

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tysabri 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg natalizumaba.

Razredčena raztopina za infundiranje (glejte poglavje 6.6) vsebuje približno 2,6 mg na ml natalizumaba.

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti- α 4-integrin protitelo, proizvedeno na celični liniji miši in podgan z uporabo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 2,3 mmol (ali 52 mg) natrija (za več informacij glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tysabri je indicirano kot terapija, ki spreminja potek bolezni pri odraslih z zelo aktivno recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS - relapsing remitting multiple sclerosis), za sledeči skupini bolnikov:

- bolniki z zelo aktivno boleznijo, kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z vsaj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMT - disease modifying therapy) (za izjeme in podatke o vmesnih obdobjih brez zdravljenja glejte poglavji 4.4 in 5.1)
- ali
- bolniki s hitro razvijajočo se hudo RRMS, ki se kaže z 2 ali več recidivi prizadetosti v enem letu ter z 1 ali več lezijami, vidnimi z gadolinijem pri slikanju možganov z magnetno resonanco (MRS) ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim MRS.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in neprestano nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju nevroloških bolezni, v centrih s pravočasnim dostopom do MRS.

Bolnikom, ki se zdravijo s tem zdravilom, je treba dati opozorilno kartico za bolnika in jih informirati o tveganjih v zvezi z zdravilom (glejte tudi Navodilo za uporabo). Po 2 letih zdravljenja je treba bolnike ponovno informirati o tveganjih, posebej še o povečanem tveganju progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), skupaj z njihovimi skrbniki pa jih je treba tudi poučiti o zgodnjih znakih in simptomih PML.

Na voljo morajo biti viri za upravljanje s preobčutljivostnimi reakcijami in dostop do MRS.

Nekateri bolniki so bili morda zdravljeni z imunosupresivi (npr. mitoksantron, ciklofosamid, azatioprin). Ta zdravila lahko podaljšajo imunosupresijo tudi po prekinitvi zdravljenja. Zdravnik mora potrditi ustrezno odpornost pri bolnikih, preden začnejo zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravilo Tysabri 300 mg se daje kot intravenska infuzija enkrat na 4 tedne.

Nadaljevanje zdravljenja pri bolnikih, ki po 6 mesecih ne kažejo znakov izboljšanja, je treba skrbno pretehtati.

Podatki o varnosti in učinkovitosti natalizumaba po 2 letih so bili pridobljeni v kontroliranih, dvojno-slepih študijah. Po 2 letih nadaljevanja zdravljenja se je treba odločati na podlagi ponovnega ovrednotenja potencialnih koristi in tveganj. Bolnika je treba ponovno informirati o dejavnikih tveganja za PML, kot so trajanje zdravljenja, uporaba imunosupresivov pred prejemanjem tega zdravila in prisotnost protiteles proti virusu John Cunningham (JCV) (glejte poglavje 4.4).

Ponovna uporaba

Učinkovitost ponovne uporabe ni bila ugotovljena (za varnost glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Jemanje tega zdravila se ne priporoča pri bolnikih, starejših od 65 let, ker so podatki za to populacijo pomanjkljivi.

Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Kliničnih študij, s katerimi bi raziskali učinke okvare ledvic ali jeter, niso izvedli.

Mehanizem izločanja in rezultati populacijske farmakokinetike kažejo, da prilagajanje odmerka za bolnike z okvarami ledvic ali jeter morda ne bo potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

To zdravilo je za intravensko uporabo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Razredčena raztopina za infundiranje (glejte poglavje 6.6) se bolniku daje približno 1 uro. Bolnika se v času infundiranja in 1 uro po končanem infundiranju opazuje za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij.

Po prvih 12 intravenskih odmerkih zdravila Tysabri je treba bolnike med infundiranjem še naprej opazovati. Če se pri bolnikih ne pojavijo reakcije, povezane z infundiranjem, se lahko čas opazovanja po prejemu odmerka skrajša ali pa se opazovanje opusti v skladu s klinično presojo.

Bolnike, ki se po ≥ 6 -mesečni prekinitvi zdravljenja ponovno začnejo zdraviti z natalizumabom, je treba pri prvih 12 intravenskih infundiranjih v času infundiranja in še 1 uro po končanem infundiranju spremljati za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij, potem ko ponovno začnejo z zdravljenjem.

Zdravila Tysabri 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dajati kot bolusna injekcija.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

Bolniki, pri katerih je povečano tveganje oportunističnih okužb, vključno z bolniki z oslabljenim imunskim sistemom (vključno s tistimi, ki so nedavno prejeli terapijo za zaviranje imunskega odziva ali tisti z oslabljenim imunskim sistemom zaradi prejšnjega zdravljenja) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Kombinacija z drugimi DMT.

