

Edukační materiály

Natalizumabum

TYSABRI 300 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

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

Verze 14: 22. května 2015

*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.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

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	Herpetické infekce	4
2.4	Léčba potenciálních oportunních infekcí	4
2.5	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).....	5
2.6	PML u pacientů léčených přípravkem TYSABRI	6
2.7	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.....	13
3.4	Laboratorní rozlišení mezi PML a relapsem RS	17
4	LÉČBA PML	21
4.1	Imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS).....	21
5	PROGNÓZA	23
6	NEŽÁDOUCÍ REAKCE SPOJENÉ S INFUZEMI	23
6.1	Přecitlivělost.....	23
6.2	Léčba hypersensitivních reakcí spojených s infuzí v klinické praxi	24
6.3	Jiné nežádoucí reakce spojené s infuzemi	24
6.4	Protilátky proti natalizumabu v klinické praxi	24
7	POUČENÍ.....	25
7.1	Informování pacientů o přínosech a rizicích	26
7.2	Karta pacienta.....	26
8	LITERATURA	27
9	PŘÍLOHY	29
9.1	Příloha 1. Souhrn údajů o přípravku (SPC)	29
9.2	Příloha 2. Příbalová informace (PIL).....	29
9.3	Příloha 3. Karta pacienta	29
9.4	Příloha 4. Formuláře o zahájení léčby a o pokračování v léčbě	29

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 o zahájení léčby a o pokračování v léčbě 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 diferenciální 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 a měli by je zahrnout do diferenciální diagnózy infekcí, k nimž dochází u pacientů léčených TYSABRI. Případy PML byly hlášeny také u pacientů 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 o zahájení léčby a o pokračování v léčbě](#)).

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 jiroveci*, mykobakteriální infekce (včetně atypických mykobakterií a tuberkulózy), chronickou intestinální kryptosporidiózu, diseminované virové infekce (například diseminované herpetické nebo cytomegalovirové infekce), toxoplasmózu a kryptosporidiové infekce.

2.2 Infekce včetně oportunních spojené s TYSABRI

V klinických studiích s RS byl hlášen případ průjmu vyvolaného prvky 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.

2.3 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 u pacientů léčených přípravkem TYSABRI hlášeny závažné případy herpetických infekcí, včetně velmi vzácných případů s fatálním průběhem.

2.4 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 existuje podezření na oportunní infekci, léčba TYSABRI musí být zastavena.

2.5 Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

2.5.1 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.

2.5.2 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.

2.5.3 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.

Príznaky odráží 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 senzorické 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.

Kromě oligodendrocytů může JC virus infikovat rovněž granulární buňky v mozečku, což vede k neuronopatii granulárních buněk (GCN, granule cell neuronopathy) způsobené JC virem (JCV GCN). JCV GCN je spojována s mutacemi na C-konci JCV VP1 genu, který kóduje hlavní kapsidový protein. JCV GCN se může objevit izolovaně nebo v kombinaci s PML. JCV GCN byla velmi vzácně zaznamenána u pacientů léčených natalizumabem (Agnihotri. *Neurology*. 2014; Schippling. *Ann Neurol*. 2013). Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML (tj. cerebelární syndrom). U JCV GCN lze na sérii MRI mozku prokázat cerebelární atrofii a DNA JC viru lze detekovat v mozkomíšním moku. Podobně jako při výskytu nových neurologických příznaků naznačujících možný rozvoj PML je nezbytné léčbu přípravkem TYSABRI přerušit, pokud existuje podezření na JCV GCN a/nebo PML, a trvale ukončit, pokud se JCV GCN a/nebo PML potvrdí.

2.5.4 Diagnostika

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

Pomalou 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 specifitu 92 až 100 % ([Cinque et al, 1997](#)). Pokud je CSF-PCR negativní, doporučuje se opakovat CSF-PCR. Použití vysoce citlivého PCR testu na zjištění přítomnosti JCV DNA je důležité (např. s limitem detekce (LoD) alespoň 10 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.

