

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TYSABRI

300 mg/15 mL koncentrat za rastvor za infuziju
natalizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata sadrži 20 mg natalizumaba.

Nakon razblaživanja (vidjeti dio 6.6) rastvor za infuziju sadrži približno 2,6 mg po mL natalizumaba.

Natalizumab je rekombinantno humanizovano anti- α 4-integrin antitijelo proizvedeno u mišjim ćelijskim linijama tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem

Jedna bočica sadrži 2,3 mmol (ili 52 mg) natrijuma (za dodatne informacije vidjeti dio 4.4).

Za potpuni spisak pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bezbojan, bistar do blago opalescentan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Tysabri je indiciran kao monoterapija koja modificira tok bolesti kod odraslih s visoko aktivnom relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS) za sljedeće grupe pacijenata:

- pacijenti s visoko aktivnom bolešću uprkos potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja bar jednom terapijom koja mijenja tok bolesti (engl. *disease modifying therapy*, DMT) (za izuzetke i podatke o periodima ispiranja lijeka iz organizma vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)
- ili
- pacijenti s brzonapredujućom teškom RRMS, definisanom sa 2 ili više onesposobljavajućih relapsa u jednoj godini i s 1 ili više lezija utvrđenih gadolinijumom na magnetnoj rezonanci (MR) mozga ili sa značajnim povećanjem opterećenja T2 lezijama u poređenju s prethodnom nedavnom MR.

4.2. Doziranje i način primjene

Terapiju trebaju započeti i neprestano nadgledati specijalizovani ljekari s iskustvom u dijagnozi i liječenju neuroloških stanja, u centrima sa stalnim pristupom MR-u.

Pacijentima liječenim ovim lijekom mora se dati Kartica s upozorenjima za pacijenta i moraju biti informisani o rizicima liječenja ovim lijekom (vidjeti takođe uputstvo za pacijenta). Nakon 2 godine liječenja pacijente treba ponovo informisati o rizicima, naročito o povećanom riziku od progresivne multifokalne

leukoencefalopatije (PML), te trebaju biti poučeni zajedno sa svojim starateljima o ranim znakovima i simptomima PML-a.

Sredstva za liječenje reakcija preosjetljivosti i pristup MR-u trebaju biti dostupni.

Neki pacijenti su možda bili izloženi imunosupresivnim lijekovima (npr. mitoksantronu, ciklofosfamid, azatioprinu). Ovi lijekovi mogu da izazovu produženu imunosupresiju, čak i nakon što je doziranje prekinuto. Zato ljekar mora da potvrdi da ti pacijenti nisu imunokompromitovani prije početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Lijek Tysabri 300 mg se primjenjuje putem intravenske infuzije jednom svake 4 sedmice.

Nastavak terapije se mora pažljivo ponovo razmotriti kod pacijenata kod kojih nema vidljive koristi terapije nakon 6 mjeseci.

Podaci o sigurnosti i efikasnosti natalizumaba do 2 godine dobijeni su iz kontrolisanih, dvostruko-slijepih studija. Nakon 2 godine nastavak terapije treba razmotriti tek nakon ponovne procjene moguće koristi i rizika. Pacijente treba ponovo informisati o rizičnim faktorima za PML, kao što su trajanje liječenja, upotreba imunosupresiva prije primanja ovog lijeka i prisustvo anti-John Cunningham virus (JCV) antitijela (vidjeti dio 4.4).

Ponovljena primjena

Efikasnost ponovljene primjene nije bila utvrđena (za sigurnost vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Ovaj lijek nije preporučljiv za upotrebu kod pacijenata starijih od 65 godina zbog nedostatka podataka kod ove populacije.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nisu bile provedene studije da bi se ispitali efekti oštećenja funkcije bubrega ili jetre.

Mehanizam eliminacije i rezultati iz populacijske farmakokinetike ukazuju da prilagođavanje doze nije neophodno kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost ovog lijeka kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.8 i 5.1.

Način primjene

Ovaj lijek je za intravensku upotrebu.

Za uputstva o razblaživanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Nakon razblaživanja (vidjeti dio 6.6), infuziju treba primijeniti u roku od približno 1 sata, a pacijente treba pratiti tokom infuzije i 1 sat nakon završetka infuzije zbog znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti.

Nakon prvih 12 intravenskih doza lijeka Tysabri, pacijente treba nastaviti pratiti tokom infuzije. Ako pacijenti nisu imali nikakve reakcije na infuziju, vrijeme praćenja nakon primjene doze može se smanjiti ili ukinuti u skladu s kliničkom procjenom.

Pacijente koji ponovno počinju s liječenjem natalizumabom nakon pauze u liječenju ≥ 6 mjeseci treba pratiti tokom infuzije i tokom 1 sata nakon završetka infuzije kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi reakcija preosjetljivosti na prvih 12 intravenskih infuzija nakon ponovnog započinjanja terapije.

Lijek Tysabri 300 mg koncentrat za rastvor za infuziju ne smije biti primijenjen kao bolus injekcija.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

Pacijenti s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitovane pacijente (uključujući one koji trenutno primaju imunosupresivne terapije ili one imunokompromitovane prethodnim terapijama (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)).

Kombinacija s drugim terapijama koje mijenjaju tok bolesti.

Poznate aktivne zloćudne bolesti, osim kod pacijenata s karcinomom bazalnih ćelija kože.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu pacijenta.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Upotreba ovog lijeka bila je povezana s povećanim rizikom od PML-a, oportunističke infekcije uzrokovane JC virusom, koja može biti smrtonosna ili dovesti do teške onesposobljenosti. Zbog ovog povećanog rizika od razvoja PML-a, koristi i rizici liječenja trebaju biti ponovo razmotreni za pojedinog pacijenta od strane ljekara specijaliste i pacijenta; pacijente se mora pratiti u redovnim intervalima tokom liječenja i treba ih poučiti zajedno s njihovim strateljima o ranim znakovima i simptomima PML-a. JC virus takođe uzrokuje neuronopatiju granularnih ćelija uzrokovanu JC virusom (engl. *JCV granule cell neuronopathy*, JCV GCN) koja je prijavljena kod pacijenata liječenih ovim lijekom. Simptomi neuronopatije granularnih ćelija uzrokovane JC virusom su slični simptomima PML-a (tj. cerebelarnom sindromu).

Sljedeći rizični faktori su povezani s povećanim rizikom od PML-a:

- prisustvo anti-JCV antitijela
- trajanje liječenja, naročito duže od 2 godine. Nakon 2 godine sve pacijente treba ponovo informisati o riziku od PML-a kod primjene ovog lijeka.
- upotreba imunosupresiva prije primanja ovog lijeka.

Pacijenti koji su pozitivni na anti-JCV antitijela imaju povećan rizik od razvoja PML-a u poređenju s pacijentima koji su negativni na anti-JCV antitijela. Pacijenti koji imaju sva tri rizična faktora za PML (tj. pozitivni su na anti-JCV antitijela i primali su duže od 2 godine terapiju ovim lijekom i prethodno su primali terapiju imunosupresivima) imaju znatno veći rizik od PML-a.

Kod pacijenata liječenih natalizumabom koji su pozitivni na anti-JCV antitijela i koji nisu prethodno uzimali imunosupresive, nivo odgovora anti-JCV antitijela (indeks) je povezan s nivoom rizika od PML-a.

Kod pacijenata koji su pozitivni na anti-JCV antitijela, pretpostavlja se da je produženi interval doziranja (engl. *Extended Interval Dosing*, EID) lijeka Tysabri (prosječni interval doziranja od otprilike 6 sedmica) povezan s nižim rizikom od PML-a u poređenju s odobrenim doziranjem. Ako se upotrebljava produženi interval doziranja, potreban je oprez jer efikasnost produženog intervala doziranja nije utvrđena i povezani omjer koristi i rizika trenutno nije poznat (vidjeti dio 5.1 *Intravenska primjena svakih 6 sedmica*). Za dodatne informacije pogledajte Informacije za ljekare i Smjernice za liječenje.

