

INFORMACE PRO LÉKAŘE*
A
POKYNY K LÉČBĚ
PACIENTŮ S ROZTROUŠENOU
SKLERÓZOU
PŘÍPRAVKEM TYSABRI

Verze 11: 17. leden 2013

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

OBSAH

1 ÚVOD	3
2 OPORTUNNÍ INFEKCE VČETNĚ PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE (PML)	4
2.1 Definice.....	4
2.2 Infekce včetně oportunních spojené s TYSABRI.....	4
2.3 Léčba potenciálních oportunních infekcí.....	4
2.4 Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).....	5
2.5 PML u pacientů léčených přípravkem TYSABRI.....	6
2.6 Rizikové faktory PML.....	7
3 DIAGNÓZA PML	9
3.1 Všeobecné zásady.....	9
3.2 Klinické rozlišení mezi PML a relapsem RS.....	10
3.3 Rozlišení mezi PML a relapsem RS pomocí MRI.....	12
3.4 Laboratorní rozlišení mezi PML a relapsem RS.....	15
4 LÉČBA PML	18
4.1 Imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS).....	18
5 NEŽÁDOUCÍ REAKCE SPOJENÉ S INFUZEMI	19
5.1 Přecitlivělost.....	19
5.2 Léčba hypersenzitivních reakcí spojených s infuzí v klinické praxi.....	19
5.3 Jiné nežádoucí reakce spojené s infuzemi.....	20
5.4 Protilátky proti natalizumabu v klinické praxi.....	20
6 POUČENÍ	21
6.1 Informování pacientů o přínosech a rizicích.....	21
6.2 Karta pacienta.....	22
7 LITERATURA	23
8 PŘÍLOHY	25
Příloha 1. Souhrn údajů o přípravku (SPC).....	25
Příloha 2. Příbalová informace (PIL).....	25
Příloha 3. Karta pacienta.....	25
Příloha 4. Formuláře při zahájení a pokračování léčby.....	25

1 ÚVOD

Tyto pokyny byly vypracovány pro lékaře, kteří zahajují a sledují léčbu přípravkem TYSABRI v souladu s podmínkami registračního rozhodnutí léčiva, s cílem zajistit jeho bezpečné a účinné používání. Obsahují informace, které se mají používat společně se Souhrnem údajů o přípravku TYSABRI (SPC) (příloha 1) a je doplněna Formuláři při zahájení a pokračování léčby přípravkem TYSABRI (příloha 4).

Balíček pro lékaře také zahrnuje příbalovou informaci (PIL) a Kartu pacienta (přílohy 2 a 3).

Doporučujeme, aby se lékaři, kteří léčbu přípravkem TYSABRI zahajují a sledují, podělili o příslušné části tohoto dokumentu s radiology zahrnutými do diferencíální diagnostiky PML.

Tyto pokyny se v první řadě zaměřují na PML, která v současné době zůstává nejdůležitějším nežádoucím účinkem ovlivňujícím pacienty na TYSABRI, a poskytují lékařům praktické rady, které nejsou dostupné v SPC.

Další důležité otázky týkající se bezpečnosti spojené s podáváním TYSABRI a informace o pacientech vhodných k léčbě pomocí TYSABRI, jsou plně popsány v SPC. Lékaři by měli tyto pokyny používat společně s SPC.

2 OPORTUNNÍ INFEKCE VČETNĚ PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE (PML)

Lékaři předepisující toto léčivo by měli vzít na vědomí možnost, že se během léčby TYSABRI může objevit PML a jiné oportunní infekce (včetně reaktivace tuberkulózy) a měli by je zahrnout do diferenciální diagnózy infekcí, k nimž dochází u pacientů léčených TYSABRI. Případy PML byly hlášeny také u pacientů 1 až 5 měsíců po poslední dávce přípravku TYSABRI. Pacienti, jejich partneři a ošetřovatelé musí být informováni o příznacích, které mohou upozorňovat na počínající PML a sledovat jejich výskyt ještě přibližně 6 měsíců po ukončení léčby (viz kapitola 6.2 a příloha 3: Karta pacienta, příloha 4: Formuláře při zahájení a pokračování léčby).

Jestliže je podezření na oportunní infekci, dávkování TYSABRI se musí pozastavit, dokud nebude možné díky dalším vyšetřením takové infekce vyloučit.

2.1 Definice

Oportunní infekce je definována jako infekce způsobená organismem, který obvykle nezpůsobuje onemocnění nebo vyvolává pouze mírné či spontánně mizející onemocnění u lidí s normálně fungujícím imunitním systémem, ale způsobuje významnější onemocnění u lidí s narušenou imunitou. Jako příklad uvádíme PML, ezofageální kandidózu, systémové plísňové infekce, pneumonii vyvolanou *Pneumocystis carinii*, mykobakteriální infekce (včetně atypických mykobakterií, pulmonální a extrapulmonální tuberkulózy a reaktivace tuberkulózy), chronickou intestinální kryptosporidiózu, diseminované virové infekce (například diseminované herpetické nebo cytomegalovirové infekce), toxoplasmózu, kryptosporidiové infekce a Kaposiho sarkom.

2.2 Infekce včetně oportunních spojené s TYSABRI

V klinických studiích s RS byl hlášen případ průjmu vyvolaného prvoky rodu *Cryptosporidium*. V klinických studiích u pacientů s Crohnovou nemocí byly hlášeny další oportunní infekce, přičemž některé z nich byly smrtelné. V těchto studiích bylo běžné konkomitantní používání dalších přípravků včetně imunosupresiv. Od uvedení TYSABRI na trh jsou sporadicky hlášeny i jiné oportunní infekce.

2.2.1 Herpetické infekce

Při klinických studiích se herpetické infekce (virus Varicella-Zoster, virus Herpes simplex) vyskytly o něco častěji u pacientů léčených TYSABRI než u pacientů léčených placebem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné případy včetně fatálních u pacientů léčených přípravkem TYSABRI.

2.3 Léčba potenciálních oportunních infekcí

Všichni pacienti, kteří jsou léčeni TYSABRI a u nichž se projevují příznaky infekcí, by měli být kompletně vyšetřeni. Je třeba zvážit časné vyšetření u specializovaného lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou oportunních infekcí.

V případech závažných infekcí se musí vynaložit veškeré úsilí na určení původce.

Jestliže je diagnostikována závažná oportunní infekce, léčba TYSABRI musí být zastavena.

2.4 Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

2.4.1 Epidemiologie

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je subakutně se rozvíjející infekční onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které je způsobeno virem JC (JCV). Byla popsána v třicátých letech 20. století a název byl poprvé použit v roce 1958. Poprvé byla popsána jako vzácná komplikace lymfoproliferativních onemocnění u pacientů ve středním věku a starších pacientů (Astrom, 1958). Byly rovněž hlášeny případy vyvolané imunosupresivní léčbou pacientů s autoimunitními poruchami a příjemců parenchymových orgánových transplantátů.

Výskyt PML vzrostl v důsledku pandemie HIV. U pacientů s HIV byla udávána 5% prevalence. Snížení mortality je spojováno se zavedením vysoce aktivní antiretrovirální terapie (HAART), která však nevede ke snížení výskytu PML u HIV pacientů (Koralnik, 2004).

Analýza dvoustupňového testu vyšetření protilátek proti JCV (STRATIFY JCV) u více než 6 000 pacientů s RS prokázala výskyt protilátek proti JCV přibližně u 55 % pacientů. U pacientů s RS se prevalence přítomnosti protilátek proti JCV zvyšovala s věkem a byla nižší u žen než u mužů ve všech testovaných kohortách. Tyto nálezy jsou v souladu s výsledky uváděnými v literatuře pro zdravé dospělé osoby získané využitím podobné metodologie (Egli, 2009; Kean, 2009; Knowles, 2003). Obecně se nezdá, že by prevalence protilátek proti JCV byla ovlivněna předchozím užíváním imunosupresiv nebo předchozím či současným užíváním TYSABRI.

2.4.2 Etiologie

Onemocnění zasahuje subkortikální bílou hmotu (Safak a Khalili, 2003) a je způsobeno reaktivací viru JC, humánního polyomaviru (Berger et al, 1998). Spouštěče replikace JCV nejsou známy, ale mohou být následkem souběhu rizikových faktorů, kdy jedním z nich je narušený buněčný imunitní systém. Může to být následkem infekce HIV, systémové imunosuprese nebo používáním antineoplastických léčiv a dále vlivem některých zhoubných nádorů.

2.4.3 Patologie

Replikace JCV v mozku způsobuje lytickou infekci oligodendrocytů, což má za následek rozsáhlou destrukci myelinu. V subkortikální bílé hmotě vznikají mikroskopické léze, které se zvětšují a mohou splývat s charakteristickým obrazem při vyšetření MRI.

Příznaky odrážejí multifokální obraz demyelinizace. V pokročilých stádiích infekce s rozsáhlými lézemi je téměř vždy přítomno vizuální, motorické a kognitivní zhoršení s kortikální slepotou, výraznou slabostí jako je hemiparéza a behaviorálními poruchami. Další příznaky zahrnují sensorické defekty, závratě a záchvaty (Berger et al, 1998). Tyto příznaky stejně jako jejich rozvoj mohou pomoci odlišit nástup PML od typických příznaků relapsu RS, ale může existovat i určité překrytí.

2.4.4 Diagnóza

EFNS vydala směrnice pro diagnózu a léčbu neurologických komplikací infekce HIV včetně PML (Portegies, 2004). Diagnostická kritéria uvádíme dále.

