikováno. **Předchozí léčba imunosupresivními nebo imunomodulačními terapiemi:** Při převádění pacientů z jiné DMT na tento léčivý přípravek je nutné zohlednit počasí a mechanismus účinku této další terapie, aby se předešlo aditivnímu imunitnímu účinku a zároveň se minimalizovalo riziko reaktivace onemocnění. Před zahájením léčby přípravkem Tysabri se doporučuje vyšetřit úplný krevní obraz (včetně lymfocytů). Zahájení léčby přípravkem Tysabri po alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud u konkrétního pacienta přínosy zcela jasně nepřeváží nad riziky. **Imunogenita:** Zhoršení choroby nebo přehody spojené s infuzí mohou signalizovat vývoj protilátek proti

natalizumabu. Perzistentní protilátky souvisí s podstatným poklesem účinnosti natalizumabu a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí. **Jaterní příhody:** Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky poškození jater. V případě závažného poškození jater je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit. **Trombocytopenie:** Při podávání natalizumabu byla hlášena trombocytopenie včetně imunitní trombocytopenické purpury (ITP). Pacienti je nutné poučit, že pokud se u nich vyskytnou jakékoliv známky neobvyklého nebo děletrvajícího krvácení, petechie nebo spontánně vznikajících podlitin, musí to okamžitě nahlásit svému lékaři. V případě zjištění trombocytopenie je nutné zvážit ukončení léčby natalizumabem. **Ukončení léčby přípravkem Tysabri:** Natalizumab zůstává v krvi a má farmakodynamické účinky přibližně po dobu 12 týdnů od poslední dávky. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Natalizumab je kontraindikován v kombinaci s jinými DMT. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Jestliže žena v průběhu podávání tohoto léčivého přípravku otěhotní, je třeba zvážit ukončení léčby. Při hodnocení přínosu a rizik použití tohoto léčivého přípravku v průběhu těhotenství je třeba brát v úvahu klinický stav pacientky a možný návrat aktivity onemocnění po přerušení léčby tímto léčivým přípravkem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy trombocytopenie a anemie u kojenců narozených ženám, kterým byl v průběhu těhotenství podáván natalizumab. U těchto novorozenců se doporučuje sledovat počet trombocytů, hladinu hemoglobinu a hematokrit. Tento přípravek se má v těhotenství používat pouze v případě, je-li to zjevně nutné. Natalizumab se vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení má být během léčby natalizumabem přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Tysabri má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání natalizumabu se mohou objevit závratě. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnostní profil pozorovaný při subkutánním podání natalizumabu byl konzistentní se známým bezpečnostním profilem natalizumabu podávaného intravenózně. **Velmi časté:** infekce močových cest, nasofaryngitida, reakce související s infuzí, bolest hlavy, závrať, nauzea, artralgie, únava. **Časté:** herpetická infekce, hypersenzitivita, anemie, zvýšená hladina jaterních enzymů, přítomnost specifických protilátek proti léku, dyspnoe, zvracení, pyrexie, zimnice, reakce v místě infuze, reakce v místě injekce, svědění, vyrážka, kopřivka, zrudnutí. **Méně časté:** PML, anafylaktická reakce, imunoreaktivní zánětlivý syndrom, trombocytopenie, imunitní trombocytopenická purpura (ITP), eozinofilie, edém obličeje. **Vzácné:** oftalmický herpes, hemolytická anemie, jaterní červené krvinky, hyperbilirubinémie, angioedém. **Není známo:** herpetická meningoencefalitida, neuronopatie granulárních buněk způsobená JC virem, nekrotizující herpetická retinopatie, poškození jater. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s RS léčených natalizumabem hlášeny závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy encefalitidy a meningitidy a případy JCV GCN. PML byla hlášena u pediatrických pacientů léčených natalizumabem po uvedení přípravku na trh. **Předávkování:** Maximální množství natalizumabu, které je možné bezpečně podat, nebylo stanoveno. Pro případ předávkování natalizumabem není známé žádné antidotum. Léčba spočívá v ukončení podávání léčivého přípravku a podpoře léčbě dle potřeby. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačky v krabičce, aby byly chráněny před světlem. **Balení:** 2 předplněné 1ml injekční stříkačky v krabičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/06/346/002. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP). **Datum revize textu:** 09/2024.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku. Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pančácké 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, www.biogen.com.cz

## ZKRÁVENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU TYSABRI

**Název přípravku:** Tysabri 300 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg natalizumabu. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Tysabri je indikován v monoterapii jako onemocnění modifikující léčba u dospělých s vysocí aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RRRS) u následujících skupin pacientů: pacienti s vysocí aktivním onemocněním navzdory úplnému a adekvátnímu léčebnému cyklu s alespoň jednou onemocněním modifikující léčbou (DMT) (výjimky a informace o vymývacích obdobích (wash-out periodách) jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.1 SPC) nebo pacienti s rychle se vyvíjející těžkou RRRS, definovanou 2 nebo více relapsy v jednom roce a s 1 nebo více gadoliníem zkontrastními ložisky na magnetické rezonanci (MR) mozku nebo významným zvýšením počtu T2 ložisek ve srovnání s předchozím nedávno provedeným MR. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahajovat a nepřetržitě sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění na pracovištích se snadným přístupem k MR. Pacienti, kteří jsou léčeni tímto léčivým přípravkem, musí obdržet kartu pacienta a musí být informováni o rizicích tohoto léčivého přípravku. Po 2 letech léčby musí být pacienti znovu informováni o rizicích, především o zvýšeném riziku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a spolu se svými pečovateli musí být poučeni o časných příznacích PML. Přípravek Tysabri 300 mg se podává intravenózně infuzí jednou za 4 týdny. Po prvních 12 intravenózních dávkách přípravku Tysabri je pacienti třeba v průběhu infuze dále sledovat. Pokud se u pacientů neobjeví žádné infuzní reakce, lze dle klinického úsudku dobu sledování po podání dávky zkrátit nebo vynechat. U pacientů, u nichž je léčba natalizumabem znovu zahájena po  $\geq 6$  měsících, je nutno v průběhu podání infuze a 1 hodinu po dokončení infuze sledovat známky a příznaky hypersenzitivních reakcí po dobu prvních 12 intravenózních infuzí po opětovném zahájení léčby. Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. PML. Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí (OI) včetně pacientů s narušenou imunitou (včetně pacientů podstupujících viroimunosupresivní terapii nebo těch, u nichž došlo k narušení imunity předchozími terapiemi). Kombinace s jinými DMT. Známá aktivní maligní onemocnění s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem kůže. **Zvláštní upozornění:** PML: Použití tohoto léčivého přípravku bývá spojováno se zvýšeným rizikem PML, oportunní infekcí vyvolanou JC virem, která může být fatální nebo vést k těžké invaliditě. Odborný lékař musí spolu s pacientem individuálně posoudit výhody a rizika léčby přípravkem Tysabri. Pacienti musí být po celou dobu léčby sledováni v pravidelných intervalech a mají být spolu se svými pečovateli poučeni o časných známkách a příznacích PML. JC virus rovněž způsobuje neuronopatii granulárních buněk (GCN). Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML (tj. cerebelární syndrom). Se zvýšeným rizikem PML jsou spojeny následující rizikové faktory: přítomnost protilátek proti JC viru; trvání léčby, zvláště trvá-li déle než 2 roky; užívání viroimunosupresiv před podáváním přípravku Tysabri. U pacientů, kteří mají všechny tři rizikové faktory pro vznik PML, je riziko vzniku PML významně vyšší. U pacientů testovaných pozitivně na protilátky proti viru JC prodloužený interval dávkování přípravku Tysabri (průměrný interval dávkování je přibližně 6 týdnů) naznačuje spojení s nižším rizikem PML ve srovnání se schváleným dávkováním. Pokud je interval dávkování prodloužený, je nutná opatnost, protože účinnost prodlouženého intervalu dávkování nebyla stanovena a související poměr přínosu a rizik není v současnosti známý. **Testování protilátek proti viru JC:** Serologické testování protilátek proti viru JC se doporučuje před zahájením léčby nebo u pacientů léčených přípravkem Tysabri, u kterých je stav protilátek neznámý. Pacienti s negativním nálezem protilátek proti viru JC mohou být přesto vystaveni riziku vzniku PML. Doporučuje se opakované testování pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC každých 6 měsíců. U pacientů s nízkou hodnotou indexu, kteří v minulosti nebyli léčení viroimunosupresiv, se doporučuje opakované vyšetření každých 2 let léčby. Použití plazmaferézy/výměny plazmy (PLEX) nebo intravenózního imunoglobulinu (IVIg) může ovlivnit výsledek interpretace testu na protilátky proti viru JC v séru. Pacienti nemají být testováni na protilátky proti viru JC do 2 týdnů po PLEX, ani do 6 měsíců po podání IVIg. **Screening PML pomocí MR:** Před zahájením léčby tímto přípravkem musí být k dispozici jako reference současné MR (obvykle ne starší jak 3 měsíce) a toto vyšetření se musí opakovaně provádět alespoň jednou za rok. U pacientů se zvýšeným rizikem PML je třeba zvážit častější MR vyšetření za použití zkráceného protokolu (např. každých 3 až 6 měsíců). To zahrnuje pacienty, kteří mají všechny 3 rizikové faktory vzniku PML nebo kteří nebyli v minulosti léčení viroimunosupresiv, ale mají vysoký index protilátek proti viru JC a jsou léčeni tímto přípravkem déle než 2 roky. Riziko vzniku PML u pacientů léčených přípravkem Tysabri po dobu delší než 2 roky při hodnotě indexu  $\leq 0,9$  je nízké a značně se zvyšuje při hodnotách indexu vyšších než 1,5. Není známo, zda u pacientů převedených z DMT s viroimunosupresivním účinkem na léčbu přípravkem Tysabri existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tito pacienti častěji sledováni. Byly hlášeny případy asymptomatické PML na základě MR a pozitivního nálezu JCV DNA v mozkomíšním moku. Při podezření na PML nebo JCV GCN se musí další podávání přípravku přerušit, dokud nebude PML vyloučena. PML byla hlášena po ukončení léčby tímto přípravkem u pacientů, u