Pacijenti za koje se smatra da su pod visokim rizikom, ovo liječenje trebaju nastaviti samo ako su koristi veće od rizika. Za procjenu rizika od PML-a kod različitih podgrupa pacijenata, molimo pogledajte Informacije za ljekare i Smjernice za liječenje.

Testiranje na anti-JCV antitijela

Testiranje na anti-JCV antitijela daje pomoćne informacije za procjenu rizika liječenja ovim lijekom. Testiranje na anti-JCV antitijela u serumu preporučuje se prije uvođenja terapije ili kod pacijenata s nepoznatim statusom antitijela koji primaju lijek. Kod pacijenata negativnih na anti-JCV antitijela još uvijek može postojati rizik za nastanak PML-a zbog razloga kao što su nova JCV infekcija, promjenjivi status antitijela ili lažno negativni rezultat testa. Ponovno testiranje pacijenata negativnih na anti-JCV antitijela preporučuje se svakih 6 mjeseci. Kod pacijenata s niskim indeksom koji u anamnezi nemaju prethodno liječenje imunosupresivima, preporučuje se testiranje svakih 6 mjeseci jednom kad dostignu 2 godine liječenja.

Testiranje na anti-JCV antitijela (ELISA) ne bi trebalo koristiti za postavljanje dijagnoze PML-a. Upotreba plazmafereze / izmjene plazme (PLEX) ili intravenskog imunoglobulina (i.v. Ig) može uticati na ispravno tumačenje testiranja na anti-JCV antitijela u serumu. Pacijenti se ne smiju testirati na anti-JCV antitijela unutar 2 sedmice od sprovođenja PLEX-a zbog uklanjanja antitijela iz seruma, ili unutar 6 mjeseci od primjene i.v. Ig (tj. 6 mjeseci = 5 x poluvrijeme eliminacije imunoglobulina).

Za više informacija o testiranju na anti-JCV antitijela vidjeti Informacije za ljekare i Smjernice za liječenje.

MR snimanje za PML

Prije početka liječenja ovim lijekom, novi (obično ne stariji od 3 mjeseca) MR treba biti dostupan kao referenca i treba biti ponovljen bar jednom godišnje. Treba uzeti u obzir češća MR snimanja (na primjer svakih 3 do 6 mjeseci) uz skraćeni protokol kod pacijenata s visokim rizikom od PML-a. To uključuje:

- pacijente koji imaju sva tri rizična faktora za PML (tj. pozitivni su na anti-JCV antitijela i primali su terapiju ovim lijekom duže od 2 godine i prethodno su primali imunosupresivnu terapiju)
- ili
- pacijente s visokim indeksom anti-JCV antitijela koji su primali terapiju ovim lijekom duže od 2 godine i bez prethodne imunosupresivne terapije u anamnezi.

Trenutni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak ako je indeks jednak ili manji od 0,9 i znatno se povećava iznad 1,5 za pacijente koji su bili na liječenju ovim lijekom duže od 2 godine (za dodatne informacije vidjeti Informacije za ljekare i Smjernice za liječenje).

Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenile efikasnost i sigurnost natalizumaba kada pacijenti prelaze s terapija koje mijenjaju tok bolesti i imaju imunosupresivni efekat. Nije poznato postoji li kod pacijenata koji prelaze s tih terapija na ovo liječenje povećan rizik od PML-a, stoga te pacijente treba češće nadzirati (tj. slično kao i pacijente koji prelaze s imunosupresivnih lijekova na natalizumab).

PML treba razmotriti kao diferencijalnu dijagnozu kod svakog pacijenta s MS-om koji prima lijek Tysabri i prezentira neurološke simptome i/ili nove moždane lezije na MR-u. Prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a na osnovu MR-a i pozitivnog JCV DNK-a u cerebrospinalnoj tečnosti.

Ljekari se upućuju na Informacije za ljekare i Smjernice za liječenje za dodatne informacije o upravljanju rizikom od PML-a kod pacijenata liječenih natalizumabom.

Ako se sumnja na PML ili JCV GCN, daljnje doziranje se mora prekinuti sve dok se ne isključi PML.

Ljekar specijalista treba ispitati pacijenta kako bi utvrdio da li simptomi ukazuju na neurološku disfunkciju te ako ukazuju, da li su ti simptomi tipični za MS ili možda upućuju na PML ili JCV GCN. Ako postoji bilo kakva sumnja, dalje ispitivanje, uključujući sliku MR, najbolje s kontrastom (poređena s početnim MR-om prije liječenja), testiranje cerebrospinalne tečnosti (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF) na JC virusnu DNK i ponavljanje neuroloških testova, treba razmotriti kao što je opisano u Informacijama za ljekare i Smjernicama za liječenje (vidjeti Smjernicu za edukaciju). Jednom kada je klinički ljekar isključio PML i/ili JCV GCN (ako je potrebno, ponovljenim kliničkim, slikovnim i/ili laboratorijskim ispitivanjima ako postoji klinička sumnja), primjena se može nastaviti.

Ljekar treba naročito obratiti pažnju na simptome koji upućuju na PML ili JCV GCN, a koje pacijent ne primjećuje (npr. kognitivni, psihijatrijski simptomi ili cerebelarni sindrom). Pacijente treba takođe savjetovati da obavijeste svog partnera ili staratelje o svom liječenju, jer oni mogu primijetiti simptome kojih pacijent nije svjestan.

PML je bio prijavljen nakon prestanka liječenja ovim lijekom kod pacijenata koji u vrijeme prestanka liječenja nisu imali nalaze koji bi upućivali na PML. Pacijenti i ljekari trebaju i dalje slijediti isti protokol praćenja i biti oprezni u slučaju bilo kakvih novih znakova ili simptoma koji mogu upućivati na PML do otprilike 6 mjeseci po prestanku liječenja lijekom Tysabri.

Ako pacijent razvije PML, doziranje natalizumaba se mora trajno prekinuti.

Nakon obnavljanja imunološkog sistema kod imunokompromitovanih pacijenata s PML-om primijećen je poboljšani ishod bolesti.

Na osnovu retrospektivne analize pacijenata liječenih natalizumabom od njegova odobrenja, nije primijećena razlika u 2-godišnjem preživljavanju nakon dijagnoze PML-a između pacijenata kod kojih je primijenjen PLEX i onih kod kojih nije. Za odgovore na druga pitanja u vezi s liječenjem PML-a vidjeti Informacije za ljekare i Smjernice za liječenje.

PML i IRIS (engl. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* - Upalni sindrom imunološke obnove)

IRIS se pojavljuje skoro kod svih pacijenata s PML-om, liječenih ovim lijekom, nakon povlačenja ili uklanjanja lijeka. Smatra se da je IRIS rezultat obnove imunološke funkcije kod pacijenata s PML-om, koji može dovesti do ozbiljnih neuroloških komplikacija i može biti smrtonosan. Potrebno je praćenje razvoja IRIS-a i treba preduzeti odgovarajuće liječenje prateće upale tokom oporavljanja od PML-a (za dodatne informacije vidjeti Informacije za ljekare i Smjernice za liječenje).

Infekcije uključujući druge oportunističke infekcije

Druge oportunističke infekcije bile su prijavljene kod upotrebe ovog lijeka, prvenstveno kod pacijenata s Crohn-ovom bolešću koji su bili imunokompromitovani ili gdje je postojala značajna komorbidnost. Ipak, povećan rizik od drugih oportunističkih infekcija kod upotrebe lijeka kod pacijenata bez ovih komorbidnosti ne može trenutno biti isključen. Oportunističke infekcije su takođe bile primijećene kod pacijenata s MS-om liječenih ovim lijekom kao monoterapijom (vidjeti dio 4.8).

Ovo liječenje povećava rizik od razvoja encefalitisa i meningitisa uzrokovanih herpes simplex i varicella zoster virusima. Ozbiljni, po život opasni, a ponekad i smrtonosni slučajevi prijavljeni su nakon stavljanja

lijeka u promet kod pacijenata s multiplom sklerozom koji su primali ovu terapiju (vidjeti dio 4.8). Ako se herpesni encefalitis ili meningitis pojave, liječenje treba prekinuti i treba primijeniti odgovarajuće liječenje herpesnog encefalitisa ili meningitisa.