Pomalu progredující fokální neurologické deficity s asymetrickými abnormalitami bílé hmoty na MRI naznačují přítomnost PML. Tyto léze jsou obvykle na T2 vážené MRI bez vychytávání Gd, hyperintenzní, bez mass efektu. Subkortikální U vlákna jsou postižena charakteristickým způsobem.

Detekce JCV DNA v mozkomíšním moku pomocí PCR silně podporuje diagnózu, protože má senzitivitu 72 až 100 % a specificitu 92 až 100 % (Cinque et al, 1997). Pokud je CSF-PCR negativní, doporučuje se opakovat CSF-PCR jednou nebo dvakrát. Použití vysoce citlivého PCR testu na zjištění přítomnosti JCV DNA je důležité (např. mez <50 kopií/ml), protože u mnoha případů potvrzené PML se prokázal nízký počet kopií. Mozková biopsie zůstává konečným potvrzujícím testem, ale pozitivní CSF-PCR nabízí přijatelný důkaz. MRI prokázala, že je užitečným nástrojem vyšetřování možné PML (Whiteman, 1993) na podporu klinické diagnózy. Předchozí základní MRI sken mozku by měl být k dispozici jako reference, která může pomoci při diferenciaci mezi PML a jinými neurologickými onemocněními, např. RS lézemi.

Byl vypracován podrobný diagnostický algoritmus, který pomáhá lékařům vyhodnotit nové nebo zhoršující se neurologické příznaky u pacientů s RS léčených TYSABRI. Podrobně je popsán v bodě 3 tohoto dokumentu.

2.4.5 Prognóza

Včasná diagnóza, zastavení podávání TYSABRI a využití plazmaferézy (PLEX) mohou zlepšit výsledek onemocnění PML u postižených pacientů. K 3. květnu 2012 zemřelo 52 z 242 (21 %) pacientů s PML; 79 % žijících pacientů má různou míru postižení, od závažného přes střední až po mírné. Předběžná analýza údajů od 190 pacientů s PML v peregistračním období, kteří byli k 3. květnu 2012 na živu, prokázala, že funkční postižení přeživších pacientů s PML se zhoršilo v době diagnózy PML a zhoršování pokračovalo po dobu 6 měsíců od stanovení diagnózy, pravděpodobně kvůli přítomnosti IRIS; avšak po 6 měsících od stanovení diagnózy došlo ke stabilizaci úrovně funkčního postižení na hladině odpovídající středně závažnému postižení.

2.5 PML u pacientů léčených přípravkem TYSABRI

Během dlouhodobých předregistračních studií byly hlášeny dva případy PML u pacientů s RS a hodnocení úplné bezpečnosti odhalilo jeden další případ v klinické studii pacientů s Crohnovou chorobou, což naznačuje riziko rozvoje tohoto onemocnění asi u 1/1 000 pacientů (95 % CI: 0,2-2,8) (Yousry et al, 2006). V peregistračním období je riziko PML dobře charakterizováno v prvních čtyřech letech léčby s nálezem různých hladin rizika PML u různých podskupin pacientů (viz níže).

2.6 Rizikové faktory PML

Následující rizikové faktory byly spojeny s rozvojem PML během podávání TYSABRI:

- **Přítomnost protilátek proti JCV.** Pacienti, kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti JCV, mají zvýšené riziko rozvoje PML v porovnání s pacienty negativními na přítomnost protilátek proti JCV. PML se však vyskytne jen u menšiny pacientů, kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti JCV, protože JCV infekce je jen jedním z několika kroků nutných pro rozvoj PML. Největší význam testování protilátek proti JCV spočívá v rozvrstvení rizika PML, kdy se pozitivní výsledek testu použije v kombinaci s dalšími dvěma zjištěnými a níže popsányými rizikovými faktory.
 - **Délka léčby.** U pacientů léčených po více než 2 roky se riziko PML zvyšuje s rostoucí dobou léčby. Počet pacientů exponovaných léčbě po dobu delší než 4 roky je v současnosti příliš nízký na to, aby bylo možné poskytnout rozumný odhad počtu nahlášených případů PML a odpovědět na otázku, zda se riziko PML zvyšuje i dále.
 - **Předchozí imunosupresivní terapie.** Pacienti, kteří mají před zahájením léčby TYSABRI v anamnéze terapii imunosupresivem, jsou vystaveni zvýšenému riziku rozvoje PML; zvýšené riziko PML spojené s předchozím užíváním imunosupresiva se zdá být dalším rizikovým faktorem k délce podávání TYSABRI po více než 24 měsících.

Pacienti, kteří mají všechny tři rizikové faktory pro PML (tj. dostávají TYSABRI více než 2 roky **a** dříve absolvovali imunosupresivní terapii **a** jsou pozitivní na protilátky proti JCV) mají významně vyšší riziko PML. U pacientů se všemi třemi rizikovými faktory se v terapii přípravkem TYSABRI může pokračovat jen po pečlivém hodnocení a jen tehdy, jestliže přínos převáží rizika.

Odhad různé úrovně rizika PML u různých podskupin pacientů je znázorněn na obrázku 1 níže.

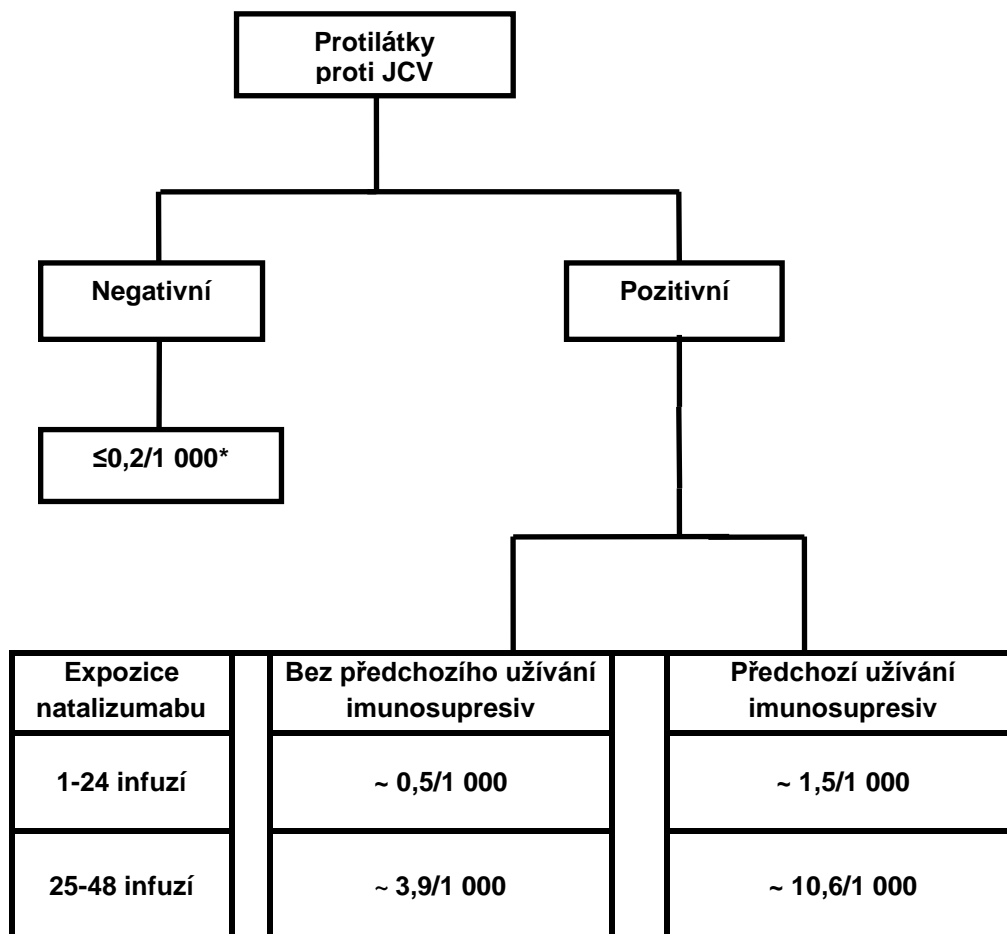
Obrázek 1: Odhadovaná incidence PML stratifikovaná podle rizikového faktoru

Diagram rizik aktualizován 1. září 2011.

*Výpočet předpokládá 1 očekávaný případ PML s negativitou na přítomnost JCV protilátek u pacientů, kteří absolvovali >18 měsíců terapie.

Údaje pro více než čtyřletou terapii jsou omezené.

Bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost rizikových faktorů PML je nutné zachovat zvýšené sledování z důvodu rizika PML u všech pacientů léčených TYSABRI.

2.6.1 Vyšetřování protilátek proti JCV

Vyšetření protilátek proti JCV v séru před zahájením podávání TYSABRI nebo u pacientů, kteří jsou již TYSABRI léčeni, ale kteří nebyli dříve testováni, poskytuje dodatečné informace o úrovni rizika PML. Jestliže je pacient jednou pozitivní na přítomnost protilátek proti JCV, považuje se to za zvýšené riziko rozvoje PML a protilátky se později již nemusí znovu vyšetřovat. U pacientů negativních na přítomnost protilátek proti JCV by každých 6 měsíců mělo být zváženo retestování. Frekvence testování v intervalu 6 měsíců by ve srovnání s intervalem 12 měsíců umožnila dřívější identifikaci pacientů, u nichž dochází ke změně sérologického stavu z negativního na pozitivní (na základě údajů ze studie AFFIRM

[C-1801]). To by poskytlo více informací pro zvážení přínosů a rizik při zahájení nebo pokračování léčby TYSABRI.