2.6 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 poregistračním období je riziko PML

dobře charakterizováno v prvních čtyřech letech léčby s nálezem různých hladin rizika PML u různých podskupin pacientů (viz níže).

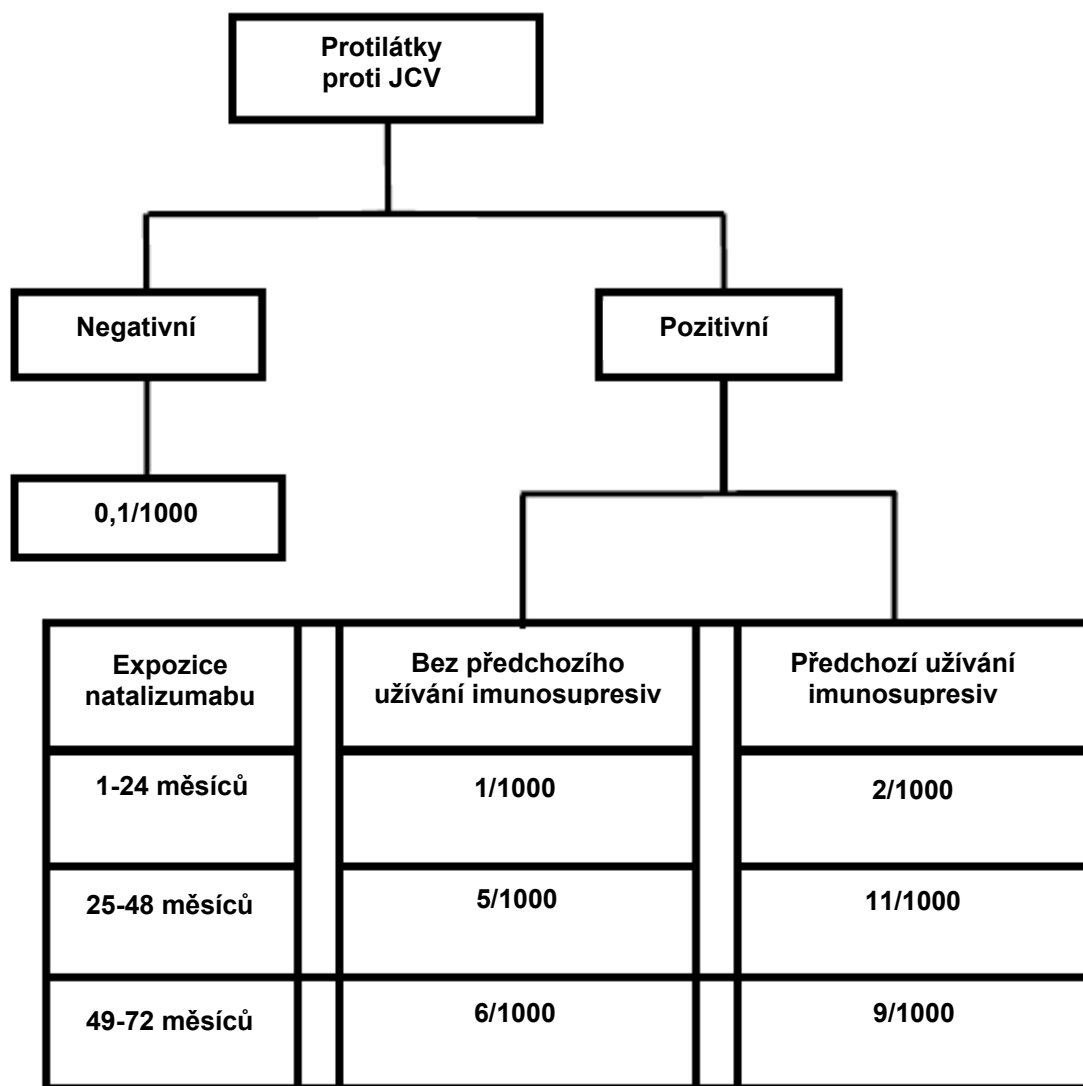
2.7 Rizikové faktory PML

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 popsanými rizikovými faktory.
 - o **Délka léčby.** U pacientů léčených po více než 2 roky se riziko PML zvyšuje s rostoucí dobou léčby.
 - o **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 měsíců.