Akutna retinalna nekroza je rijetka fulminantna virusna infekcija mrežnice koju uzrokuje obitelj herpes virusa (npr. varicella zoster). Akutna retinalna nekroza je primijećena kod pacijenata koji su primali ovaj lijek i može potencijalno izazvati sljepoću. Pacijente sa simptomima na oku poput smanjene oštine vida, crvenila oka i bola u oku, treba uputiti na pregled mrežnice radi utvrđivanja akutne retinalne nekroze. Nakon kliničke dijagnoze akutne retinalne nekroze treba razmotriti prekid primjene ovog lijeka kod tih pacijenata.

Ljekari koji propisuju lijek trebaju biti svjesni mogućnosti da se druge oportunističke infekcije mogu pojaviti tokom terapije te ih trebaju uključiti u diferencijalnu dijagnozu infekcija koje se javljaju kod pacijenata liječenih natalizumabom. Ako se sumnja na oportunističku infekciju, doziranje treba obustaviti sve dok daljnim ispitivanjima ne bude moguće isključiti ovakve infekcije.

Ako pacijent koji prima ovaj lijek razvije oportunističku infekciju, primjenu lijeka se mora trajno prekinuti.

Smjernica za edukaciju

Svi ljekari koji namjeravaju propisati ovaj lijek moraju biti sigurni da su upoznati s Informacijama za ljekare i Smjernicama za liječenje.

Ljekari moraju razmotriti koristi i rizike terapije natalizumabom s pacijentima te im dati Karticu s upozorenjima za pacijenta. Pacijente treba poučiti da ako razviju bilo kakvu infekciju da tada treba da obavijeste svog ljekara da su bili liječeni ovim lijekom.

Ljekari trebaju savjetovati pacijente o važnosti neprekinutog doziranja, naročito u početnim mjesecima liječenja (vidjeti preosjetljivost).

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti bile su vezane za ovaj lijek, uključujući ozbiljne sistemske reakcije (vidjeti dio 4.8). Ove reakcije su se uglavnom pojavile tokom infuzije ili do 1 sat nakon završetka infuzije. Rizik za preosjetljivost bio je najveći kod početnih infuzija i kod pacijenata ponovo izloženih liječenju nakon početne kratke izloženosti (jedna ili dvije infuzije) i produženog perioda (tri mjeseca ili duže) bez liječenja. Ipak, rizik od reakcija preosjetljivosti treba uzeti u obzir kod svake primijenjene infuzije.

Pacijente treba pratiti tokom infuzije i 1 sat nakon završetka infuzije (vidjeti dio 4.8). Sredstva za liječenje reakcija preosjetljivosti trebaju biti dostupna.

Primjenu ovog lijeka treba prekinuti i započeti s odgovarajućom terapijom kod prvih simptoma ili znakova preosjetljivosti.

Pacijenti kod kojih se pojavila reakcija preosjetljivosti moraju trajno prekinuti liječenje natalizumabom.

Istovremeno liječenje imunosupresivima

Sigurnost i efikasnost ovog lijeka u kombinaciji s drugim terapijama imunosupresivima i antineoplastičima nisu bile u potpunosti utvrđene. Istovremena upotreba ovih supstanci s ovim lijekom može povećati rizik od infekcija, uključujući oportunističke infekcije, te je zato kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

U kliničkim ispitivanjima faze 3 kod multiple skleroze s natalizumabom primijenjenim intravenskom infuzijom, istovremeno liječenje relapsa kratkotrajnom terapijom kortikosteroidima nije bilo povezano s povećanom stopom infekcija. Kratkotrajna terapija kortikosteroidima stoga se može primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekom.

Prethodno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim terapijama

Pacijenti koji su u prošlosti liječeni imunosupresivnim lijekovima imaju povećan rizik za PML. Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenile efikasnost i sigurnost ovog lijeka kada pacijenti prelaze s terapija koje mijenjaju tok bolesti i imaju imunosupresivni efekat. Nije poznato postoji li kod pacijenata koji prelaze s tih terapija na ovaj lijek povećan rizik od PML-a, stoga te pacijente treba češće nadzirati (tj. slično kao i pacijente koji prelaze s imunosupresivnih lijekova na ovaj lijek, vidjeti MR snimanje za PML).

Pažnja je potrebna kod pacijenata koji su prethodno primali imunosupresive jer treba proći dovoljno vremena da se ponovo uspostavi imunološka funkcija. Ljekari moraju ispitati svaki pojedinačni slučaj kako bi utvrdili da li postoji dokaz stanja imunokompromitovanosti prije početka liječenja (vidjeti dio 4.3).

Kada pacijenti prelaze s druge terapije koja mijenja tok bolesti na ovaj lijek, mora se uzeti u obzir poluvijek i način djelovanja te druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imunološki efekat, a da se istovremeno minimizira rizik od reaktivacije bolesti. Kako bi se osiguralo da su nestali imunološki efekti prethodne terapije (tj. citopenija), prije početka liječenja preporučuje se kontrola kompletne krvne slike (KKS, uključujući limfocite).

Pacijenti mogu direktno preći s interferona beta ili glatiramer acetata na natalizumab, uz uslov da nema znakova značajnih abnormalnosti povezanih s liječenjem, poput neutropenije i limfopenije.

Kada pacijenti prelaze s dimetil fumarata, period ispiranja lijeka iz organizma treba biti dovoljno dug da se broj limfocita oporavi prije nego što započne liječenje.

Nakon prekida liječenja fingolimodom, broj limfocita progresivno se vraća u normalan raspon unutar 1 do 2 mjeseca nakon prestanka terapije. Period ispiranja lijeka iz organizma treba biti dovoljno dug da se broj limfocita oporavi prije nego što započne liječenje.

Teriflunomid se sporo eliminiše iz plazme. Bez ubrzanog postupka eliminacije, klirens teriflunomida iz plazme može trajati od nekoliko mjeseci do 2 godine. Preporučuje se ubrzani postupak eliminacije opisan u Sažetku karakteristika lijeka za teriflunomid ili, u drugom slučaju, period ispiranja lijeka iz organizma ne smije biti kraći od 3,5 mjeseca. Kada pacijenti prelaze s teriflunomida na ovaj lijek, potreban je oprez zbog mogućih istovremenih imunoloških efekata.

Alemtuzumab ima izrazito dugotrajne imunosupresivne efekte. Budući da stvarno trajanje tih efekata nije poznato, ne preporučuje se započeti liječenje ovim lijekom poslije alemtuzumaba osim kada je za pojedinog pacijenta jasno da su koristi veće od rizika.

Imunogenost

Pogoršanja bolesti ili slučajevi vezani za infuziju mogu ukazati na razvoj antitijela na natalizumab. U tim slučajevima prisustvo antitijela treba ispitati te ako ista ostaju pozitivna u potvrdnom testu nakon najmanje 6 sedmica, liječenje treba prekinuti, jer su perzistentna antitijela povezana sa znatnim smanjenjem efikasnosti ovog lijeka i povećanom učestalošću reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Pošto pacijenti koji su na početku bili kratko izloženi ovom lijeku i nakon toga imali produženi period bez liječenja, imaju veći rizik za razvoj antitijela na natalizumab i/ili preosjetljivost nakon ponovnog doziranja, prisustvo antitijela treba ispitati, te ako ista ostaju pozitivna u potvrdnom testu nakon najmanje 6 sedmica, pacijent se ne smije dalje liječiti natalizumabom (vidjeti dio 5.1).

Oštećenja jetre

Spontane ozbiljne neželjene reakcije oštećenja jetre bile su prijavljene tokom postmarketinške faze (vidjeti dio 4.8). Ova oštećenja jetre mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tokom liječenja, čak i nakon prve doze. U nekim primjerima, reakcija se ponovo pojavila kada je liječenje bilo ponovo uvedeno. Neki pacijenti, koji su

u svojoj medicinskoj prošlosti imali abnormalne jetrene testove, doživjeli su pogoršanje abnormalnih jetrenih testova dok su bili na liječenju. Pacijenti bi zbog oštećene funkcije jetre trebali biti adekvatno praćeni i poućeni da kontaktiraju svog ljekara u slućaju znakova i simptoma koji navode na pojavu oštećenja jetre, kao što su ųutica i povraćanje. U slućajevima znaćajnog oštećenja jetre ovaj lijek bi trebalo prekinuti.