Znane aktivne maligne tvorbe razen pri bolnikih z bazocelularnim karcinomom kože.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Z jemanjem tega zdravila je povezano povečanje tveganja za PML, oportunistično okužbo, ki jo povzroča JCV, ki lahko povzroči smrt ali hudo prizadetost. Zaradi tega povečanega tveganja za razvoj PML morata tako zdravnik specialist kot tudi bolnik v vsakem primeru posebej ponovno preučiti koristi in tveganja zdravljenja; bolnike je treba ves čas spremljati v rednih intervalih in jih skupaj z njihovimi skrbniki poučiti o zgodnjih znakih in simptomih PML. JCV lahko povzroči tudi JCV nevropatijo znatih celic (JCV GCN-granule cell neuronopathy), o kateri so poročali pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom. Simptomi JCV GCN so podobni simptomom PML (tj. cerebelarni sindrom).

Naslednji dejavniki tveganja so povezani z večjim tveganjem za PML:

- Prisotnost protiteles proti JCV.
- Trajanje zdravljenja, zlasti daljše kot 2 leti. Po 2 letih je treba vse bolnike ponovno obvestiti o tveganju za PML s tem zdravilom.
- Uporaba imunosupresivov pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom.

Pri bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV, je tveganje za razvoj PML večje v primerjavi z bolniki, ki so negativni za protitelesa proti JCV. Pri bolnikih, ki imajo vse tri dejavnike tveganja za PML (tj. so pozitivni na protitelesa proti JCV **in** so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti **in** so pred tem prejeli imunosupresive), je tveganje za PML značilno večje.

Pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, pozitivnih na protitelesa proti JCV, ki pred tem niso prejeli imunosupresivov, je raven odziva na protitelesa proti JCV (indeks) povezana z ravni tveganja za PML.

Pri bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV, se predvideva, da je podaljšan interval odmerjanja zdravila Tysabri (povprečni interval odmerjanja je bil približno 6 tednov) povezan s klinično pomembnim in statistično značilnim nižjim tveganjem za PML v primerjavi z odobrenim odmerjanjem. V primeru uporabe podaljšanega intervala odmerjanja je potrebna previdnost, saj učinkovitost podaljšanega intervala odmerjanja ni bila ugotovljena, razmerje med koristmi in tveganji pa je trenutno neznano (glejte poglavje 5.1, *Intravensko dajanje enkrat na šest tednov*). Za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezn.

Bolniki, pri katerih je tveganje veliko, smejo to zdravljenje nadaljevati le, če so koristi večje od tveganj. Za oceno tveganja za PML pri različnih podskupinah bolnikov glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezn.

Testiranje za protitelesa proti JCV

Testiranje za protitelesa proti JCV daje podporne informacije za opredelitev tveganja zdravljenja s tem zdravilom. Priporoča se testiranje na serumska protitelesa proti JCV pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom ali pri bolnikih, ki zdravilo prejemajo, če status protiteles še ni znan. Pri bolnikih, ki so negativni na protitelesa proti JCV, še vedno obstaja tveganje za PML zaradi nove okužbe z JCV, stanja nihanja protiteles ali lažno negativnega rezultata testa. Vsakih 6 mesecev se priporoča ponovno testiranje bolnikov, ki so negativni na protitelesa proti JCV. Ponovno testiranje bolnikov z nizkim indeksom, ki v anamnezi nimajo predhodne uporabe imunosupresivov, se priporoča vsakih 6 mesecev, ko dosežejo časovno točko 2-letnega zdravljenja.

Za postavitev diagnoze PML ne uporabljajte testa protiteles proti JCV (ELISA). Uporaba plazmafereze/zamenjave plazme (PLEX) ali intravenskega imunoglobulina (IVIg) lahko vpliva na smiselno razlago testov za serumska protitelesa proti JCV. Bolnikov ne testirajte za serumska protitelesa proti JCV prej kot 2 tedna po PLEX zaradi odstranitve protiteles iz seruma ali prej kot 6 mesecev po IVIg (t.j. 6 mesecev = 5x razpolovni čas imunoglobulinov).

Za dodatne informacije o testiranju za protitelesa proti JCV glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezn.