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

Odhady rizika PML jsou založeny na postmarketingových údajích získaných od přibližně 125 000 pacientů léčených přípravkem TYSABRI.
 Údaje přesahující 6 let léčby 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.

2.7.1 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]). V klinické studii STRATIFY-1, ve které byly prospektivně každých 6 měsíců sbírány a testovány vzorky séra od pacientů léčených přípravkem TYSABRI, byla zaznamenána změna sérologie protilátek proti JCV z negativní na pozitivní u přibližně 11 % pacientů každý rok. 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 se nemůže využívat 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 o zahájení léčby a o pokračování v léčbě](#)) 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 přerušení nenaznačovaly PML).
- Doporučuje se udělat referenční kraniální 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 má 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

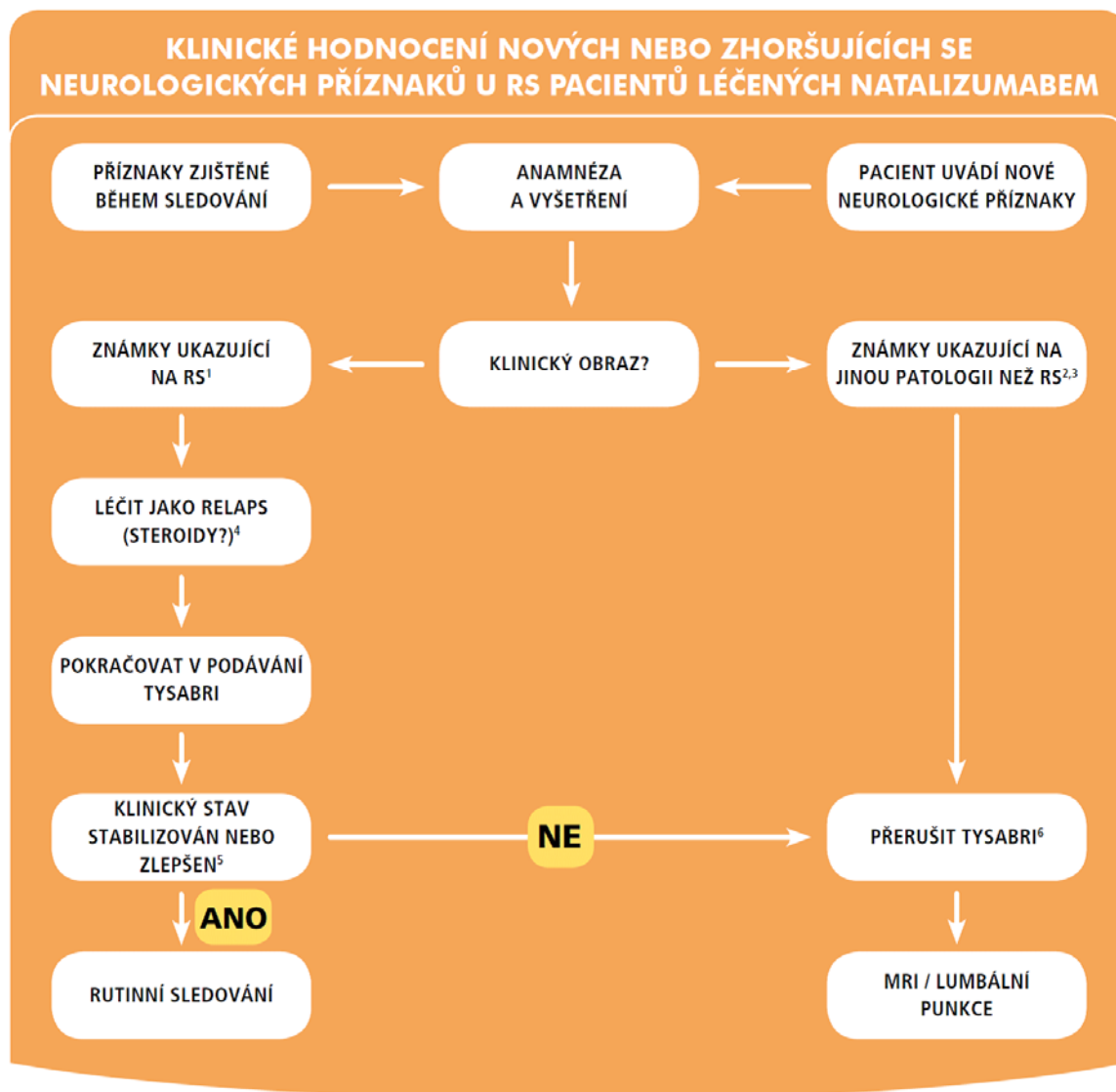
Následující návod a algoritmus ([obrázek 2](#)) popisuje navrhovaný přístup ke klinickému hodnocení nových nebo zhoršujících se neurologických příznaků u pacientů s RS léčených TYSABRI.