Trombocitopenija

Kod primjene natalizumaba prijavljena je trombocitopenija, ukljućujući imunološku trombocitopenićnu purpuru (ITP). Kasno dijagnosticiranje i lijećenje trombocitopenije moųe dovesti do ozbiljnih i po ųivot opasnih posljedica. Pacijente treba uputiti da odmah jave svom ljekaru ako primijete bilo kakve znakove neobićnog ili produųenog krvarenja, petehije ili spontano stvaranje modrica. Ako se utvrdi postojanje trombocitopenije, treba razmotriti prekid primjene natalizumaba.

Prekid terapije

Ako se donese odluka o prekidu lijećenja natalizumabom, ljekar treba biti svjestan da natalizumab ostaje u krvi i ima farmakodinamićke efekte (npr. povećan broj limfocita) tokom pribliųno 12 sedmica nakon zadnje doze. Zapoćinjanje drugih terapija u ovom periodu će dovesti do istovremenog izlaganja natalizumabu. Za lijekove kao što su interferon i glatiramer-acetat, istovremeno izlaganje u ovom periodu nije bilo povezano s rizicima za sigurnost tokom klinićkih ispitivanja. Nisu dostupni podaci kod pacijenata s MS-om o istovremenom izlaganju imunosupresivnom lijećenju. Upotreba ovih lijekova ubrzo nakon prekida natalizumaba moųe voditi dodatnom imunosupresivnom efektu. Ovo bi trebalo paųljivo razmatrati od slućaja do slućaja, te po mogućnosti dozvoliti da proće period uklanjanja natalizumaba. Kratkotrajna lijećenja steroidima korištenim za lijećenje relapsa nisu bila povezana s povećanim infekcijama tokom klinićkih ispitivanja.

Sadržaj natrijuma

Prije razrjeđivanja, ovaj lijek sadri 52 mg natrijuma po boćici lijeka, što odgovara 2,6% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Natalizumab je kontraindiciran u kombinaciji s drugim bolest modifizirajućim terapijama (vidjeti dio 4.3).

Imunizacija

U randomiziranoj, otvorenoj studiji na 60 pacijenata s relapsnom MS nije bilo znaćajne razlike u humoralnom imunološkom odgovoru na tetanus toksoid (recall antigen), a samo nešto sporiji i smanjen humoralni imunološki odgovor na neoantigen (hemocianin iz školjke) primijećen je kod pacijenata koji su bili 6 mjeseci lijećeni ovim lijekom u poređenju s kontrolnom grupom koja nije lijećena. ųive vakcine nisu bile ispitivane.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

ųene u reproduktivnom periodu

Ako ųena zatrudni tokom primanja ovog lijeka, trebalo bi razmotriti prekid primjene lijeka. Prilikom procjene koristi i rizika primjene ovog lijeka tokom trudnoće, treba uzeti u obzir klinićko stanje pacijentice i mogući povratak aktivnosti bolesti nakon prekida primjene lijeka.

Trudnoća

Studije na ųivotinjama pokazale su reproduktivnu toksićnost (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz kliničkih ispitivanja, registra za prospektivno praćenje trudnoća, slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i dostupne literature ne ukazuju da izloženost natalizumabu ima efekat na ishod trudnoće.

Završen registar za prospektivno praćenje trudnoća s lijekom Tysabri sadržavao je 355 trudnoća s dostupnim ishodima. Bilo je 316 živorođene djece, od kojih je za 29 prijavljeno da imaju urođene mane. Šesnaest od tih 29 klasificirano je kao teške urođene mane. Ta stopa mana odgovara stopi mana prijavljenih u drugim registrima trudnoća koji uključuju pacijentice s multiplom sklerozom. Nema dokaza o određenom obrascu urođenih mana pri primjeni ovog lijeka.

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolisana ispitivanja terapije natalizumabom kod trudnica.

Tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su trombocitopenija i anemija kod dojenčadi koju su rodile žene izložene natalizumabu tokom trudnoće. Preporučuje se praćenje broja trombocita, hemoglobina i hematokrita kod novorođenčadi koju su rodile žene izložene natalizumabu tokom trudnoće.

Ovaj lijek se smije koristiti tokom trudnoće samo ako za to postoji jasna potreba. Ako žena zatrudni tokom terapije natalizumabom, treba razmotriti prekid primjene natalizumaba.

Dojenje

Natalizumab se izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Efekat natalizumaba na novorođenčad/bebe je nepoznat. Dojenje bi trebalo prekinuti tokom liječenja natalizumabom.

Plodnost

Smanjenja plodnosti kod ženki zamorca primijećena su u jednoj studiji kod doza većih od doze za ljude; natalizumab nije uticao na plodnost mužjaka.

Smatra se malo vjerovatnim da će natalizumab uticati na plodnost kod ljudi nakon upotrebe maksimalne preporučene doze.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Tysabri ima manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Nakon primjene ovog lijeka može se pojaviti vrtoglavica (vidjeti dio 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

U placebo kontrolisanim ispitivanjima na 1617 pacijenata s MS-om liječenih natalizumabom do 2 godine (placebo: 1135 pacijenata), neželjena dejstva koja su vodila do prekida terapije pojavila su se kod 5,8% pacijenata liječenih natalizumabom (placebo: 4,8% pacijenata). Tokom 2-godišnjeg trajanja studija, 43,5% pacijenata liječenih natalizumabom prijavilo je neželjene reakcije (placebo: 39,6%).

U kliničkim ispitivanjima na 6786 pacijenata liječenih natalizumabom (intravenska infuzija i supkutana injekcija) najčešće neželjene reakcije povezane s primjenom natalizumaba bile su glavobolja (32%), nazofaringitis (27%), umor (23%), infekcija mokraćnog sistema (16%), mučnina (15%), artralgijska (14%) i vrtoglavica (11%).

Tabelarni spisak neželjenih reakcija

U tabeli 1 u nastavku prikazane su neželjene reakcije koje proizilaze iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet i spontanijh prijava. Unutar klasifikacije organskih sistema neželjene reakcije su navedene pod sljedećim učestalostima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može

se procijeniti iz dostupnih podataka).U sklopu svake kategorije učestalosti neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije

MedDRA - klasifikacija organskih sistema	Učestalost neželjenih reakcija				
	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>	Nazofaringitis Infekcija mokraćnog sistema	Herpes infekcija	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	Oftalmološki herpes	Herpetični meningoencefalitis Neuropatija granularnih ćelija prouzrokovana JC virusom Nekrotizirajuća herpetična retinopatija
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		Anemija	Trombocitopenija Imuna trombocitopenična purpura (ITP) Eozinofilija	Hemolitička anemija Nukleirane crvene ćelije	
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>		Preosjetljivost	Anafilaktička reakcija Upalni sindrom imunološke rekonstrukcije		
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Vrtoglavica Glavobolja				
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Navale crvenila			
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Dispneja			
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Mučnina	Povraćanje			
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				Hiperbilirubinemija	Oštećenje jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Pruritus Osip Urtikarija		Angioedem	
<i>Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Artralgija				
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu</i>	Umor	Pireksija Drhtavica Reakcija na mjestu	Edem lica		

<i>primjene</i>		infuzije Reakcija na mjestu injekcije			
<i>Pretrage</i>			Povišeni jetreni enzimi Prisutna antitijela specifična za lijek		
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Reakcija povezana s infuzijom				

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije povezane s infuzijom (engl. Infusion-related reactions, IRR)

U 2-godišnjim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata s MS-om, slučaj povezan s infuzijom određen je kao neželjeno dejstvo koje se javlja tokom infuzije ili unutar 1 sata po završetku infuzije. Ovo se je pojavilo kod 23,1% pacijenata s MS-om liječenih natalizumabom (placebo: 18,7%). Slučajevi prijavljeni češće s natalizumabom nego s placeboom uključili su vrtoglavicu, mučninu, urtikariju i rigor.