Pregled z MRS za PML

Pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom morajo biti na voljo nedavno (v roku 3 mesecev) pridobljeni rezultati MRS kot referenca, preglede je treba nato ponavljati vsaj enkrat letno. Za bolnike, pri katerih je tveganje za PML večje, je treba razmisliti o pogostejšem MRS (npr. vsake 3 do 6 mesecev) po skrajšanem protokolu. To vključuje:

- bolnike, ki imajo vse tri dejavnike tveganja za PML (tj. so pozitivni na protitelesa proti JCV **in** so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti **in** so pred tem prejeli imunosupresive), ali
- bolnike z visokim indeksom protiteles proti JCV, ki so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti in se pred tem niso zdravili z imunosupresivi.

Trenutni podatki kažejo, da je tveganje za PML nizko pri indeksu 0,9 ali manj in močno naraste nad 1,5 za bolnike, ki so se s tem zdravilom zdravili dlje kot 2 leti (za več informacij glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezn).

Študij za oceno učinkovitosti in varnosti natalizumaba pri prehajanju bolnikov z DMT z imunosupresivnim učinkom niso opravili. Ni znano, ali je pri bolnikih, ki prehajajo s teh zdravljenj na to zdravilo, tveganje za PML povečano, zato je treba te bolnike pogosteje spremljati (tj. podobno kot bolnike, ki prehajajo z imunosupresivov na natalizumab).

Pri diferencialni diagnozi je treba na PML pomisliti pri vseh bolnikih z MS, ki jemljejo zdravilo Tysabri in pri katerih so prisotni nevrološki simptomi in/ali nove lezije na možganih na MRS. Poročali so o primerih asimptomatske PML na podlagi MRS in pozitivne DNK za JCV v cerebrospinalni tekočini.

Zdravniki naj za več informacij o upravljanju tveganja za PML pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, preberejo Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Pri sumu na progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) ali JCV GCN morate s terapijo prenehati, dokler se PML ne izključi.

S pregledom bolnika mora zdravnik ugotoviti, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo in, če je tako, ali so ti simptomi značilni za MS ali morda kažejo na PML ali JCV GCN. V primeru dvoma je treba razmisliti o nadaljnji ocenitvi, vključno z MRS po možnosti s kontrastom (primerjalno z izhodišnim MRS prejšnjega stanja), testiranjem CSF glede JC virusne DNK in ponovno nevrološko ocenitvijo, kot je opisano v informacijah za zdravnika in smernicah za obvladovanje bolezni (glejte smernice za usposabljanje). Ko zdravnik izključi PML in/ali JCV GCN (po potrebi s ponovnimi kliničnimi, slikovnimi in/ali laboratorijskimi preiskavami, če klinični dvom ni odstranjen), je mogoče nadaljevati z odmerjanjem.

Zdravnik mora biti še posebno pozoren na simptome, ki nakazujejo PML ali JCV GCN, katerih bolnik sam morda ne opazi (npr. kognitivni, psihiatrični simptomi ali cerebelarni sindrom). Bolniku je treba svetovati naj svojega partnerja ali negovalca o zdravljenju obvesti, ker le-ta lahko opazi simptome, katerih se bolnik sam morda ne zaveda.

Po prekinitvi uporabe tega zdravila so pri bolnikih, ki niso imeli izvidov, ki bi ob času prekinitve kazali na PML, poročali o PML. Bolniki in zdravniki naj nadaljujejo s spremljanjem po istem protokolu in naj bodo še približno 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tysabri pozorni na morebiten pojav novih znakov ali simptomov, ki bi lahko kazali na PML.

Če bolnik razvije PML med jemanjem natalizumaba, je treba zdravljenje trajno prekiniti.

Po ponovni vzpostavitvi imunskega sistema pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom s PML so opazili stabilizacijo ali izboljšan izid.

Na osnovi retrospektivne analize bolnikov, zdravljenih z natalizumabom po pridobitvi dovoljenja za promet, v obdobju dvoletnega preživetja po diagnozi PML ni bilo opaziti nobenih razlik med bolniki, ki so se zdravili s PLEX, in tistimi, ki tega zdravljenja niso prejeli. Za druge ugotovitve v zvezi z obvladovanjem PML glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

PML in IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome - vnetni sindrom imunske obnove)

IRIS se pojavi pri skoraj vseh bolnikih s PML, zdravljenih s tem zdravilom, po prekinitvi ali odstranitvi zdravila. Menijo, da je IRIS posledica imunske obnove pri bolnikih s PML, ki lahko privede do resnih nevroloških zapletov in celo smrti. Treba je uvesti nadzor za razvoj IRIS ter ustrezno zdravljenje s tem povezane vnetne reakcije v času okrevanja od PML (za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni).