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	• Během hodin až dnů • Normálně se stabilizuje • Vyřeší se spontánně i bez terapie	• Během týdnů • Progresivní
Klinické nálezy	• Diplopie • Parestázie • Paraparéza • Optická neuritida • Myelopatie	• Afázie • Behaviorální a neuropsychologická alterace • Retrochiasmatické 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, nebo nálezů 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:

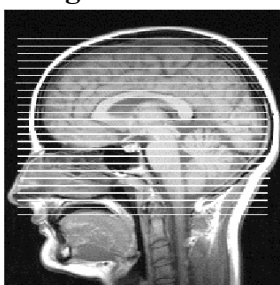
- a) Před zahájením podávání TYSABRI se doporučuje pořídit současné MRI jako referenci (obvykle max. 3 měsíce staré) a MRI vyšetření rutinně jednou ročně opakovat pro aktualizaci této reference. Může to pomoci při diferenciaci PML od RS u pacientů, u nichž se objeví nebo zhorší neurologické příznaky 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 zaujmoutí stejné polohy dle stejných anatomických značek. Kopie každého zobrazení by se měla zachovat (elektronicky archivovat) pro následné hodnocení, pokud bude klinicky indikováno.

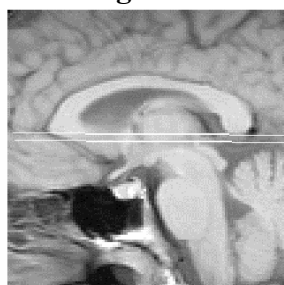
Standardní protokol kraniální MRI pro všechny snímky:

- 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
 - Gd injekce 0,1 mmol/kg během 30 sekund