Reakcije preosjetljivosti

U 2-godišnjim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata s MS-om, reakcije preosjetljivosti pojavile su se kod do 4% pacijenata. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije pojavile su se kod manje od 1% pacijenata koji su primali ovaj lijek. Reakcije preosjetljivosti obično su se pojavile tokom infuzije ili unutar 1 sata po završetku infuzije (vidjeti dio 4.4). U postmarketinškom iskustvu bile su prijave reakcija preosjetljivosti koje su se pojavile s jednim ili više sljedećih povezanih simptoma: hipotenzija, hipertenzija, bol u grudima, neprijatan osjećaj u grudima, dispneja, angioedem, dodatno uz običajnije simptome kao što su osip i urtikarija.

Imunogenost

Kod 10% pacijenata antitijela na natalizumab otkrivena su tokom 2-godišnjih kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod pacijenata s MS-om. Perzistentna anti-natalizumab antitijela (jedan pozitivan test potvrđen kod ponovnog testiranja najmanje 6 sedmica kasnije) razvila su se kod približno 6% pacijenata. Antitijela su otkrivena u samo jednom slučaju kod dodatnih 4% pacijenata. Perzistentna antitijela bila su povezana sa znatnim smanjenjem efikasnosti natalizumaba i povećanom učestalošću reakcija preosjetljivosti. Dodatne, s infuzijom povezane reakcije, udružene s perzistentnim antitijelima uključile su rigor, mučninu, povraćanje i navale crvenila (vidjeti dio 4.4).

Ako se nakon približno 6 mjeseci terapije posumnja na perzistentna antitijela na osnovu smanjene efikasnosti ili pojave slučajeva povezanih s infuzijom, ista se mogu otkriti i potvrditi kasnijim testom 6 sedmica nakon prvog pozitivnog testa. Pošto kod pacijenata s perzistentnim antitijelima efikasnost može biti smanjena ili učestalost reakcija preosjetljivosti ili reakcija povezanih s infuzijom može biti povećana, liječenje treba biti prekinuto kod pacijenata koji razvijaju perzistentna antitijela.

Infekcije, uključujući PML i oportunističke infekcije

U 2-godišnjim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata s MS-om, učestalost infekcije bila je oko 1,5 po pacijentu godišnje, i kod natalizumabom i kod placeboom liječenih pacijenata. Priroda infekcija bila je općenito slična kod natalizumabom i kod placeboom liječenih pacijenata. Slučaj dijareje uzrokovane protozom rodu *Cryptosporidium* bio je prijavljen u kliničkim ispitivanjima MS-a. U drugim kliničkim ispitivanjima bili su prijavljeni slučajevi dodatnih oportunističkih infekcija, od kojih su neke bile smrtonosne.

Većina pacijenata nije prekinula terapiju natalizumabom tokom infekcija i oporavili su se nakon odgovarajućeg liječenja.

U kliničkim ispitivanjima, herpes infekcije (*varicella-zoster virus*, *herpes-simplex virus*) pojavljivale su se neznatno učestalije kod natalizumabom liječenih pacijenata nego kod placebom liječenih pacijenata. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih ozbiljnih, opasnih po život i ponekad smrtonosnih slučajeva encefalitisa i meningitisa uzrokovanih herpes simplex ili varicella zoster virusima kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji su primali natalizumab. Liječenje natalizumabom prije pojave te bolesti trajalo je nekoliko mjeseci do nekoliko godina (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi akutne retinalne nekroze kod pacijenata koji su primali ovaj lijek. Neki slučajevi zabilježeni su kod pacijenata s herpes infekcijama centralnog nervnog sistema (CNS) (npr. herpesnim meningitisom i encefalitisom). Ozbiljni slučajevi akutne retinalne nekroze koji su zahvatili jedno ili oba oka doveli su do sljepoće kod nekih pacijenata. Liječenje zabilježeno u tim slučajevima uključivalo je antivirusnu terapiju, a u nekim slučajevima operaciju (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi PML-a bili su prijavljeni iz kliničkih ispitivanja, postmarketinških studija opažanja i posmarketinškog pasivnog nadgledanja. PML obično dovodi do teške onesposobljenosti ili smrti (vidjeti dio 4.4). Slučajevi JCV GCN-a su takođe prijavljeni tokom postmarketinške primjene lijeka Tysabri. Simptomi JCV GCN-a su slični PML-u.

Oštećenja jetre

Spontani slučajevi ozbiljnih oštećenja jetre, povišenih jetrenih enzima te hiperbilirubinemije bili su prijavljeni tokom postmarketinške faze (vidjeti dio 4.4).

Anemija i hemolitička anemija

Kod pacijenata koji su liječeni ovim lijekom u postmarketinškim opservacijskim studijama, prijavljeni su rijetki, ozbiljni slučajevi anemije i hemolitičke anemije.

Zloćudne tvorbe

Razlike u učestalosti ili prirodi zloćudnih tvorbi između natalizumabom i placebom liječenih pacijenata nisu primjećene tokom 2 godine liječenja. Ipak se praćenje kroz duže periode liječenja zahtjeva prije nego se bilo koji uticaj natalizumaba na zloćudne tvorbe može isključiti (vidjeti dio 4.3).

Uticaj na laboratorijske testove

U 2-godišnjim kontrolisanim kliničkim istraživanjima na pacijentima s MS-om, liječenje natalizumabom bilo je povezano s povećanjem broja limfocita, monocita, eozinofila, bazofila i nezrelih crvenih krvnih ćelija - eritroblasta. Povećanja kod neutrofila nisu primijećena. Povećanja limfocita, monocita, eozinofila i bazofila od osnovnog nivoa kretala su se u rasponu od 35% do 140% za pojedine vrste ćelija, ali je srednji broj ćelija ostao u normalnim okvirima pri intravenskoj primjeni. Tokom liječenja intravenskim oblikom ovog lijeka primijećena su mala smanjenja hemoglobina (srednje smanjenje 0,6 g/dL), hematokrita (srednje smanjenje 2%) i broja crvenih krvnih ćelija (srednje smanjenje $0,1 \times 10^6/L$). Sve promjene u hematološkim varijablama vratile su se na vrijednosti prije liječenja, obično u roku 16 sedmica nakon zadnje doze lijeka i promjene nisu bile povezane s kliničkim simptomima. U postmarketinškom iskustvu bile su takođe prijave eozinofilije (broj eozinofila $> 1500/mm^3$) bez kliničkih simptoma. U takvim slučajevima gdje je terapija prekinuta, povišeni nivoi eozinofila bili su normalizovani.

Trombocitopenija

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena učestalost trombocitopenije i imune trombocitopenične purpуре (ITP) bila je manje često.

Pedijatrijska populacija

Ozbiljni neželjeni događaji su procijenjeni kod 621 pedijatrijskog pacijenta s multiplom sklerozom uključenog u metaanalizu (vidjeti takođe dio 5.1). U granicama ovih podataka, nisu identificirani novi sigurnosni signali u ovoj populaciji pacijenata. U metaanalizi je prijavljen 1 slučaj herpesnog meningitisa. Metaanaliza nije pokazala slučajeve PML-a, ali su tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni slučajevi PML-a kod pedijatrijskih pacijenata liječenih natalizumabom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Sigurnost doza većih od 300 mg nije adekvatno procijenjena. Nije utvrđena maksimalna količina natalizumaba koja se može sigurno primijeniti.

Nije poznat antidot za predoziranje natalizumabom. Liječenje se sastoji od prekida primjene lijeka i suportivne terapije po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, monoklonska antitijela

ATK oznaka: L04AG03

Lijek Tysabri je biološki lijek.