Vyšetření by se mělo provádět pouze pomocí vhodného a ověřeného testu – STRATIFY JCV. Vyšetření protilátek na JCV by nemělo být využíváno k diagnóze PML. Vyšetření protilátek na JCV by se nemělo provádět během výměny plasmy nebo alespoň dva týdny po ní kvůli odstranění protilátek ze séra.

3 DIAGNÓZA PML

Včetně klinického a MRI rozlišení mezi PML a RS příznaky/lézemi.

3.1 Všeobecné zásady

Při poskytování péče pacientům s RS léčených TYSABRI by se měly zvažovat následující body:

- Všichni pacienti léčení přípravkem TYSABRI by měli být pravidelně klinicky sledováni, aby byla možná časná detekce změn neurologického stavu. Pokud se u pacientů léčených přípravkem TYSABRI objeví nějaké nové neurologické příznaky, vždy je třeba jako diagnózu zvážit PML.
- Pacienti, jejich partneři a ošetřovatelé musí být informováni o příznacích, které mohou naznačovat časnou PML ([viz bod 6.2 a příloha 3 Karta pacienta, příloha 4 Formuláře při zahájení a pokračování léčby](#)) a být poučeni o potřebě sledovat tyto příznaky během léčby TYSABRI a též přibližně 6 měsíců po podání poslední dávky TYSABRI (PML byla rovněž hlášena do 6 měsíců po podání poslední dávky TYSABRI u pacientů, jejichž nálezy v době přerušeni nenaznačovaly PML).
- Doporučuje se udělat referenční kranální sken MRI před léčbou, obvykle během 3 měsíců před zahájením podávání TYSABRI, a opakovat ho jednou za rok pro aktualizaci této reference. Může to pomoci při diferenciaci lézí PML od plaků RS u pacientů, u nichž se objeví nové neurologické příznaky během terapie. Také se doporučuje, aby ošetřující lékař při žádosti o kontrolní MRI vyšetření informoval radiologa o tom, že pro potřeby diferenciální diagnózy je třeba vzít v potaz i PML nebo jiné oportunní infekce.
- **Ve všech případech, kde je indikováno další vyšetření změn neurologického stavu nebo změn MRI mozku, se podávání TYSABRI musí přerušit a nesmí se obnovit, dokud nebude přesvědčivě vyloučena jiná patologie než RS. Při vysazení terapie TYSABRI na krátkou dobu (dny nebo týdny), se neočekává, že by byla narušena její účinnost, a to vzhledem k farmakodynamice léčiva.**
- Rozhodnutí pozastavit podávání TYSABRI v jakémkoliv stádiu může být založeno na výchozím klinickém obrazu, rozvoji příznaků nebo známek a/nebo odezvě na léčbu kortikosteroidy.
- **Podávání TYSABRI musí být natrvalo zastaveno, jestliže je PML potvrzena.**
- **Podávání TYSABRI je možné znovu zahájit teprve tehdy, až bude vyloučena diagnóza PML (v případě potřeby opakováním klinických, MRI a laboratorních vyšetření, pokud přetrvává podezření na PML).**

3.2 Klinické rozlišení mezi PML a relapsem RS

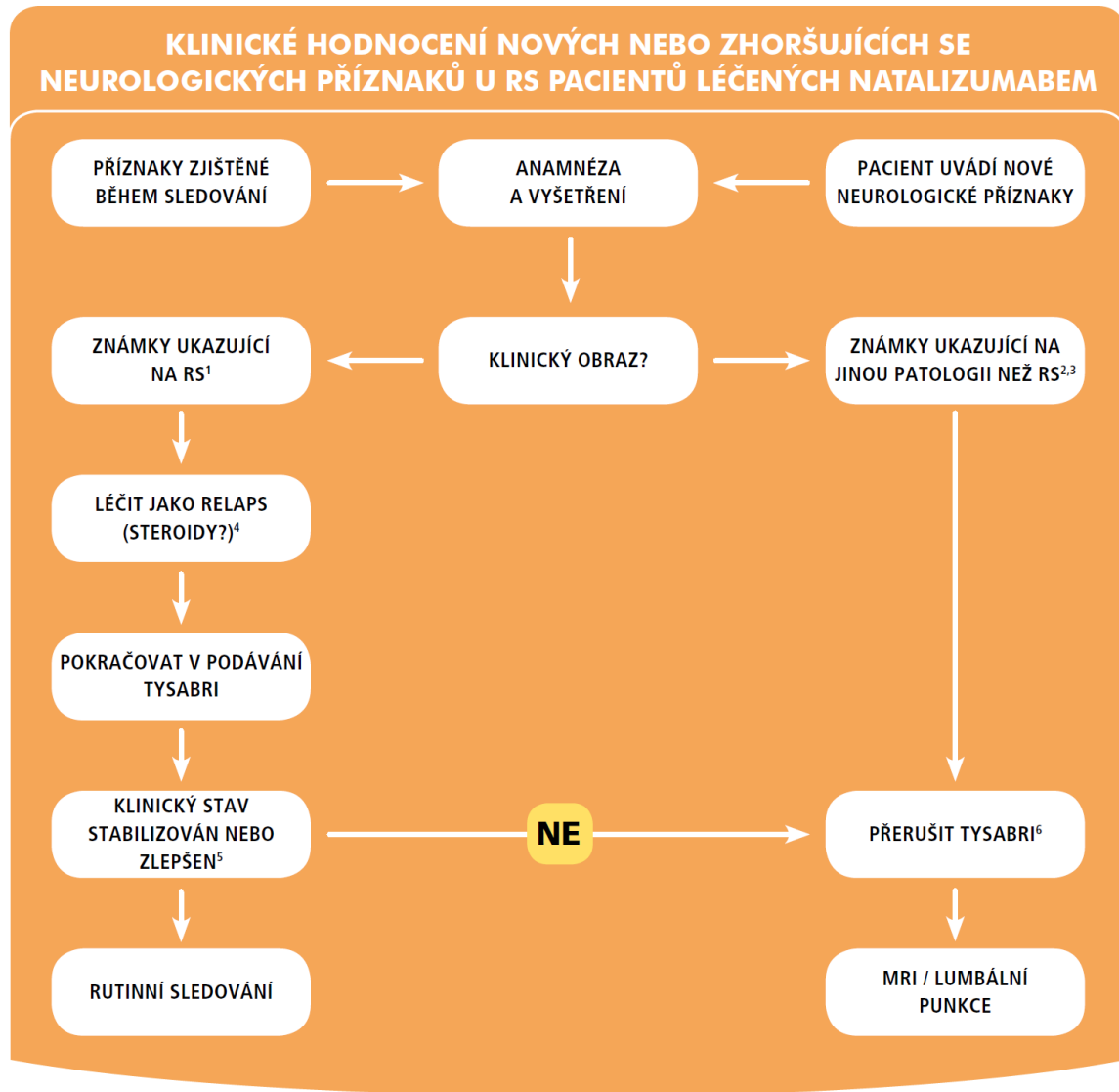
Následující návod a algoritmus (obrázek 2) popisuje navrhovaný přístup ke klinickému hodnocení nových nebo zhoršujících se neurologických příznaků u pacientů s RS léčených TYSABRI.

Nové nebo znova se vyskytnuvší příznaky by měly vyvolat pečlivé hodnocení s cílem posoudit základní patologii, např. RS nebo PML. Tabulka 1 zdůrazňuje klinické nálezy, které pomáhají odlišit RS od PML. Je třeba poznamenat, že tabulka nezahrnuje vše a mezi příznaky těchto dvou onemocnění může docházet ve velké míře k překrytí. Lékaři by měli vzít v úvahu, že klinický obraz PML nebo jiných oportunních infekcí lze obtížně odlišit od RS, zejména na počátku jeho rozvoje. Je důležité zaznamenat průběh a charakter dřívějších a současných příznaků, což usnadní péči o pacienty léčené přípravkem TYSABRI.

Tabulka 1. Klinický obraz RS a PML

	NÁLEZY UKAZUJÍCÍ NA:	
	RS ¹	PML ²
Nástup	Akutní	Subakutní
Rozvoj	<ul style="list-style-type: none"> • Během hodin až dnů • Normálně se stabilizuje • Vyřeší se spontánně i bez terapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Během týdnů • Progresivní
Klinické nálezy	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopie • Parestézie • Paraparéza • Optická neuritida • Myelopatie 	<ul style="list-style-type: none"> • Afázie • Behaviorální a neuropsychologická alterace • Retrochiazmatické výpadky vizu • Hemiparéza • Epileptické záchvaty

Jestliže z klinického obrazu nelze vyloučit přítomnost PML, měla by se co nejdříve provést další vyšetření zahrnující hodnocení MRI (obrázek 3, tabulka 2) a/nebo lumbální punkci a vyšetření mozkomíšního moku (CSF) (obrázek 4). Konečná diagnóza PML by se měla provádět pouze na základě klinického obrazu, nálezu na MRI a přítomnosti DNA JC viru v centrálním nervovém systému (CNS).