- > 5 minutové zpoždění po injekci kontrastní látky

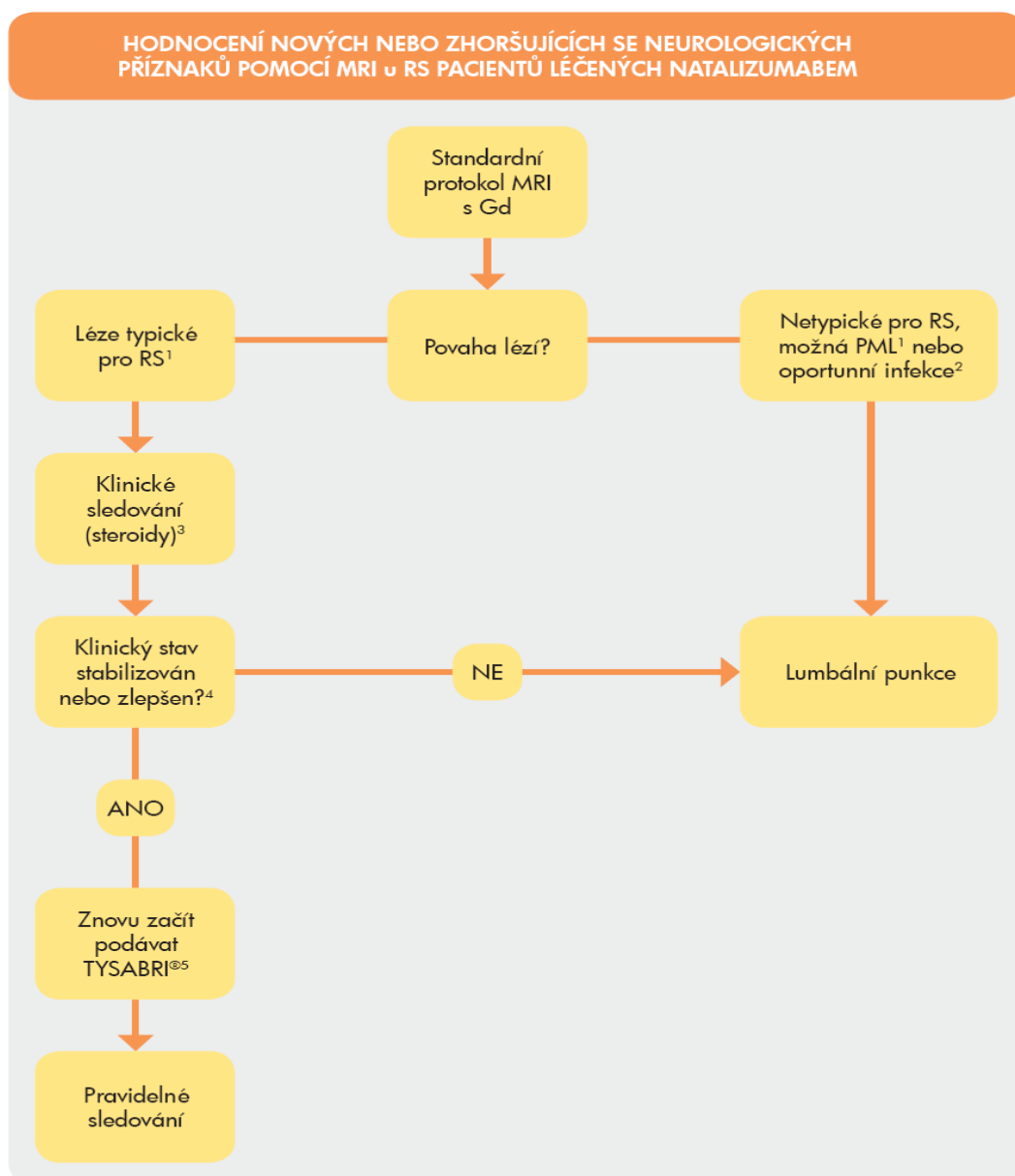
Doporučení pro sekvence MRI při RS:

- 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.biogen.com.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.

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 makroglobulinemií. 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. Nemá-li při opakovaném testování v CSF detekována JCV DNA, zejména při provedení pomocí testu, jehož limit detekce (LoD) má nižší citlivost než doporučených 10 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). Předějte vzorek k analýze do místní laboratoře v souladu s místními postupy. Další 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 převedte nejméně 1 ml CSF do 2 kryolahviček (např. nádoby s plastickým šroubovacím uzávěrem Nunc) pro PCR analýzu JCV.
- Na každou lahvičku запиšte 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.
- Vzorek po odebrání ihned zmrazte na -20°C nebo -70°C (neukládejte jej do chladničky)*.
- Odešlete dvě lahvičky do laboratoře a jakékoliv další lahvičky uchovávejte jako zálohu.

- Jakékoliv další vzorky by se měly uchovávat ve zmrazeném stavu při -70 °C pro případ, že budou požadovány dodatečné vzorky nebo další testování.

Zmrazení je třeba učinit co nejdříve po odběru. Pokud okamžité zmrazení není možné, vzorky by se měly uchovávat při teplotě 4°C (max. 24 hodin) až do doby zmrazení či vyzvednutí kurýrem k odvozu do laboratoře na vyšetření.

* Stabilita vzorku (Unilabs): zmrazený na -20 °C: 7 dní, zmrazený na -70 °C: 30 dní.