Farmakodinamički efekti

Natalizumab je selektivni inhibitor adhezijskih molekula koji se veže za α 4-podjedinicu humanih integrina, koja je izrazito prisutna na površini svih leukocita, s izuzetkom neutrofila. Natalizumab se specifično veže za α 4 β 1 integrin te time sprječava interakciju s njegovim srodnim receptorom, adhezijskom molekulom-1 vaskularnih ćelija (engl. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) i s ligandima osteopontinom i alternativnim vezivnim područjem fibronektina, veznim segmentom-1 (engl. '*connecting segment-1*', CS-1). Natalizumab sprječava interakciju α 4 β 7 integrina s adhezijskom molekulom-1 mukozno adresinskih ćelija (engl. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*, MadCAM-1). Poremećaj ovih molekulskih interakcija sprječava prelaz mononuklearnih leukocita preko endotela u upaljeno tkivo parenhima. Daljnji

mehanizam djelovanja natalizumaba mogao bi biti sprječavanje neprestanih upalnih reakcija u oboljelim tkivima inhibicijom interakcije leukocita koji na površini imaju $\alpha 4$ s njihovim liganadima u izvanćelijskom matriksu i na ćelijama parenhima. Natalizumab time može suzbiti upalnu aktivnost prisutnu na oboljelom mjestu i inhibirati daljnji prodor imunoloških ćelija u upaljena tkiva.

Smatra se da se lezije kod MS-a pojavljuju kada aktivirani T-limfociti pređu krvno-moždanu barijeru. Prelaz leukocita kroz krvno-moždanu barijeru uključuje interakciju između adhezijskih molekula na upalnim ćelijama i endotelnih ćelija zida krvnih sudova. Interakcija između $\alpha 4\beta 1$ i njegovih meta važan je dio patološke upale u mozgu i poremećaj ovih interakcija vodi smanjenju upale. U normalnim okolnostima VCAM-1 nije prisutan u parenhimu mozga. Međutim, u prisustvu protivupalnih citokina, dolazi do ekspresije VCAM-1 na endotelnim ćelijama, a vjerovatno i na glija ćelijama blizu mjesta upale. Za pojavu upale centralnog nervnog sistema (CNS) kod MS-a odgovorna je interakcija $\alpha 4\beta 1$ s VCAM-1, CS-1 i osteopontinom koja dovodi do snažne adhezije i prelaza leukocita u parenhim mozga te može pokrenuti upalni proces u tkivu CNS. Blokada molekularnih interakcija $\alpha 4\beta 1$ s njegovim meta smanjuje upalnu aktivnost prisutnu u mozgu kod MS-a i inhibira daljnji prodor imunoloških ćelija u upaljeno tkivo, čime smanjuje nastanak ili povećanje lezija kod MS-a.

Klinička efikasnost

Kliničko ispitivanje AFFIRM

Efikasnost monoterapije ispitana je u jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontrolisanoj studiji u trajanju od 2 godine (studija AFFIRM) kod pacijenata s RRMS-om koji su doživjeli bar 1 klinički relaps u godini prije ulaska u studiju te koji su prema Kurtzkeovoj proširenoj skali statusa invalidnosti (engl. 'Expanded Disability Status Scale', EDSS) ocijenjeni s bodovima između 0 i 5. Medijan starosti je bio 37 godina, a medijan trajanja bolesti 5 godina. Pacijenti su bili nasumice raspodijeljeni u omjeru 2:1 u grupu koja je primala lijek Tysabri od 300 mg (n=627) i grupu koja je primala placebo (n=315) svake 4 sedmice do 30 infuzija. Neurološka ispitivanja su provedena svakih 12 sedmica, te kod sumnje na relaps. Godišnje su provedena MR ispitivanja za T1 lezije utvrđene gadolinijumom i za T2 hiperintenzivne lezije.

Karakteristike i rezultati studije prikazani su u tabeli 2.

Tabela 2. Ispitivanje AFFIRM: osnovne karakteristike i rezultati		
Dizajn	Monoterapija; randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolisano paralelnom placebo grupom u trajanju od 120 sedmica	
Ispitanici	RRMS (McDonaldovi kriteriji)	
Liječenje	Placebo/Natalizumab 300 mg i.v. svake 4 sedmice	
Ishod nakon prve godine	Stopa relapsa	
Ishod nakon druge godine	Napredovanje na EDSS	
Sekundarni ishodi ispitivanja	Varijable dobivene na osnovu stope relapsa / varijable dobivene na osnovu MR	
Ispitanici	Placebo	Natalizumab
Randomizacija	315	627
Broj ispitanika na kraju prve godine	296	609
Broj ispitanika na kraju druge godine	285	589
Medijan starosti (raspon)	37 (19-50)	36 (18-50)
Medijan trajanja MS u godinama (raspon)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Medijan vremena od postavljanja dijagnoze u godinama (raspon)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Medijan broja relapsa u prethodnih 12 mjeseci (raspon)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Medijan (raspon) EDSS bodova na početku	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)

REZULTATI		
Godišnja stopa relapsa		
Nakon jedne godine (primarni ishod)	0,805	0,261
Nakon dvije godine	0,733	0,235
Jedna godina	Koeficijent učestalosti 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dvije godine	Koeficijent učestalosti 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Bez relapsa		
Nakon jedne godine	53%	76%
Nakon dvije godine	41%	67%
Onesposobljenost		
Udio napredovanja bolesti ¹ (potvrđeno nakon 12 sedmica; primarni ishod)	29%	17%
	Koeficijent rizika 0,58, CI _{95%} 0,43 ; 0,73, p<0,001	
Udio napredovanja bolesti ¹ (potvrđeno nakon 24 sedmice)	23%	11%
	Koeficijent rizika 0,46, CI _{95%} 0,33 ; 0,64, p<0,001	
MR (0-2 godine)		
Medijan % promjene volumena T2 hiperintenzivnih lezija	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Srednja vrijednost broja novih ili novorastućih T2 hiperintenzivnih lezija	11,0	1.9 (p<0,001)
Srednja vrijednost broja T1 hipointenzivnih lezija	4,6	1.1 (p<0,001)
Srednja vrijednost broja lezija utvrđenih gadolinijumom	1,2	0.1 (p<0,001)
¹ Napredovanje onesposobljenosti određeno je kao povećanje za najmanje 1,0 EDSS bod u odnosu na početne EDSS bodove >=1,0 održano tokom 12 ili 24 sedmice ili kao povećanje za najmanje 1,5 EDSS bod u odnosu na početne EDSS bodove =0 održano tokom 12 ili 24 sedmice.		

U podgrupi pacijenata kod kojih postoji indikacija za liječenje brzonapredujuće RRMS (pacijenti s 2 ili više relapsa i 1 ili više lezija utvrđenih gadolinijumom) godišnja učestalost relapsa bila je 0,282 u grupi liječenoj natalizumabom (n = 148) i 1,455 u placebo grupi (n = 61) (p<0,001). Koeficijent rizika za napredovanje onesposobljenosti bio je 0,36 (95% CI : 0,17, 0,76) p = 0,008. Ovi rezultati su dobiveni na osnovu *post hoc* analize te ih treba oprezno tumačiti. Podaci o težini relapsa prije uključanja pacijenata u studiju nisu dostupni.

Program opažanja za lijek Tysabri

Interim analiza rezultata (od maja 2015.) dobijenih u multicentričnom ispitivanju faze 4 s jednom grupom ispitanika (n = 5770) u programu opažanja za lijek Tysabri koje je u toku, pokazala je da se kod pacijenata koji prelaze s beta interferona (n = 3255) ili glatiramer acetata (n = 1384) na lijek Tysabri, zadržalo značajno smanjenje godišnje stope relapsa (p < 0,0001). Srednje vrijednosti EDSS bodova ostale su stabilne 5 godina. Skladno rezultatima efikasnosti opaženim kod pacijenata koji su na lijek Tysabri prelazili s beta interferona ili glatiramer acetata, za one kod kojih je prelaz bio s fingolimoda (n = 147) na ovaj lijek opaženo je značajno smanjenje godišnje stope relapsa, što je ostalo stabilno 2 godine, a srednje vrijednosti EDSS bodova ostale su slične od početka do 2. godine. Kod interpretacije tih rezultata u ovoj podgrupi pacijenata treba uzeti u obzir ograničenu veličinu uzorka i kraće trajanje izloženosti natalizumabu.