Obrázek 2. Klinické hodnocení¹ Viz tabulka 1² Viz tabulka 1³ Kliničtí lékaři by měli brát v úvahu kromě PML i jinou non-RS patologii, zejména oportunní infekce.⁴ Relapsy by se měly léčit podle obvyklé klinické praxe. O krátkodobé léčbě steroidy lze uvažovat v případech, kdy je z klinických důvodů PML nepravděpodobná. Nedostatečná odezva na steroidy by měla být důvodem k dalšímu vyšetření.⁵ Klinické nálezy by se měly porovnat s těmi, které byly zaznamenány v klinickém obrazu této epizody.⁶ Jestliže je v klinickém obrazu nebo během dalšího sledování klinického stavu podezření na jinou patologii než RS, měly by se **VŠECHNY další infuze** odložit, dokud nebude definitivně vyloučena PML nebo jiné oportunní infekce.

3.3 Rozlišení mezi PML a relapsem RS pomocí MRI

Standardní protokol MRI nejlépe bez a s kontrastní látkou pro sledování pacientů léčených TYSABRI je navržen tak, aby poskytoval nejlepší možné snímky jako pomůcku pro klinické rozhodování (Yousry et al, 2006). Takový protokol se široce používá a jsou k dispozici i publikace ukazující morfologické změny v sekvencích MRI u pacientů léčených přípravkem TYSABRI, u nichž došlo k PML (Yousry, et al. 2012). Difúzně vážené sekvence mohou být také užitečné při rozlišování změn v MRI od předchozího skenu (Mader et al, 2003). Pro každý skener je třeba zvolit parametry sekvence MRI s ohledem na dobré zobrazení anatomie CNS a vizualizaci lézí RS. Konzistentní používání standardního protokolu MRI pomůže rozpoznat časné změny na MRI (tabulka 2).

Navrhované indikace pro MRI mozku:

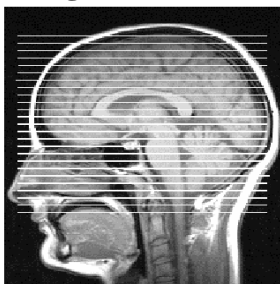
- a) Před zahájením podávání TYSABRI se doporučuje pořídit současné MRI jako referenci (obvykle max. 3 měsíce staré) a MRI vyšetření rutinně jednou ročně opakovat pro aktualizaci této reference. Může to pomoci při diferenciaci PML od RS u pacientů, u nichž se objeví nebo zhorší neurologické příznaky během terapie.
- b) Neočekávané klinické zhoršení/podezřelý klinický průběh (obrázek 2).

Protokol MRI pro RS může trvat > 30 minut, proto se doporučuje pohodlná poloha. Pro dobré porovnání snímku s dalšími skeny je zásadně důležité zaujetí stejné polohy dle stejných anatomických značek. Kopie každého zobrazení by se měla zachovat (elektronicky archivovat) pro následné hodnocení, pokud bude klinicky indikováno.

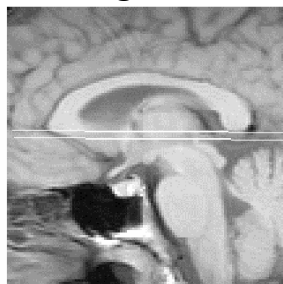
Standardní protokol kraniální MRI pro všechny snímky:

- Síla pole skeneru $\geq 1,0$ T tloušťka řezu ≤ 5 mm a žádná mezera
- Pokrytí celého mozku
- Orientace skenu na subkallosní linii (lokalizátor ve třech rovinách)

Sagitální



Sagitální zvětšený



Doporučené sekvence

- Sagitální FLAIR
- Axiální TSE PD/T2
- Axiální FLAIR
- Axiální difúzně vážená
- Axiální SE T1 před a po kontrastní látce
 1. Gd injekce 0,1 mmol/kg během 30 sekund
 2. > 5 minutové zpoždění po injekci kontrastní látky

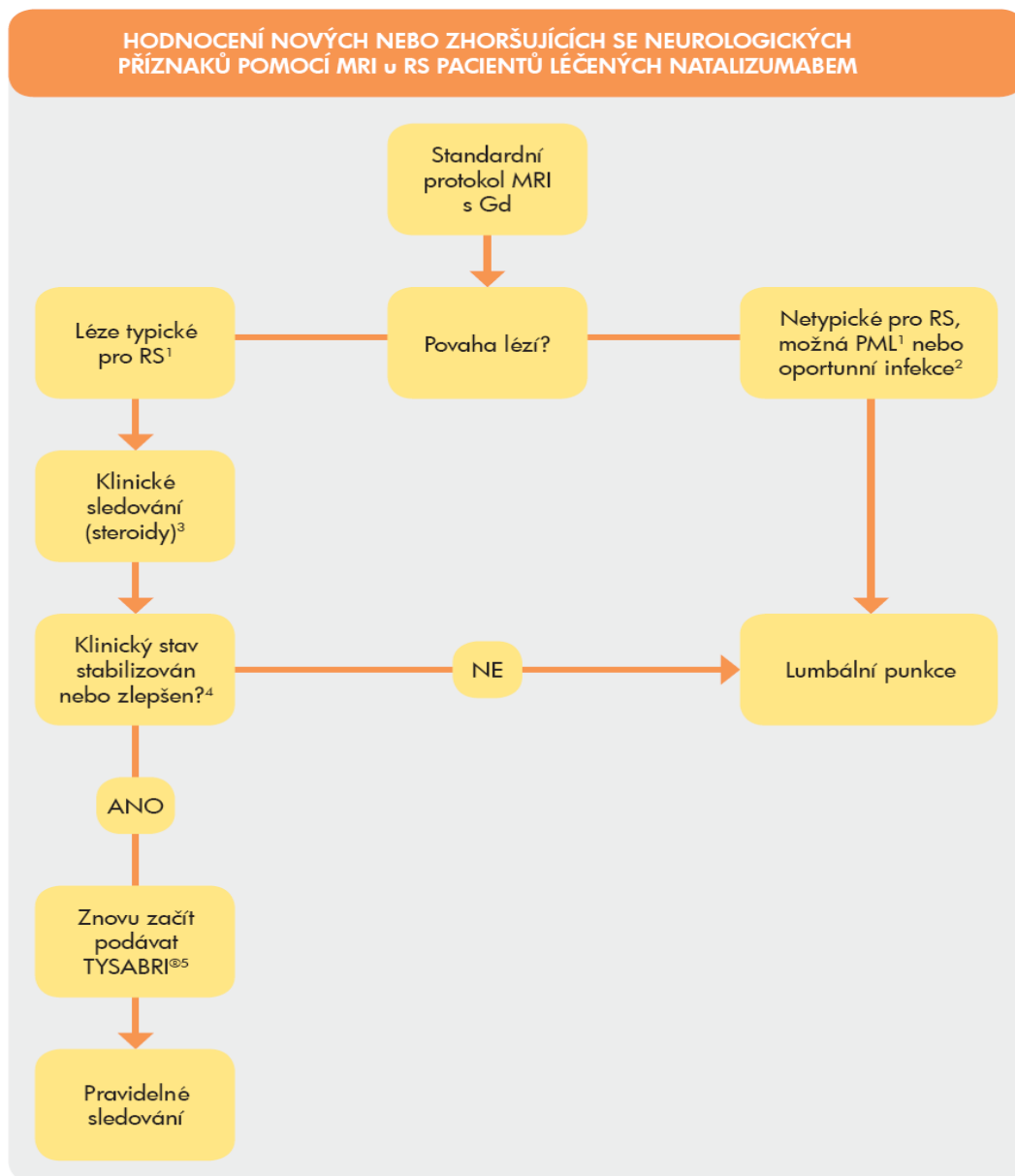
Doporučení pro sekvence MRI při RS:

- T2: TR 2800–3800 ms
Krátká: TE 14–45 ms, dlouhá TE 80–120 ms
- T1: TR 500–650 ms
TE 10–20 ms
- FLAIR: TR 7000–9000 ms
TE 100–160 ms, TI 2,500 ms

Další odborné informace o PML a její diferenciaci od RS pomocí MRI lze nalézt na webových stránkách www.biogenidec.cz v sekci Produkty – kapitola Vzdělávání pod názvem „PML na MRI“.

Obrázek 3. Hodnocení MRI (viz kapitola 3.1) Podávání TYSABRI se musí přerušit a nesmí se obnovit, dokud nebude přesvědčivě vyloučena jiná patologie než RS.

Při podezření na PML na základě klinického obrazu a není-li MRI rychle dostupná, je třeba co nejdříve provést laboratorní vyšetření, např. lumbální punkci, pro vyloučení PML.



¹ Viz tabulka 2. Porovnání s prvotním snímkem může napomoci při interpretaci MRI nálezu.

² Kliničtí lékaři by měli brát v úvahu kromě PML i jinou non-RS patologii, zejména oportunní infekce.

³ Relapsy by se měly léčit podle obvyklé klinické praxe. O krátkodobé léčbě steroidy lze uvažovat v případech, kdy je z klinických důvodů PML nepravděpodobná. Nedostatečná odezva na steroidy by měla být důvodem k dalšímu vyšetření.

⁴ Klinické nálezy by se měly porovnat s těmi, které byly zaznamenány v klinickém obrazu této epizody.

⁵ Podávání TYSABRI je možné obnovit teprve tehdy, až bude definitivně vyloučena **PML nebo jiné oportunní infekce** na základě klinických nálezů a/nebo dalších vyšetření.