* Stabilita vzorku (Focus): při pokojové teplotě: 48 hodin; v chladničce: 7 dní; zmrazený: 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 specifčnosti detekce. Doporučuje se použít analýzu s limitem detekce (LoD) nejméně 10 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

Austria

Tel +43 1 40 160- 65500

Fax +43 1 40 160-965599

E: probenannahme-virologie@meduniwien.ac.at

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

TOPELEX s.r.o.,

Sokolovská 810/304

190 00 Praha 9

Tel: +420 266 006 118, mobil non-stop: +420 724 978 303, likvor@likvor.cz.

www.likvor.cz

Laboratoř může mít specifické požadavky na zacházení se vzorkem – prosíme, informujte se před odebráním vzorku. Laboratoř používá RealStar®, JCV PCR Kit 1.2. Laboratoř udává limit detekce 12,9 kopií/ml při izolaci 500 µl likvoru. Nebylo provedeno žádné přímé srovnání citlivosti testů prováděných v laboratoři Topelex s laboratoří NIH nebo Unilabs (viz níže).

Pokud podezření na PML na základě klinického stavu nebo MRI vyšetření přetrvává i přes negativní výsledek místní nebo referenční laboratoře na JCV DNA pomocí PCR (tj. nebylo detekováno), a zejména pokud je výsledek založen na analýze, jejíž limit detekce (LoD) je méně citlivý než doporučených 10 kopií/ml, doporučuje se provést další test

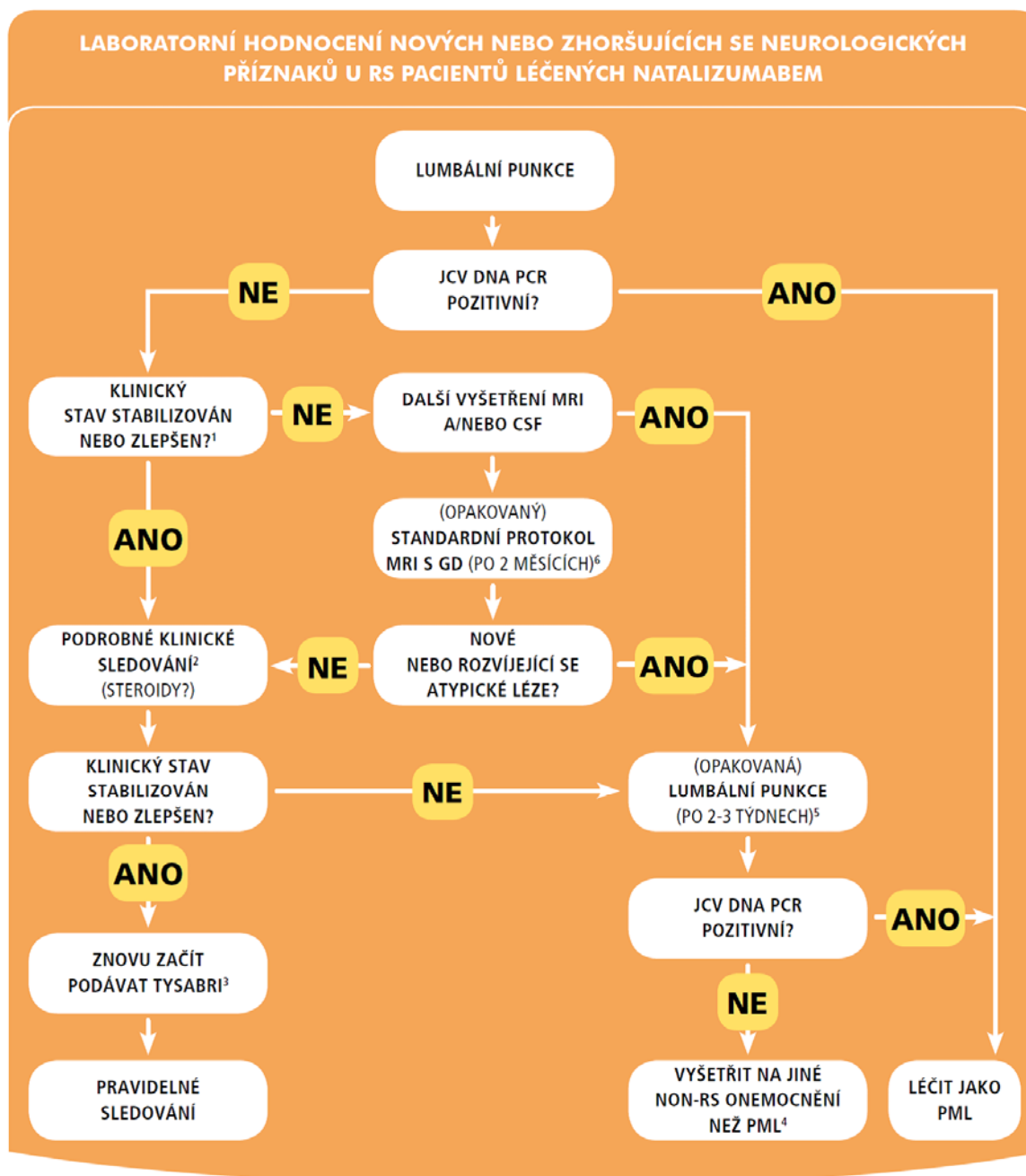
na JCV DNA (s týmž nebo čerstvým vzorkem CSF). Doporučuje se vzorky testovat v laboratoři, která je schopna při vyšetření detekovat alespoň 10 kopií/ml. Tato hladina detekce je diagnosticky relevantní, protože PML byla potvrzena u pacientů s nízkých počtem kopií v mozkomíšním moku.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) nemůže certifikovat žádnou laboratoř. MAH však má povědomost o dvou centrálních laboratořích (Focus Diagnostics, Cypress, Kalifornie a Unilabs, Kodaň, Dánsko), které nabízejí analýzu PCR v reálném čase specifickou pro detekci JCV DNA v mozkomíšním mozku.