Pedijatrijska populacija

Provedena je metaanaliza podataka nakon stavljanja lijeka u promet za 621 pedijatrijskog pacijenta s multiplom sklerozom liječenog natalizumabom (medijan godina života 17 godina, raspon godina života 7-

18 godina, 91% godina života ≥ 14 godina). U ovoj analizi, ograničena podgrupa pacijenata s podacima dostupnim prije liječenja (158 od 621 pacijenta) pokazala je smanjenje godišnje stope relapsa od 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) pre liječenja do 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Produženi interval doziranja

Tokom unaprijed određene, retrospektivne analize američkih pacijenata pozitivnih na anti-JCV antitijelo koji su intravenski primali lijek Tysabri (program propisivanja lijeka pod nazivom TOUCH), rizik od PML-a je upoređen između pacijenata liječenih prema odobrenom intervalu doziranja i pacijenata liječenih prema produženom intervalu doziranja kako je utvrđeno tokom zadnjih 18 mjeseci izloženosti (EID, prosječni interval doziranja od otprilike 6 sedmica). Većina (85%) pacijenata liječenih prema EID-u primala je odobrene doze tokom ≥ 1 godine prije prelaska na EID. Analiza je pokazala manji rizik od PML-a kod pacijenata liječenih prema EID-u (omjer hazarda = 0,06, 95% CI omjera hazarda = 0,01 - 0,22).

Efikasnost je prilagođena pacijentima koji pređu na duže doziranje nakon ≥ 1 godinu odobrenog doziranja ovog lijeka pri intravenskoj primjeni i kod kojih u godini dana prije prelaska nije došlo do relapsa. Trenutni farmakokinetički/farmakodinamički statistički modeli i simulacije upućuju na to da bi rizik od aktivnosti multiple skleroze kod pacijenata koji pređu na duži interval doziranja mogao biti veći kod pacijenata čiji je interval doziranja ≥ 7 sedmica. Ti rezultati nisu validirani prospektivnim kliničkim ispitivanjima.

Efikasnost natalizumaba primjenjivanog prema EID-u nije ustanovljena, stoga omjer koristi i rizika EID-a nije poznat (vidjeti „*Intravenska primjena svakih 6 sedmica*“).

Intravenska primjena svakih 6 sedmica

Efikasnost i sigurnost procijenjene su u prospektivnom, randomiziranom, intervencijskom, kontrolisanom, otvorenom, za ocjenjivača slijepom, međunarodnom ispitivanju faze 3 (NOVA, 101MS329). U ispitivanje su bili uključeni ispitanici s relapsno-remitentnim MS-om prema McDonaldovim kriterijima iz 2017. godine, koji su intravenski primali natalizumab svakih šest sedmica. Ispitivanje je osmišljeno kako bi se procijenila razlika u efikasnosti između režima doziranja svake 4 sedmice i svakih 6 sedmica.

U ispitivanje je randomizirano 499 ispitanika starosti između 18 i 60 godina, s EDSS bodovima $\leq 5,5$ na probiru, koji su najmanje 1 godinu liječeni i.v. natalizumabom svake 4 sedmice i bili su klinički stabilni (bez relapsa u posljednjih 12 mjeseci, bez T1 lezija utvrđenih gadolinijem (Gd) na probiru). U ispitivanju, ispitanici koji su nakon najmanje 1 godine liječenja i.v. natalizumabom svake 4 sedmice prebačeni na primjenu doze svakih 6 sedmica, procijenjeni su u odnosu na ispitanike koji su nastavili i.v. liječenje prema režimu svake 4 sedmice.

Terapijske podgrupe s doziranjem svake 4 sedmice i svakih 6 sedmica imale su slične početne demografske karakteristike s obzirom na starost, spol, trajanje izloženosti natalizumabu, državu, tjelesnu težinu, anti-JCV status i broj relapsa u godini prije primjene prve doze, broj relapsa tokom liječenja natalizumabom, broj prethodnih terapija koje mijenjaju tok bolesti i tip takve terapije.

Tabela 3. Ispitivanje NOVA: glavne karakteristike i rezultati		
Dizajn	Monoterapija; prospektivno, randomizirano, intervencijsko, kontrolisano, otvoreno, za ocjenjivača slijepo, međunarodno ispitivanje faze 3	
Ispitanici	RRMS (McDonaldovi kriteriji)	
Primjena lijeka (1. dio)	natalizumab svake 4 sedmice 300 mg i.v.	natalizumab svakih 6 sedmica 300 mg i.v.
Randomizirani	248	251

REZULTATI		
mITT ^a populacija u 1. dijelu u 72. sedmici	242	247
Nove / novorastuće (N/NR) T2 lezije od početka do 72. sedmice		
Ispitanici kod kojih je broj lezija = 0	189 (78,1%)	202 (81,8%)
= 1	7 (3,6%)	5 (2,0%)
= 2	1 (0,5%)	2 (0,8%)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8%)
nedostaje	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Prilagođena srednja vrijednost broja N/NR T2 hiperintenzivnih lezija (primarna mjera ishoda)*	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
95% CI ^{b,c}	p = 0.0755	
Udio ispitanika kod kojih su se razvile N/NR T2 lezije	4,1%	4,3%
Udio ispitanika kod kojih su se razvile T1 hipointenzivne lezije	0,8%	1,2%
Udio ispitanika kod kojih su se razvile lezije utvrđene gadolinijem	0,4%	0,4%
Prilagođena godišnja stopa relapsa	0,00010	0,00013
Udio ispitanika bez relapsa**	97,6%	96,9%
Udio ispitanika bez pogoršanja potvrđenog EDSS bodovima nakon 24. sedmice	92%	90%
<p>^a mITT populacija, koja obuhvata sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje 1 dozu lijeka prema ispitivanom režimu (kraća ili duža primjena natalizumaba) i poslije početka ispitivanja imali najmanje 1 rezultat na sljedećim procjenama kliničke efikasnosti: procjene efikasnosti provedene MR snimanjem, broj relapsa, EDSS, test fine motorike gornjih ekstremiteta (engl. <i>Hole Peg Test</i>, 9-HPT), test brzine hodanja (engl. <i>Timed 25-foot Walk</i>, T25FW), test analogije simbola i brojeva (engl. <i>Symbol Digit Modalities Test</i>, SDMT), upitnik o zadovoljstvu liječenjem (engl. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>, TSQM), klinički opšti dojam (engl. <i>Clinical Global Impression</i>, CGI).</p> <p>^b Procijenjeno pomoću negativne binomijalne regresije s liječenjem kao klasifikacijom i početnom tjelesnom težinom (≤ 80 kg u odnosu na > 80 kg), trajanjem izloženosti natalizumabu na početku (≤ 3 u odnosu na > 3 godine) i regijom (Sjeverna Amerika, Velika Britanija, Evropa i Izrael, te Australija) kao kovarijatama.</p> <p>^c Primijećene lezije uključene su u analizu bez obzira na interkurentne događaje, a vrijednosti koje nedostaju zbog izostanka efikasnosti ili sigurnosti (6 ispitanika prebačeno je na doziranje svake 4 sedmice, a po 1 ispitanik prekinuo je liječenje svakih 6 sedmica odnosno svake 4 sedmice) imputirane su prema najgorem slučaju kod ispitanika koji su primali liječenje u istoj terapijskoj grupi na isti dan posjeta ili na drugi način višestrukim imputiranjem.</p> <p>* Razlika u broju N/NR lezija primijećena između dvije terapijske grupe nastala je zbog velikog broja lezija utvrđenih kod dva ispitanika u grupi koja je primala lijek svakih 6 sedmica - kod jednog ispitanika lezije su se pojavile tri mjeseca nakon prestanka liječenja, a kod drugog je ispitanika dijagnosticiran asimptomatski PML u 72. sedmici.</p> <p>** Relapsi - klinički relapsi definisani su kao novi ili rekurentni neurološki simptomi koji nisu povezani s vrućicom ili infekcijom, a trajali su najmanje 24 sata.</p>		

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nakon ponovljene intravenske primjene natalizumaba u dozi od 300 mg kod pacijenata s MS-om, srednja vrijednost najveće primijećene koncentracije u serumu bila je $110 \pm 52 \mu\text{g/mL}$. Srednja vrijednost prosječnih najnižih koncentracija natalizumaba u stanju dinamičke ravnoteže tokom perioda doziranja s režimom primjene svake 4 sedmice bila je u rasponu od $23 \mu\text{g/mL}$ do $29 \mu\text{g/mL}$. U bilo kom trenutku određivanja, srednja vrijednost najnižih koncentracija izmjerenih uz režim doziranja svakih 6 sedmica bila je približno 60 do 70% niža od one uz režim doziranja svake 4 sedmice. Predviđeno vrijeme do uspostavljanja stanja dinamičke ravnoteže bilo je oko 24 sedmice. Analiza populacijske farmakokinetike provedena je za 12 ispitivanja i uključila je 1781 ispitanika koji je primao doze u rasponu od 1 do 6 mg/kg i fiksne doze od 150/300 mg.