nichž nebyly zjištěny nálezy, které by na PML v době ukončení léčby upozorňovaly. Pacienti a lékaři mají po ukončení léčby pokračovat ve stejném protokolu monitorování a nadále pozorně sledovat výskyt jakýchkoliv nových známek a příznaků, které mohou naznačovat PML, ještě přibližně po dobu dalších 6 měsíců. Jestliže se u pacienta vyvine PML, musí být podávání natalizumabu trvale ukončeno. V retrospektivní analýze u pacientů léčených natalizumabem prováděné po jeho schválení nebyl mezi pacienty, kterým byla provedena PLEX, a pacienty, kterým provedena nebyla, pozorován žádný rozdíl ve 2letém přežití od stanovení diagnózy PML. PML a IRIS (imunorestituční zánětlivý syndrom); IRIS se vyskytuje téměř u všech pacientů s PML léčených přípravkem Tysabri po jeho vysazení nebo eliminaci z oběhu. **Infekce včetně jiných OI:** Při podávání tohoto léčivého přípravku byly hlášeny jiné oportunní infekce, zvláště u pacientů s Chronovou nemocí, u nichž došlo k narušení imunity nebo u nichž existovala významná komorbidita. Léčba tímto přípravkem zvyšuje riziko rozvoje encefalitidy a meningitidy způsobené virem herpes simplex a varicella zoster. V případě, že se u pacienta vyskytne herpetická encefalitida či meningitida, je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit a zahájit vhodnou léčbu. U pacientů léčených přípravkem Tysabri byla pozorována akutní retinální nekróza (ARN), která může vést ke ztrátě zraku. Jestliže je klinicky diagnostikována ARN, je u těchto pacientů nutné zvážit ukončení léčby tímto léčivým přípravkem. Při podezření na OI je třeba podávání přípravku Tysabri pozastavit, dokud nebude možné takovou infekci vyloučit. Jestliže se u pacienta vyvine OI, musí být podávání přípravku Tysabri trvale ukončeno. **Odborné poradenství:** Lékaři se musí seznámit s Informací pro lékaře a Pokyny k léčbě. Lékaři musí s pacientem prodiskutovat výhody a rizika léčby natalizumabem a předat mu Kartu pacienta. Lékař a pacient musí podepsat Formuláře o zahájení léčby, pokračování v léčbě a o ukončení léčby. V případě závažného poškození jater je třeba podávání přípravku Tysabri pozastavit, pokud není možné jinak informovat, že jsou léčeni přípravkem Tysabri. **Hypersenzitivita:** S podáváním tohoto přípravku byly spojovány hypersenzitivní reakce včetně závažných systémových reakcí. Pacienti je třeba sledovat během infuze a až 1 hodinu od ukončení infuze. Pacienti, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, musí být trvale vyloučeni z léčby. **Souběžná léčba immunosupresiv:** Souběžné používání přípravku Tysabri s jinými immunosupresivními a antineoplastickými terapiemi je kontraindikováno. **Předchozí léčba immunosupresivními nebo imunomodulačními terapiemi:** Při převádění pacientů z jiné DMT na tento léčivý přípravek je nutné zohlednit poločas a mechanismus účinku této další terapie, aby se předešlo aditivnímu imunitnímu účinku a zároveň se minimalizovalo riziko reaktiveace onemocnění. Před zahájením léčby přípravkem Tysabri se doporučuje vyšetřit úplný krevní obraz (včetně lymfocytů). Zahájení léčby přípravkem Tysabri po alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud u konkrétního pacienta přínosy zcela jasně nepřeváží nad riziky. **Imunogenita:** Zhoršení choroby nebo příhody spojené s infuzí mohou signalizovat vývoj protilátek proti natalizumabu. Perzistentní protilátky souvisí s podstatným poklesem účinnosti natalizumabu a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí. **Jaterní příhody:** Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky poškození jater. V případě závažného poškození jater je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit. **Trombocytopenie:** Při podávání natalizumabu byla hlášena trombocytopenie včetně imunitní trombocytopenické purpury (ITP). Pacienti je nutné pochlít, že pokud se u nich vyskytnou jakékoliv známky neobvyklého nebo děletrvajícího krvácení, petechie nebo spontánně vznikajících podlitin, musí to okamžitě nahlásit svému lékaři. V případě zjištění trombocytopenie je nutné zvážit ukončení léčby natalizumabem. **Ukončení léčby přípravkem Tysabri:** Natalizumab zůstává v krvi a má farmakodynamické účinky přibližně po dobu 12 týdnů od poslední dávky. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Natalizumab je kontraindikován v kombinaci s jinými DMT. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Jestliže žena v průběhu podávání tohoto léčivého přípravku otěhotní, je třeba zvážit ukončení léčby. Při hodnocení přínosů a rizik použití tohoto léčivého přípravku v průběhu těhotenství je třeba brát v úvahu klinický stav pacientky a možný návrat aktivity onemocnění po přerušení léčby tímto léčivým přípravkem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy trombocytopenie a anemie u kojenců narozených ženám, kterým byl v průběhu těhotenství podáván natalizumab. U těchto novorozenců se doporučuje sledovat počet trombocytů, hladinu hemoglobinu a hematokrit. Tento přípravek se má v těhotenství používat pouze v případě, je-li to zjevně nutné. Natalizumab se vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení má být během léčby natalizumabem přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Tysabri má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání tohoto léčivého přípravku se mohou objevit závratě. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** infekce močových cest, nasofaryngitida, reakce související s infuzí, bolest hlavy, závrat, nauzea, artralgie, únava. **Časté:** herpetická infekce, hypersenzitivita, anemie, zvýšená hladina jaterních enzymů, přítomnost specifických protilátek proti léku, dyspnoe, zvracení, pyrexie, zimnice, reakce v místě infuze, reakce v místě injekce, svědění, vyrážka, kopřivka, zrudnutí. **Méně časté:** PML, anafylaktická reakce, imunorestituční zánětlivý syndrom, trombocytopenie, imunitní trombocytopenická purpura (ITP), eozinofilie, edém obličeje. **Vzácné:** oftalmický herpes, hemolytická anemie, jaterně červené krvinky, hyperbilirubinémie, angioedém. **Není známo:** herpetická meningoencefalitida, neuronopatie granulárních buněk způsobená JC virem, nekrotizující herpetická retinopatie, poškození jater. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s RS léčených natalizumabem hlášeny závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy encefalitidy a meningitidy a případy JCV GCN. PML byla hlášena u pediatrických pacientů léčených natalizumabem po uvedení přípravku na trh. **Předávkování:** Maximální množství natalizumabu, které je možné bezpečně podat, nebylo stanoveno. Pro případ předávkování natalizumabem není známé žádné antidotum. Léčba spočívá v ukončení podávání léčivého přípravku a podpůrné léčbě dle potřeby. **Podmínky uchovávání:** **Neotevřená injekční lahvička:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Náředěný roztok:** Po náředění okamžitě použijte. Pokud se náředěný roztok nepoužije okamžitě, musí se uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C a infuze musí být podána do 24 hodin od náředění. **Balení:** 15 ml koncentráту v injekční lahvičce. 1 injekční lahvička v krabici. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/06/346/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP). **Datum revize textu:** 09/2024.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku. Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráči 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, www.biogen.com.cz

**Reference:** 1. Rozhodnutí SUKL Sp. zn.: SUKLS158315/2023 ze dne 11.3.2024, www.SUKL.cz. 2. SPC Tysabri, poslední revize textu 09/2024.

#### Použité zkratky:

RRRS – relaxující-remitentní roztroušená skleróza  
MRI – magnetická rezonance  
EDSS – Expanded Disability Status Scale



Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Na Pankráči 1683/127, 140 00 Praha 4  
tel.: 255 706 200, www.biogen.com.cz  
Biogen-239702, listopad 2024