Literatura: Kappos et al, 2011

Tabulka 2. Parametry vizualizované na MRI**Tyto parametry je nutné zvážit při diferenciální diagnóze RS a PML.**

(Je třeba uvést, že žádný z parametrů MRI není charakteristický pro onemocnění RS nebo PML)

Parametr	Roztroušená skleróza	Progresivní multifokální leukoencefalopatie
Orientace a lokalizace nových lézí	Fokální, obecně umístěné periventrikulárně. Léze se nacházejí ve všech oblastech mozku, zejména v corpus callosum a míše.	Difúzní a obecně velké >3 cm léze distribuované unifokálně, multifokálně nebo difúzně. Spíše subkortikální než periventrikulární lokalizace. Postihuje U vlákna a rozšiřuje se do gyru. Lokalizace v kortikální šedé hmotě v 50 % případů. Zadní jáma je postižena méně často, mícha vzácně.
Ohraničení	Ostré okraje, většinou kruhové nebo ve tvaru plamene (zvláště periventrikulární léze), splývání s dalšími lézemi, mohou být postižena i U-vlákna.	Nepravidelný tvar. Špatně definované ohraničené vůči bílé hmotě, ostré okraje vůči kortikální šedé hmotě.
Způsob rozšíření	Zpočátku fokální léze se zvětšují v průběhu dnů nebo týdnů a později se velikost zmenšuje v průběhu měsíců.	Objem lézí se stále zvětšuje a léze se často rychle rozšiřují do sousedících (multifokální) a nesousedících (difúzně rozšířené) oblastí.
Mass efekt	Velké akutní léze mohou mít mass efekt.	Bez mass efektu i u větších lézí.
T2-vážené obrazy	Homogenní hyperintenzita.	Difúzně hyperintenzní, nepravidelná intenzita signálu v lézích, mohou mít bodový mikrocystický vzhled. V sousedství lézí je možno nalézt malé bodové T2 léze.
T1-vážené obrazy	Akutní léze: hypointenzní (kvůli edému) nebo izointenzní. Zvyšující se intenzita signálu v čase u 80 procent, klesající intenzita signálu (axonální ztráta) u přibližně 20 procent.	Mírně hypointenzní při nástupu, přičemž intenzita signálu klesá v čase v postižené oblasti; žádné reverze intenzity signálu na izointenzní.
Sekvence FLAIR	Hyperintenzní, ostře ohraničené.	FLAIR je upřednostňovanou sekvencí pro diagnózu PML vzhledem k subkortikální lokalizaci.
Kontrastní vychytávání	Akutní léze: homogenní nodulární nebo prstencové vychytávání s ostrými okraji s případným vymizením kontrastního vychytávání během 1-2 měsíců. Chronické léze: žádné vychytávání.	Určité vychytávání bylo do dnešní doby pozorováno u méně než poloviny případů; ostrůvkovitý nebo bodový vzhled v době prezentace. V první řadě je možno vidět vychytávání na okrajích.
Difúzně vážené obrazy	Akutní léze hyperintenzní. Chronické léze izointenzní. Odpovídá tvaru lézí u sekvencí FLAIR a T2W.	Akutní PML léze jsou hyperintenzní, ale nespecifické pro PML. Užitečné pro detekci nových PML lézí v oblastech, kde může dojít ke splývání s chronickou Waldenströmovou makroglobulinémií. ADC mapy nejsou užitečné.
Atrofie	Fokální atrofie je možná kvůli fokální degeneraci bílé hmoty, bez progresu.	Bez fokální atrofie, ale atrofie přítomna v pozdních stádiích progresu PML.

Literatura: Kappos et al, 2011; Yousry et al, 2012

3.4 Laboratorní rozlišení mezi PML a relapsem RS

Tento algoritmus navrhuje, jak laboratorní vyšetření může být integrováno s klinickým hodnocením a MRI u pacientů léčených TYSABRI (obrázek 3).

Zjištění JCV DNA pomocí PCR v mozkomíšním moku u symptomatických pacientů potvrzuje diagnózu PML. Negativní výsledek PCR na přítomnost JCV by však neměl vyloučit možnou diagnózu PML. V závislosti na klinickém obrazu a dostupnosti MRI může být analýza mozkomíšního moku provedena dříve. Pokud JCV DNA není detekována a/nebo zůstává-li klinické podezření na PML vysoké, měla by se lumbální punkce provést opakovaně. Není-li při opakovaném testování v CSF detekována JCV DNA, zejména při provedení pomocí testu, jehož limit kvantifikace (LOQ) má nižší citlivost než doporučených 50 kopií/ml (viz níže), a zůstává-li podezření na základě klinického vyšetření a MRI vysoké, mělo by se zvážit provedení biopsie mozku.

Mozkomíšní mok (CSF) získaný lumbální punkcí (LP):

Dodržujte místní standardní postup pro LP. Odeberte požadované množství pro běžnou analýzu CSF (např. glukóza, proteiny a buňky). Předejte vzorek k analýze do místní laboratoře v souladu s místními postupy. Dalších 5 ml CSF by mělo být odebráno na PCR analýzu k detekci JCV DNA tak, aby k analýze bylo k dispozici nejméně 2 ml CSF.

Navrhovaný postup přípravy mozkomíšního moku na PCR analýzu:

- Pipetou na jedno použití převed'te nejméně 0,5 ml CSF do 4 kryolahviček (např. nádoby s plastickým šroubovacím uzávěrem Nunc) pro PCR analýzu JCV.
- Na každou lahvičku zapište identifikaci osoby, typ vzorku (např. CSF) a datum odběru vzorku.
- Vzorky CSF, odesílané na analýzu DNA by měly být pokud možno bez krve a nejlépe by měly pocházet z poslední odebrané zkumavky. První zkumavka s odběrem by se neměla používat pro DNA analýzu, ledaže je to jediný dostupný vzorek.
- Pokud bude vzorek kontaminován krví, uveďte to na lahvičce a na formuláři připojeném ke vzorku, který se odesílá do laboratoře na analýzu.
- Buď uložte do chladničky 4°C nebo zmrazte na -70°C (nebo na -20°C, pokud -70°C není k dispozici) *.
- Odešlete dvě lahvičky do laboratoře a zbylé lahvičky uchovávejte jako zálohu.
- Všechny zbylé vzorky by se měly uchovávat ve zmrazeném stavu pro případ, že budou požadovány dodatečné vzorky nebo další testování.

Pokud se vzorky mají zmrazit, je třeba tak učinit co nejdříve po odběru. Pokud okamžité zmrazení není možné, vzorky by se měly uchovávat při teplotě 4°C až do doby zmrazení či vyzvednutí kurýrem k odvozu do laboratoře na vyšetření.

* Stabilita vzorku: při pokojové teplotě 48 hodin; v chladničce 7 dní; zmražený 30 dní

Analýza CSF na JCV DNA

Vzorky CSF je třeba analyzovat co nejrychleji, aby se usnadnila diagnóza PML.

Analýzy musí být založeny na metodologii kvantitativní PCR v reálném čase, aby došlo k maximalizaci citlivosti a specifičnosti detekce. Doporučuje se použít analýzu se spodní hranicí kvantifikace (LLoQ) 50 kopií/ml.

PCR vyšetření CSF na přítomnost JCV DNA je možné realizovat v následujících laboratořích:

Department of Virology, Medical University Vienna

Kinderspitalgasse 15

A-1095 Vienna

Tel +43 1 40 160- 65500

Fax +43 1 40 160-965599

E: probenannahme-virologie@meduniwien.ac.at

<http://www.virologie.meduniwien.ac.at>

Pokud podezření na PML na základě klinického stavu nebo MRI vyšetření přetrvává i přes negativní výsledek místní nebo referenční laboratoře na JCV pomocí PCR, a zejména pokud je výsledek založen na analýze, jejíž LLoQ je méně citlivý než doporučených 50 kopií/ml, doporučuje se provést další test na JCV DNA (s tímž nebo čerstvým vzorkem CSF). Doporučuje se vzorky testovat v laboratoři, která je schopna při vyšetření kvantifikovat 50 kopií JCV/ml.

Biogen Idec nemůže certifikovat žádnou laboratoř. V současné době, ke dni sestavení těchto materiálů, však Biogen Idec zná centrální laboratoř (Focus Diagnostics, Cypress, Kalifornie), která jako doplněk k provedenému počátečnímu testování může nabídnout referenční testování téhož nezpracovaného nebo čerstvého vzorku CSF od pacienta. Test JCV DNA prováděný Focus Diagnostics má LLoQ 50 kopií/ml, jak bylo stanoveno během validace testu. Test má spodní hranici limitu detekce (LLoD) pod 50 kopiemi/ml. Tato úroveň detekce je diagnosticky relevantní, protože PML byla prokázána u pacientů s nízkým počtem kopií v CSF. Jsou-li výsledky z Focus Diagnostics negativní a výsledky MRI vyšetření a klinické symptomy stále ukazují na výskyt PML u pacienta, vzorky by měly být neprodleně zaslány pro potvrzení JCV v CSF do laboratoře Dr. Majora v National Institute of Health, protože toto zařízení má k dispozici zatím nejcitlivější test na vyšetření JCV.

Eugene O. Major, Ph.D.