Distribucija

Medijan volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 5,96 L (5,59 - 6,38 L, 95-procentni interval pouzdanosti).

Eliminacija

Procjena medijana populacije za linearni klirens bila je 6,08 mL/h, (5,75 - 6,33 mL/h, 95-procentni interval pouzdanosti), a procijenjeni medijan poluvijeka bio je 28,2 dana. Devedeset peti percentil intervala terminalnog poluvijeka je od 11,6 do 46,2 dana.

Populacijskom analizom 1781 pacijenta ispitani su uticaji odabranih kovarijati uključujući tjelesnu težinu, starost, spol, prisustvo anti-natalizumab antitijela i formulacije na farmakokinetiku. Utvrđeno je da samo tjelesna težina, prisustvo anti-natalizumab antitijela i formulacija korištena u ispitivanjima faze 2 utiču na uklanjanje natalizumaba. Klirens natalizumaba povećavao se s tjelesnom težinom manje nego proporcionalno, na način da je promjena tjelesne težine za +/- 43% rezultirala promjenom klirensa za samo -33% do 30%. Prisustvo perzistentnih anti-natalizumab antitijela povećalo je klirens natalizumaba oko 2,45 puta, što je u skladu sa smanjenim koncentracijama natalizumaba u serumu primijećenim kod pacijenata pozitivnih na perzistentna antitijela.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika natalizumaba kod pedijatrijskih pacijenata s MS-om nije utvrđena.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika natalizumaba kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom nije ispitana.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika natalizumaba kod pacijenata s jetrenom insuficijencijom nije ispitana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju nikakav poseban rizik za ljude na osnovu standardnih studija sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genske toksičnosti.

U skladu s farmakološkim djelovanjem natalizumaba, promijenjeno kretanje limfocita bilo je zapaženo kao povećanje broja bijelih krvnih ćelija kao i povećana težina slezene u većini *in vivo* studija. Ove promjene su bile reverzibilne i nije izgledalo da bi imale bilo kakve štetne toksične posljedice.

U studijama provedenim na miševima, rast i metastaza tumorskih ćelija melanoma i limfoblastičke leukemije nisu bili povećani primjenom natalizumaba.

Klastogeni ili mutageni efekti natalizumaba nisu bili primijećeni u Amesovom testu ili testovima ljudskih hromosomskih aberacija. Natalizumab nije pokazao efekte na *in vitro* testove proliferacije ili citotoksičnosti α 4-integrin-pozitivne tumorske linije.

Smanjenja plodnosti kod ženki zamorca primijećena su u jednoj studiji kod doza većih od doze za ljude; natalizumab nije uticao na plodnost mužjaka.

Uticaj natalizumaba na reprodukciju ispitan je u 5 studija, 3 na zamorcima i 2 na majmunima *Cynomolgus*. Ove studije nisu dokazale teratogene efekte ili uticaje na rast mladunčadi. U jednoj studiji na zamorcima zabilježeno je malo smanjenje preživljavanja mladunčadi. U studiji na majmunima broj pobačaja bio je udvostručen u grupama liječenim s 30 mg/kg natalizumaba u odnosu na kontrolne grupe. Ovo je bio rezultat visoke učestalosti pobačaja u liječenim grupama u prvoj kohorti što nije primijećeno u drugoj kohorti. Uticaji na učestalost pobačaja nisu zabilježeni u nekoj drugoj studiji. Studija na gravidnim majmunima *Cynomolgus* pokazala je promjene na fetusu vezane za natalizumab koje su uključile blagu anemiju, smanjen broj trombocita, povećanu težinu slezene i smanjene težine jetre i timusa. Ove promjene bile su povezane s povećanom ekstramedularnom hematopoezom u slezeni, atrofijom timusa i smanjenom jetrenom hematopoezom. Broj trombocita je takođe bio smanjen kod mladunčadi majki koje su primale natalizumab sve do poroda, ali ipak nije bilo dokaza anemije kod ove mladunčadi. Sve promjene su primijećene kod doza viših od doze za ljude te su se povukle nakon klirensa natalizumaba.

Kod majmuna *Cynomolgus* koji su primali natalizumab sve do poroda, niski nivoi natalizumaba pronađeni su u majčinom mlijeku nekih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Natrijum dihidrogenfosfat, monohidrat
Natrijum hidrogenfosfat, heptahidrat
Natrijum hlorid
Polisorbat 80 (E 433)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek Tysabri 300 mg koncentrat za rastvor za infuziju se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onim navedenim u dijelu 6.6.

6.3. Rok trajanja

Neotvorena bočica

4 godine.

Razblaženi rastvor

Hemijska i fizikalna stabilnost razblaženog rastvora dokazana je tokom 72 sata na 2 °C do 8 °C i do 30 °C. S mikrobiološke tačke gledišta, preporučuje se upotreba odmah nakon razblaživanja s 0,9%-tnim (9 mg/mL) rastvorom natrijum hlorida za injekciju. Ako se ne upotrijebi odmah, razblaženi rastvor se mora čuvati na 2 °C - 8 °C i infundirati unutar 24 sata od razblaživanja. Vrijeme čuvanja nakon razblaživanja i uslovi prije upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u vanjskoj kutiji zbog zaštite od svjetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

15 mL koncentrata u bočici (staklo tipa I) s čepom (od hlorobutilne gume) i zatvaračem (od aluminijuma) s „*flip-off*“ kapicom.

Veličina pakovanja je jedna bočica po kartonskoj kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uputstva za upotrebu:

- Provjerite da li bočica sadrži čestice prije razblaživanja i primjene. Ako primijetite čestice i/ili ako tečnost u bočici nije bezbojna i bistra do blago zamućena, bočicu ne smijete upotrijebiti.
- Koristite aseptičku tehniku kada pripremate rastvor za intravensku (i.v.) infuziju. Skinite „*flip-off*“ kapicu s bočice. Ubodite iglu šprice u bočicu kroz srednji dio gumenog čepa i izvucite 15 mL koncentrata za rastvor za infuziju.
- Dodajte 15 mL koncentrata za rastvor za infuziju u 100 mL 9 mg/mL (0,9%) rastvora natrijum hlorida za injekciju. Nježno okrenite rastvor da se potpuno izmiješa. Ne mućkajte.
- Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili rastvaračima.
- Vizualno provjerite da li razblaženi lijek sadrži čestice ili je promijenio boju prije primjene. Nemojte ga upotrijebiti ako je obojen ili ako su vidljive strane čestice.
- Razblaženi lijek treba upotrijebiti što je prije moguće i unutar 24 sata od razblaživanja. Ako je razblaženi lijek čuvan na 2 °C do 8 °C (ne zamrzavati), ostavite rastvor da se zagrije do sobne temperature prije infuzije.
- Razblaženi rastvor se daje putem intravenske infuzije tokom 1 sata brzinom od oko 2 mL po minuti.
- Po završetku infuzije isperite intravensku liniju 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum hlorida za injekciju.
- Jedna bočica je isključivo za jednokratnu upotrebu.
- Bilo koji neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Biogen International GmbH,
Neuhofstrasse 30,
6340 Baar, Švajcarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Biogen Netherlands B.V.,
Prins Mauritslaan 13,
1171 LP Badhoevedorp, Nizozemska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

„MEDIS INTERNATIONAL“ d.o.o. Sarajevo,
Ahmeta Muratbegovića 2,
71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. **BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
04-07.3-2-8145/24 od 03.03.2025.

9. **DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**
15.07.2025.