Analýza PCR v reálném čase používaná v laboratoři Unilabs byla vyvinuta a zkvalifikována oddělením Translational Sciences společnosti Biogen a následně převedena do laboratoře Unilabs k validaci a klinickému použití. Analýza PCR v reálném čase v laboratoři Unilabs má limit detekce (LoD) 10 kopií/ml. Přímé (head-to-head) srovnání citlivosti testů prováděných v laboratořích Unilabs a NIH (National Institute of Health v USA) nebylo provedeno. Hodnocení citlivosti obou testů však byla v literatuře publikované NIH popsána jako podobná, jelikož při vývoji testu používaného v laboratoři Unilabs byly použity podobné virové standardy a kontroly.

Informace o způsobu přepravy vzorků do centrálního zařízení Vám poskytne medicínské oddělení společnosti Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel: +420 255 706 200, e-mail: medical-cz@biogen.com. Společnost Biogen nezajišťuje přepravu vzorku do laboratoře Topelex v Praze.

Obrázek 4. Laboratorní diferenciacie (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

4 LÉČBA PML

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 % ([Khatrī 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 a/nebo JCV GCN 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 plasmy (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. Bylo však 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 PROGNOZA

Včasná diagnóza, vysazení léčby přípravkem TYSABRI a výměna plazmy (PLEX) může zlepšit výsledek PML u postižených pacientů léčených přípravkem TYSABRI.

Z 395 postregistračních případů PML hlášených k 6. srpnu 2013 pocházelo 132 případů z klinických nebo observačních studií a 236 případů bylo hlášeno spontánně. Poměr přežití u potvrzených postregistračních pacientů s PML je 77 % (303 z 395 pacientů je naživu) a poměr mortality je 23 % (92 z 395 pacientů zemřelo).