National Institutes of Health, Laboratory of Molecular Medicine and Neuroscience

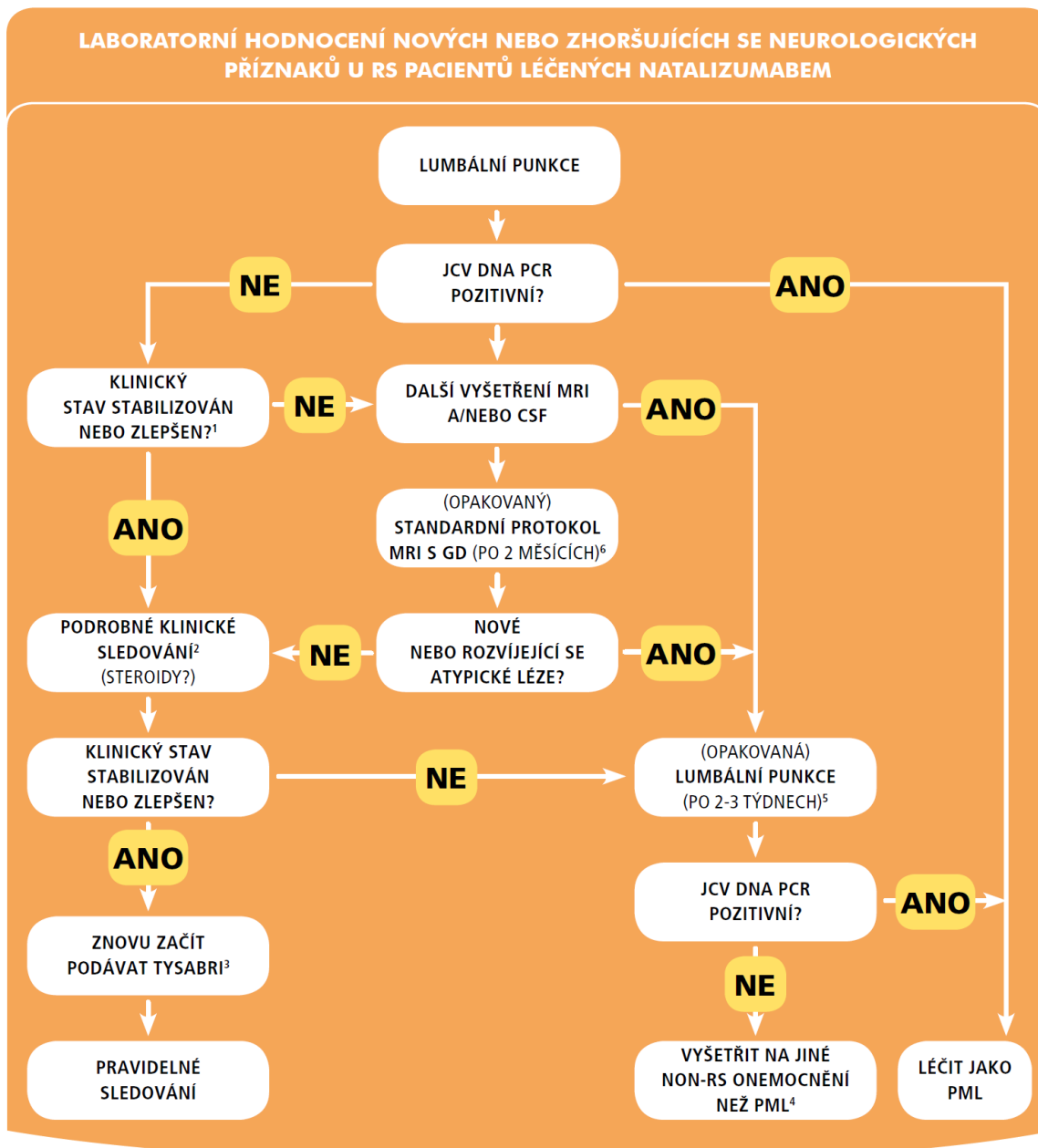
10 Center Drive, Building 10, Room 3B14

Bethesda, MD 20892-1296

Informace o způsobu přepravy vzorků do centrálního zařízení Vám poskytne medicínské oddělení společnosti Biogen Idec (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel: +420 255 706 203, mobil: +420 603 458 891, e-mail:

iva.fenclova@biogenidec.com.

Obrázek 4. Laboratorní diferenciace (viz kapitola 3.1) Podávání TYSABRI se musí přerušit a nesmí se obnovit, dokud nebude přesvědčivě vyloučena jiná patologie než RS.



¹ Klinické nálezy by se měly porovnat s těmi, které byly zaznamenány v klinickém obrazu této epizody.

² Podrobné klinické sledování by se mělo opakovat nejméně po 2 týdnech. Relapsy by se měly léčit podle obvyklé klinické praxe. O krátkodobé léčbě steroidy lze uvažovat v případech, kdy je z klinických důvodů PML nepravděpodobná. Nedostatečná odezva na steroidy by měla být důvodem k dalšímu vyšetření.

³ Podávání TYSABRI by se mělo obnovit pouze tehdy, až bude definitivně vyloučena PML nebo jiné oportunní infekce na základě klinických nálezů a/nebo dalších vyšetření.

⁴ Kliničtí lékaři by měli zvážit i jinou non-RS patologii než PML, zejména oportunní infekce nebo zvážit provedení biopsie mozku pro potvrzení/vyloučení přítomnosti JCV.

⁵ Pokud přetrvávají agresivní klinické příznaky, opakované testování urychlete.

⁶ Nebo v případě potřeby dříve.

Literatura: Kappos et al, 2011

Použití antivirových léčiv, jako jsou cidofovir a cytarabin, se ukázalo v léčbě PML neúčinné, pokud jde o zlepšení výsledku u pacientů s PML (Hall, 1998; Aksamit, 2001; Marra, 2002; Gasnault, 2001).

Zdá se, že nejefektivnější léčbou je rekonstituce imunity (obnovení normálních imunitních funkcí), a to na základě důkazů z dvou oblastí výzkumu. První je oblast HIV, kde pokud dojde ke vzniku PML u neléčeného pacienta, může zavedení HAART zvrátit průběh nemoci a zlepšit výsledek. Zadruhé u transplantovaných pacientů, kteří trpí PML, lze zlepšit výsledek, jestliže je možné snížit imunosupresi.

Dostupné údaje naznačují, že včasné rozpoznání a léčba PML může výsledek zlepšit (Antinori et al, 2003; Berenguer et al, 2003; Clifford et al, 1999; Crowder et al, 2005; Geschwind et al, 2001; Shitrit et al, 2005). Je možné, že včasné rozpoznání PML a vysazení TYSABRI může vést k obnovení imunity, které přispělo k přežití pacienta s RS, jak uvádí Langer-Gould a kolegové (2005). Účinek výměny plasmy na clearance a farmakodynamiku TYSABRI byl proto hodnocen ve studii s 12 pacienty s RS. Odhadované celkové množství odstraněné látky po 3 výměnách plasmy (v rozmezí 5-8 dní) se pohybovalo přibližně kolem 70-80 % (Khatri et al, 2009). To můžeme porovnat s přibližně 40 % pozorovanými v dřívějších studiích, ve kterých se měření provádělo po podobně dlouhé období po vysazení léku. Tyto údaje rovněž naznačují, že k důslednějšímu snížení koncentrací natalizumabu pod subterapeutické hladiny by bylo zapotřebí provést další výměny plasmy (celkem až 5 během 10 dní). Může to být užitečné pro rychlejší obnovení imunokompetence v mozku, což by mohlo napomoci při stabilizaci PML. Klinický přínos výměny plasmy nebo imunoabsorpce k odstranění TYSABRI a urychlení imunitní obnovy není znám. Než bude možno učinit jakékoli rozhodné závěry o klinickém přínosu tohoto zákroku, je třeba provést analýzu dalších případů společně s hodnocením dlouhodobého klinického stavu pacientů po výměně plasmy nebo imunoabsorpci. Lékaři si kromě toho musí být vědomi jednoho důsledku imunitní obnovy prováděné s cílem vyléčit PML: než se projeví zlepšení, může se objevit tzv. imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS, viz níže) s doprovodným klinickým zhoršením. Tento klinický stav byl pozorován až dosud u většiny případů PML vzniklých po uvedení přípravku na trh.

4.1 Imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS)

Klinické neurologické zhoršení u pacientů s PML může být způsobeno destrukcí tkáně CNS zprostředkovanou JCV nebo při obnově imunitní funkce intracerebrální imunitní zánětlivou reakcí známou jako imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS). Podezření na IRIS vzniká především tehdy, jestliže pacienti s PML vykazují příznaky klinického zhoršení, doprovázené obvykle, avšak ne vždy, vychytáváním gadolinia PML lézemi, což se může a nemusí projevit na výsledku MRI. Klinické zhoršení je důsledkem lokální zánětlivé reakce včetně otoku a projevuje se jako zhoršení neurologických symptomů včetně hemiparézy, ataxie, poruch řeči a zraku, kognitivních změn/změn chování a záchvatů (v závislosti na lokalizaci IRIS). Tento stav může mít těžké následky včetně komatu a úmrtí. Přestože by se dalo očekávat, že množství viru JC v CSF se při IRIS sníží, je rovněž možné, že se může zvýšit kvůli narušení hematoencefalické bariéry (HEB) a uvolnění JCV z buněk rozložených během IRIS.

U pacientů s HIV se IRIS obvykle objevuje do 2 až 3 měsíců od zahájení HAART. U pacientů léčených přípravkem TYSABRI dochází k rozvoji IRIS v rozmezí dní až několika týdnů po odstranění TYSABRI výměnou plazmy (PLEX) nebo imunoadsorpcí (IA). Ačkoli zánětlivá reakce po imunorestituci může být nezbytným krokem k odstranění buněk infikovaných virem JC, léčba aktivní zánětlivé reakce se může stát nezbytnou k zabránění potenciální škody vyvolané IRIS (Talan, 2009; Elston a Thacker, 2009). Stav může ohrožovat život a může proto vyžadovat léčbu na jednotce intenzivní péče. Proto může být po PLEX nebo IA užitečné pravidelné klinické monitorování pacientů včetně monitorování MRI, aby se IRIS detekoval včas. Diagnóza a léčba IRIS je kontroverzní záležitostí a ohledně terapie dosud neexistuje konsensus. Nedávno však bylo navrženo, že k léčbě IRIS by mohly být užitečné kortikosteroidy, zejména u pacientů s těžkým až život ohrožujícím IRIS (Tan et al, 2009; Clifford et al, 2010). V literatuře se uvádí následující terapeutický režim pro případ IRIS:

- 1) Perorálně prednison 1,5 mg/kg/den po dobu 2 týdnů s postupným snižováním po dobu 2 měsíců.
- 2) Intravenózně methylprednisolon (1 g/den po 3 nebo 5 dní) s perorálním snižováním po dobu 2 měsíců.

Pokud dojde během snižování dávky steroidů k dalšímu zhoršení a je to považováno za důsledek pokračujících nebo nových zánětlivých reakcí, může být zapotřebí další kúra vyššími dávkami steroidů.

Profylaktická terapie steroidy se v současné době nedoporučuje. Vzhledem k tomu, že vědecké a medicínské poznatky včetně diagnostických kritérií i terapie IRIS se rychle vyvíjejí, kontaktuje prosím příslušné státní lékařské a regulační autority, aby Vám poskytly nejaktuálnější informace o terapeutických doporučeních.

5 NEŽÁDOUCÍ REAKCE SPOJENÉ S INFUZEMI

5.1 Přecitlivělost

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích s pacienty s RS se hypersenzitivní reakce vyskytovaly až u 4 % pacientů. Anafylaktické/anafylaktoidní reakce se vyskytly u méně než 1 % pacientů užívajících TYSABRI. Všichni pacienti se uzdravili bez následků.

K hypersenzitivním reakcím obvykle došlo během infuze nebo do 1 hodiny po skončení 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 dlouhém období (3 měsíce nebo déle) bez léčby. Riziko hypersenzitivních reakcí by však mělo být zvažováno pro každou podávanou infuzi.

5.2 Léčba hypersenzitivních reakcí spojených s infuzí v klinické praxi

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

Po naředění je infuzi třeba aplikovat po dobu přibližně 1 hodiny a pacienty je třeba během infuze a 1 hodinu po jejím skončení sledovat, zda nevykazují příznaky hypersenzitivní reakce. Při jakékoliv hypersenzitivní reakci během infuze (např. kopřivka se systémovými příznaky či bez nich, anafylaxe) by mělo být podávání léčiva neprodleně přerušeno a zachován vaskulární přístup pro neodkladnou léčbu a podávání tekutin. Okamžité hypersenzitivní reakce by měly být léčeny podle závažnosti reakce a standardního léčebného postupu daného zdravotnického zařízení. U pacientů, u kterých se objevila hypersenzitivní reakce, musí být terapie přípravkem TYSABRI trvale ukončena.

5.3 Jiné nežádoucí reakce spojené s infuzemi

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích s pacienty s RS byla příhoda spojená s infuzí definována jako nežádoucí účinek, který se vyskytl v průběhu infuze nebo během 1 hodiny od ukončení infuze. K tomu došlo u 23,1 % pacientů s RS léčených TYSABRI (placebo: 18,7 %). Infuzní reakce se taktéž vyskytovaly častěji u pacientů při opětovné expozici TYSABRI následující po počáteční krátké expozici (jedna nebo dvě infuze) a dlouhém období (3 měsíce nebo déle) bez léčby. Kromě uváděných hypersenzitivních reakcí, příhody, které byly hlášeny častěji u TYSABRI než u placebo, zahrnovaly závratě, nauseu, kopřivku a ztuhlost. Tyto příhody byly obvykle mírné z hlediska závažnosti, ustaly po skončení infuze a nevyžadovaly přerušeni léčby. Jestliže jsou individuální příznaky obtěžující, může být vhodná symptomatická léčba. O takových případech však nejsou žádné údaje.

5.4 Protilátky proti natalizumabu v klinické praxi

Přibližně po 6 měsících terapie jestliže dochází ke snížení účinnosti nebo perzistenci nežádoucích účinků pojících se s infuzemi, by se mělo myslet na přítomnost perzistentních protilátek (pacienti s hypersenzitivní reakcí by měli být vyřazeni z léčby). V těchto případech by měla být vyšetřena přítomnost protilátek, a budou-li i nadále pozitivní v opakovaném testu po 6 týdnech, léčba by se měla ukončit, protože perzistentní protilátky jsou spojovány s významným snížením účinnosti TYSABRI a zvýšenou incidencí hypersenzitivních reakcí. Vzhledem k tomu, že riziko hypersenzitivity je vyšší při obnovení podávání TYSABRI u pacientů po počáteční krátké expozici a dlouhém období bez léčby, přítomnost protilátek by měla být vyšetřena před obnovením podávání, a budou-li i nadále pozitivní v opakovaném testu po 6 týdnech, v léčbě by se nemělo pokračovat.

Vyšetření protilátek proti natalizumabu je možné realizovat v následující laboratoři:

Neurologisches Routinelabor
Medical University Innsbruck
Anichstrasse 35
A-6020 Innsbruck
Tel.: +43-512 504 24264
Fax: +43-512 504 24266
E: neuro.labor@uki.at

<http://www.i-med.ac.at/neurologie/patienten/liquor.html> .

6 POUČENÍ

Lékaři musí informovat pacienty o přínosech a rizicích TYSABRI a předat jim před zahájením terapie Kartu pacienta (viz příloha 3) a poté je pravidelně informovat o riziku vzniku PML. Vzhledem ke zvýšení rizika rozvoje PML s rostoucí délkou terapie je třeba, aby odborný lékař a pacient znovu individuálně přehodnotili přínos a riziko terapie přípravkem TYSABRI. Pacient by měl být o rizicích přípravku TYSABRI, zejména o zvýšeném riziku PML, opakovaně informován po 24 měsících a on i jeho ošetřovatelé by měli být poučeni o časných objektivních a subjektivních příznacích PML. Vzorové Formuláře při zahájení a pokračování léčby jsou uvedeny v příloze 4.

Monitorování pacientů léčených TYSABRI je zajištěno zřízením národního registru TOP, který zahrne i všechny pacienty účastníci se neintervenci observační studie TOP (TYSABRI Observational Program). Proto je velmi důležité začlenit a vést dokumentaci všech pacientů léčených TYSABRI již ve studii TOP. Získaná bezpečnostní data jsou nezbytná pro lékaře i pacienty a pro všeobecnou informovanost o bezpečnosti léčby přípravkem TYSABRI.

Žádáme Vás laskavě o nahlášení všech podezření na výskyt PML v souvislosti s léčbou TYSABRI a také všech podezření na ostatní závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky TYSABRI na formuláři Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiva (ke stažení na www.sukl.cz) a zaslání na adresu

Oddělení farmakovigilance SÚKL
Šrobárova 48,
100 41 Praha 10

nebo na adresu společnosti

Biogen Idec (Czech Republic) s.r.o.
Na Pankráci 1683/127
140 00 Praha 4.

6.1 Informování pacientů o přínosech a rizicích

Příbalová informace (PIL), která je obsažena v každém balení TYSABRI, vysvětluje jak výhody, tak rizika jazykem, který je pro pacienty dobře srozumitelný (u pacientů s RS to potvrdily testy srozumitelnosti). Příbalová informace je přiložena jako součást tohoto balíčku (příloha 2). Lékař by se měl seznámit s PIL dříve, než bude s pacientem probírat léčbu přípravkem TYSABRI.

Lékaři by pacienty měli informovat o tom, že je důležité užívat dávky TYSABRI bez přerušování, zejména v průběhu počátečních měsíců léčby (viz bod 5.1 Přecitlivělost).

Formuláře při zahájení a pokračování léčby popisují specificky riziko PML při terapii přípravkem TYSABRI (viz příloha 4). Je třeba, aby pacienti tyto formuláře dostali před zahájením a po 24 měsících terapie, aby se zajistila jejich plná informovanost o riziku PML.

6.2 Karta pacienta

Pacientům musí být vydána Karta pacienta.

Připomíná pacientům, že kvůli rizikům PML souvisejících s TYSABRI se musí obrátit na svého lékaře, pokud mají pocit, že se jejich RS zhoršuje nebo pokud oni nebo jejich rodinní příslušníci zaznamenají nové příznaky, jako jsou změny v náladě, chování, paměti, motorické slabosti či problémy v řeči a komunikaci. Partneři a ošetřovatelé by informace uvedené v Kartě pacienta měli znát také. Karta pacienta obsahuje doporučení, aby si pacienti Kartu ponechali po dobu 6 měsíců od poslední dávky TYSABRI pro případ, že by se v této době vyskytly nežádoucí účinky, včetně PML.

Karta obsahuje místo k uvedení kontaktů, na které se pacient může obracet se svými dotazy. Ošetřující neurolog musí tuto část vyplnit při vystavení Karty.

Karty pacienta jsou přiloženy jako součást tohoto balíčku pro lékaře ([viz příloha 3](#)). Další karty lze objednat u místního zastoupení Biogen Idec, kontaktní údaje jsou obsaženy v balíčku.

7 LITERATURA

Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001;7:386-390.

Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated PML. *AIDS* 1998;12:1149-1154.

Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and prolonged survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS related lymphomas responding to the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian registry investigative neuroAIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003;9 Suppl 1:47-53.

Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy, a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.

Berenguer J, Miralles P, Arrizabalanga J et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003 Apr 15;36(8):1047-52.

Berger JR, Pall L, Lanska D et al. PML in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998;4:59-68.

Cinque P, Scarpellini P, et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997;11:1-17.

Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999;52:623-5.

Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovanonni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurology* 2010;9:438-46.

Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2005;5:1151-1158.

Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, Gosert R, Hirsch HH. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. *J Infect Dis* 2009 Mar 15;199(6):837-46.

Elston JW and H Thaker. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *International Journal of STD and AIDS* 2009;20:221-224.

Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol* 2001;7:375-381.

Geschwind MD et al. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Journal of Neurovirology* 2001;7(4):353-357.

Verze 11

Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Groups 243 Team. *N Engl J Med* 1998;338:1345-1351.

Kappos et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient monitoring and selection. *Lancet Neurol* 2011;10:745-758.

Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009 Mar;5(3):e1000363.

Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:369-74.

Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. The effect of plasma exchange in accelerating clearance of natalizumab in patients with multiple sclerosis: Results of the PLEX study. *Multiple Sclerosis* 13, Supplement 2, October 2007, Abstract P576: S172clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009;72:402-409.

Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, Miller E. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003 Sep;71(1):115-23.

Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:365-370.

Langer-Gould A, Atlas S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353:375-81.

Mader I, Herrlinger U, Klose U, Schmidt F, Küker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*.2003;45:717-21.

Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002;16:1791-1797. Erratum in *AIDS* 2002;17:281.

Portegies P, Solod L. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004;11:297-304.

Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004;4:571-580.

Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirology* 2003;9(Suppl 1):3-9.

Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, Kramer MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int* 2005;17:658-65.

Talan J. HAART therapy for HIV-AIDS prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today* 2009 Feb:8-9.

Verze 11

Tan K, Roda R, Ostrow L et al. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009;72:1458-1464.

Tremlett H, Seemuller S, Zhao Y et al. Liver test abnormalities in multiple sclerosis: Findings from placebo-treated patients. *Neurology* 2006;67:1291-1293.

van Assche G, van Ranst M, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2005;353:362-8.

von Andrian UH, Englehardt B. Alpha4 Integrins as Therapeutic Targets in Autoimmune Disease. *N Engl J Med* 2003;348:68-72.

Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, Tate LG, Bell MD, Limonte LP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology* 1993;187:233-40.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkiewski K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006 Mar 2;354(9):924-33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, Filippi M. MRI pattern in natalizumab-associated progressive multifocal Leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2012 Nov;72(5):779-87. DOI: 10.1002/ana.23676.

8 PŘÍLOHY

Příloha 1. Souhrn údajů o přípravku (SPC)

Příloha 2. Příbalová informace (PIL)

Příloha 3. Karta pacienta

Příloha 4. Formuláře při zahájení a pokračování léčby

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU TYSABRI.

Název přípravku: TYSABRI 300 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. **Složení:** 20mg natalizumabu/1ml koncentrátu. Rekombinantní humanizovaná protilátka proti α 4-integrinu produkovaná linií myších buněk na základě technologie rekombinantní DNA. **Terapeutické indikace:** TYSABRI je indikován v monoterapii jako léčba upravující onemocnění u pacientů s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RR RS) pro následující skupiny pacientů: pacienti s vysokou aktivitou onemocnění navzdory léčbě interferonem beta nebo pacienti s rychle se vyvíjející těžkou RR RS. **Dávkování:** TYSABRI 300 mg i.v. infuzí 1x za 4 týdny po dobu 1 hodiny. Pacienti se musí sledovat během infuze a 1 hodinu po dokončení infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku. Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí (OI) včetně pacientů s narušenou imunitou (včetně pacientů podstupujících imunosupresivní terapie nebo těch, u nichž došlo k narušení imunity předchozími terapiemi, např. mitoxantronem nebo cyklofosfamidem). Kombinace s interferony beta nebo glatiramer-acetátem. Známá aktivní maligní onemocnění s výjimkou pacientů s baziliomem. Děti a mladiství. **Upozornění pro použití: PML:** Použití TYSABRI bývá spojováno se zvýšeným rizikem PML, oportunní infekcí vyvolanou JC virem, která může být fatální nebo vést k těžké invaliditě. Riziko vzniku PML se zvyšuje s přítomností anti-JCV protilátek, délkou podávání přípravku, zvláště pokud léčba trvá déle než dva roky a předchozím užíváním imunosupresivních léčiv. U pacientů se všemi třemi rizikovými faktory by se v léčbě TYSABRI mělo pokračovat pouze tehdy, pokud přínosy léčby převažují nad riziky. Před zahájením léčby musí být k dispozici současně (max. 3 měs. staré) MRI jako referenční obraz a toto vyšetření se musí opakovat každý rok. Při zahájení léčby a po dvou letech léčby musí být pacienti informováni o zvýšeném riziku PML a poučeni o časných známkách a příznacích PML. *Testování na anti-JCV protilátky se doporučuje před zahájením léčby TYSABRI nebo u pacientů užívajících TYSABRI při neznámém stavu protilátek. Doporučuje se opakované testování pacientů s negativním nálezem anti-JCV protilátek každých 6 měsíců. Pacienti musí být sledováni v pravidelných intervalech. Jestliže se objeví nové neurologické příznaky, další podávání se musí pozastavit, dokud nebude PML vyloučena. Lékař musí sledovat příznaky ukazující na PML, kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní nebo psychiatrické příznaky). *PML byla hlášena po přerušení podávání TYSABRI, aniž byly v době vysazení zjištěny nálezy upozorňující na PML. V průběhu šesti měsíců od vysazení TYSABRI je nutné zachovávat bdělost vůči jakýmkoliv projevům nebo příznakům naznačujícím PML. Jestliže se u pacienta vyvine PML, podávání musí být trvale ukončeno. 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. IRIS je považován za důsledek obnovy funkce imunitního systému u pacientů s PML. **Jiné OI:** Při používání TYSABRI byly hlášeny jiné OI u pacientů s narušenou imunitou, zvláště s Crohnovou nemocí a s významnou komorbidity i u pacientů s RS léčených TYSABRI jako monoterapií. Jestliže je podezření na OI, dávkování je třeba pozastavit, dokud nebude OI vyloučena. Jestliže se u pacienta vyvine OI, podávání musí být trvale ukončeno. **Poučení:** Všichni předepisující lékaři se musí obeznámit s Informacemi pro lékaře a Pokyny k léčbě. Lékaři musí s pacientem projednat výhody a rizika léčby a předat mu výstražnou kartu pacienta. Lékař a pacient musí podepsat Formulář o zahájení či pokračování léčby (po 2 letech léčby) a pokud se u pacienta vyskytne jakákoli infekce, musí informovat svého lékaře o léčbě TYSABRI. Dávky je důležité užívat bez přerušování, zejména v průběhu počátečních měsíců léčby. **Hypersenzitivita:** S přípravkem byly spojovány hypersenzitivní reakce včetně závažných systémových reakcí, ke kterým došlo do 1 hodiny po dokončení infuze. Riziko bylo nejvyšší u počátečních infuzí a u pacientů při opětovné expozici následující po počáteční krátké expozici (jedna nebo dvě infuze) a dlouhém období (3 měsíce nebo déle) bez léčby. Pacienti, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, musí být trvale vyřazeni z léčby TYSABRI. **Současná či předchozí léčba imunosupresivy:** Pacienti s anamnézou léčby imunosupresivními léčivy včetně cyklofosfamidu a mitoxantronu mohou trpět prodlouženou imunosupresí, a proto mají zvýšené riziko PML. V kombinaci s TYSABRI lze používat krátké kúry kortikosteroidy. **Imunogenicitá:** Zhoršení choroby nebo příhody spojené s infuzí mohou signalizovat vývoj antinatalizumabových protilátek. **Jaterní příhody:** Spontánní poškození jater může vzniknout kdykoli během léčby, i po použití první dávky. Pacienti by měli být monitorováni a poučeni. V případě závažné poruchy funkce jater by měl být přípravek TYSABRI vysazen. **Ukončení léčby TYSABRI:** Natalizumab zůstává v krvi a má farmakodynamické účinky přibližně 12 týdnů. **Nežádoucí účinky:** Časté: infekce močového traktu, nasofaryngitida, kopřivka, bolest hlavy, závratě (je třeba pacienta poučit, aby neřídil ani neobsluhoval stroje, dokud závratě neodezní), zvracení, nevolnost, artralgie, ztuhlost, pyrexie, únava. Méně časté: hypersenzitivita, PML. **Podmínky pro uchovávání:** Koncentrát: Uchovávejte v chladničce (2–8°C). Chraňte před mrazem a světlem. **Naředěný roztok:** Po naředění neprodleně použijte, nejpozději do 8 hodin. Naředěný roztok uchovávejte při teplotě 2–8°C. **Balení:** 15 ml TYSABRI v injekční lahvičce se zátkou, těsněním a odnímatelným víčkem. 1 injekční lahvička v krabičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Elan Pharma International Ltd., Treasury Building, Lower Grand Canal Street, Dublin 2, Irsko. Registrační číslo: EU/1/06/346/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP). **Datum revize textu:** 2/2013.

Před použitím si prosím pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

Biogen Idec (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200,

fax: 255 706 229, www.biogenidec.cz

* Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.