K 5. červnu 2013 bylo při diagnostikování PML 30 případů z 372 potvrzených případů PML (8,1 %) klinicky asymptomatických a tyto případy byly původně zjištěny MRI. Následné sledování bylo k dispozici u 19 z těchto 30 případů, s průměrnou a střední délkou následného sledování 16 měsíců (v rozmezí 4,8 až 27,3 měsíců). Dalších 11 případů buď nedosáhlo 6-měsíčního časového bodu sledování (n = 8) nebo bylo pro následné sledování ztraceno (n = 3). Většina (11/19, 58 %) asymptomatických pacientů, kteří byli k dispozici pro následné sledování, zůstala bez klinických symptomů po dobu 16 měsíců (průměr 15,2 měsíce; medián 14,2 měsíce) následného sledování. U osmi z 19 pacientů (42 %) se později objevily klinické symptomy po diagnóze PML (nejčastěji kognitivní/behaviorální symptomy). U jednoho pacienta, u něhož se objevily klinické symptomy, nebylo datum vypuknutí těchto klinických symptomů k dispozici. U dalších 7 pacientů byla průměrná doba do začátku symptomů (definovaná jako doba od první podezřelé MRI do nástupu počátečních klinických symptomů) 38 dnů (medián 20 dnů, rozmezí 1 až 130 dnů). Průměrná a střední doba následného sledování u pacientů, u nichž se objevily klinické symptomy, byla 17,5, respektive 17,6 měsíců.

Asymptomatictí pacienti s PML měli kratší dobu od podezření na PML do diagnózy PML v porovnání se symptomatickými pacienty s PML. Kromě toho měli asymptomatictí pacienti s PML vyšší podíl unilobárních lézí PML na snímku MR v době diagnózy, v porovnání se symptomatickými pacienty s PML.

6 NEŽÁDOUCÍ REAKCE SPOJENÉ S INFUZEMI

6.1 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.

6.2 Léčba hypersenzitivních reakcí spojených s infuzí v klinické praxi

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

Po nařazení 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.

6.3 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 placeba, zahrnovaly závratě, nauseu, kopřivku a ztuhlost. Tyto příhody byly obvykle mírné z hlediska závažnosti, ustaly po skončení infuze a nevyžadovaly přerušení léčby. Jestliže jsou individuální příznaky obtěžující, může být vhodná symptomatická léčba. O takových případech však nejsou žádné údaje.

6.4 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
Innrain 66, 2. Stock
A-6020 Innsbruck
Austria
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>.

7 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 o zahájení léčby a o pokračování v léčbě jsou uvedeny v příloze 4.

Monitorování pacientů léčených TYSABRI je zajištěno zřízením národního registru TOP, který zahrne i všechny pacienty účastníci se neintervenční 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. V každém z 15 RS center v České republice je hlavní zkoušející studie/registru TOP. Hlavní zkoušející podá informace o tom, jak zařadit pacienta do studie/registru TOP.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Prosíme, do hlášení uvádějte přesný obchodní název a číslo šarže biologického léčiva.

Hlášení může být také zasláno společnosti Biogen (Czech Republic) s.r.o. na adresu:
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4
Email: PV-Biogen-CZ@neoxcro.com Tel.: +420 241 400 761

7.1 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).

Lékaři by měli informovat těhotné ženy o použití přípravku TYSABRI v průběhu těhotenství, přičemž je třeba brát v úvahu klinický stav pacientky. Diskuze o prospěchu a riziku léčby by měla rovněž zahrnovat hledisko možného návratu aktivity onemocnění po přerušování léčby přípravkem TYSABRI a potřebu sledování možného výskytu hematologických abnormalit u novorozenců pacientek, kterým byl v průběhu třetího trimestru těhotenství podáván přípravek TYSABRI.

Formuláře o zahájení léčby a o pokračování v léčbě 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.

7.2 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 společnosti, kontaktní údaje jsou obsaženy v balíčku.

8 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. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36: 1047-1052.

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.

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.

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 Ransst 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, Miszkiel 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.

9 PŘÍLOHY

9.1 Příloha 1. Souhrn údajů o přípravku (SPC)

9.2 Příloha 2. Příbalová informace (PIL)

9.3 Příloha 3. Karta pacienta

9.4 Příloha 4. Formuláře o zahájení léčby a o pokračování v léčbě