Okužbe, vključno z drugimi oportunističnimi okužbami

Poročali so o drugih oportunističnih okužbah v zvezi z uporabo tega zdravila, primarno pri bolnikih s Crohnovo boleznijo z oslabljenim imunskim sistemom, ali pri katerih je obstajala znatna so-boleznost, vendar pa povečanega tveganja drugih oportunističnih okužb pri uporabi zdravila pri bolnikih brez so-obolenj trenutno ni mogoče izključiti. Oportunistične okužbe so bile odkrite tudi pri bolnikih z MS, zdravljenih s tem zdravilom v obliki monoterapije (glejte poglavje 4.8).

To zdravljenje povečuje tveganje za razvoj encefalitisa in meningitisa, ki ju povzročajo virusi herpes simplex in varicella zoster. V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih, življenjsko nevarnih in včasih smrtnih primerih pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so se zdravili s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Če pride do herpetičnega encefalitisa ali meningitisa, je treba zdravljenje z zdravilom prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje herpetičnega encefalitisa ali meningitisa.

Akutna nekroza mrežnice (ARN-acute retinal necrosis) je redka fulminantna virusna okužba mrežnice, ki jo povzroči skupina virusov herpesa (npr. varicella zoster). ARN so ugotavljali pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, in lahko povzroči slepoto. Bolnike, ki pridejo na pregled z očesnimi simptomi, kot so zmanjšana ostrina vida, rdečina in bolečine v očesu, je treba napotiti na retinalni presejalni pregled za ARN. Po postavitvi klinične diagnoze ARN je pri teh bolnikih treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom.

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, se morajo zavedati možnosti, da se lahko pri zdravljenju pojavijo tudi druge oportunistične okužbe, in jih morajo vključiti v diferencialno diagnozo okužb, ki se pojavijo pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom. Pri sumu na oportunistično okužbo je treba zdravljenje prekiniti, dokler okužbe ni mogoče dejansko izključiti z nadaljnjim vrednotenjem.

Če bolnik, ki prejema to zdravilo, razvije oportunistično okužbo, je treba zdravljenje z zdravilom trajno prekiniti.

Smernice za usposabljanje

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati to zdravilo, morajo zagotoviti, da so seznanjeni z informacijami za zdravnike in smernicami za obvladovanje bolezni.

Zdravnik se mora o koristih in tveganjih zdravljenja z natalizumabom posvetovati z bolnikom in bolniku izročiti opozorilno kartico za bolnika. Bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru razvoja kakršne koli okužbe svojega zdravnika obvestiti, da se zdravijo s tem zdravilom.

Zdravniki morajo bolnikom razložiti, da je neprekinjeno odmerjanje izjemno pomembno, še posebej v prvih mesecih zdravljenja (glejte odstavek o preobčutljivosti).

Preobčutljivost

S tem zdravilom so povezane preobčutljivostne reakcije, vključno z resnimi sistemskimi reakcijami (glejte poglavje 4.8). Reakcije so se običajno pojavile med infundiranjem ali do 1 uro po zaključenem infundiranju. Tveganje preobčutljivosti je bilo največje pri zgodnjih infuzijah in pri bolnikih, ki so bili po kratkotrajni začetni izpostavljenosti (po eni ali dveh infuzijah) in daljšem obdobju (tri mesece ali več) brez zdravljenja ponovno izpostavljeni temu zdravilu. Kljub temu je treba tveganje preobčutljivostnih reakcij upoštevati pri vsaki dani infuziji.

Bolnika se v času infundiranja in 1 uro po končanem infundiranju opazuje za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Na voljo morajo biti viri za upravljanje s preobčutljivostnimi reakcijami.

Ob pojavu prvih simptomov ali znakov preobčutljivosti prenehajte z dajanjem tega zdravila in uvedite ustrezno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so doživeli preobčutljivostno reakcijo, je treba zdravljenje z natalizumabom trajno prekiniti.

Sočasno zdravljenje z imunosupresivi

Varnost in učinkovitost tega zdravila v kombinaciji z drugimi imunosupresivi in antineoplastičnimi zdravili ni bila povsem ugotovljena. Sočasno jemanje teh učinkovin s tem zdravilom lahko poveča tveganje okužb, vključno z oportunističnimi okužbami, in je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

V kliničnih preskušanjih 3. faze MS z intravenskimi infuzijami natalizumaba ni bila ugotovljena povečana stopnja okužb pri sočasnem zdravljenju recidivov s kratkoročnim dajanjem kortikosteroidov. Kratkoročno dajanje kortikosteroidov se lahko uporablja v kombinaciji s tem zdravilom.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi terapijami

Pri bolnikih, ki so v preteklosti jemali imunosupresive, je tveganje za PML večje. Študij za oceno učinkovitosti in varnosti tega zdravila pri prehajanju bolnikov z DMT z imunosupresivnim učinkom niso opravili. Ni znano, ali je pri bolnikih, ki prehajajo s teh zdravljenj na to zdravilo, tveganje za PML povečano, zato je treba te bolnike pogosteje spremljati (tj. podobno kot bolnike, ki prehajajo z imunosupresivov na to zdravilo, glejte Pregled z MRS za PML).

Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli imunosupresive, je treba biti previden in zagotoviti dovolj časa za ponovno vzpostavitev funkcije imunskega sistema. Zdravnik mora oceniti vsak posamični primer, da ugotovi znake poslabšanja imunske odzivnosti, preden se začne zdravljenje (glejte poglavje 4.3).

Pri prehajanju bolnikov z druge DMT na to zdravilo je treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja drugega zdravljenja, da se izognemo aditivnemu imunskemu učinku, hkrati pa kar najbolj zmanjšamo tveganje za reaktivacijo bolezni. Pred uvedbo tega zdravljenja je priporočljivo narediti kompletno krvno sliko (vključno z limfociti), da zagotovimo, da so imunski učinki predhodnega zdravljenja (npr. citopenija) izzveneli.

Bolniki lahko direktno preidejo z interferona beta ali glatiramer acetata na natalizumab, če ne kažejo znakov pomembnih bolezenskih sprememb, povezanih z zdravljenjem, npr. nevtropenije in limfopenije.

Pri prehajanju z dimetilfumarata mora vmesno obdobje brez zdravljenja zadostovati, da se število limfocitov popravi, preden se začne zdravljenje.

Po ukinitvi fingolimoda se število limfocitov postopoma vrne v normalno območje v 1 do 2 mesecih po prekinitvi zdravljenja. Vmesno obdobje brez zdravljenja mora zadostovati, da se število limfocitov popravi, preden se začne zdravljenje.

Teriflunomid se počasi izloča iz plazme. Brez pospešenega postopka izločanja lahko očistek teriflunomida iz plazme traja od več mesecev do 2 leti. Priporočljiva je uporaba pospešenega postopka izločanja, opredeljenega v povzetku glavnih značilnosti zdravila za teriflunomid, ali pa vmesno obdobje brez zdravljenja ne sme biti krajše od 3,5 meseca. Pri prehajanju bolnikov s teriflunomida na to zdravilo je potrebna previdnost glede možnih sočasnih imunskih učinkov.

Alemtuzumab ima močne dolgotrajne imunosupresivne učinke. Ker dejansko trajanje teh učinkov ni znano, po alemtuzumabu ni priporočljivo začeti zdravljenja s tem zdravilom, razen če koristi očitno odtehtajo tveganja za posameznega bolnika.

Imunogenost

Poslabšanje bolezni ali z infuzijo povezani dogodki lahko kažejo na razvoj protiteles proti natalizumabu. V teh primerih je treba preveriti prisotnost protiteles in če potrditveni test po vsaj šestih tednih pokaže njihovo prisotnost, je treba zdravljenje prekiniti, saj stalna prisotnost protiteles zmanjša učinkovitost tega zdravila ter poveča pojav preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Ker za bolnike, ki so bili izpostavljeni začetnemu kratkotrajnemu odmerjanju tega zdravila, nato pa so za dalj časa prekinili zdravljenje, obstaja višje tveganje za razvoj protiteles proti natalizumabu in/ali preobčutljivostnih reakcij po ponovnem odmerjanju zdravila, je pri njih treba oceniti prisotnost protiteles in če potrditveni test po vsaj šestih tednih pokaže njihovo prisotnost, se bolnika ne sme več zdraviti z natalizumabom (glejte poglavje 5.1).

Težave z jetri

V obdobju trženja zdravila so poročali o spontanah hudih neželenih reakcijah okvare jeter (glejte poglavje 4.8). Do okvare jeter lahko pride kadar koli med zdravljenjem, tudi po prvem odmerku. V nekaterih primerih so se težave pojavile pri ponovnem zdravljenju. Pri nekaterih bolnikih, katerih testi so v preteklosti pokazali nepravilnosti v delovanju jeter, so se vrednosti med zdravljenjem še poslabšale. Zato je med zdravljenjem bolnikov potrebna pozornost glede možnega poslabšanja delovanja jeter. Bolnike je treba poučiti, da morajo takoj obvestiti svojega zdravnika, če se pojavijo znaki, ki kažejo na okvaro jeter, kot sta zlatenica ali bruhanje. V primeru hujših okvar jeter je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti.

Trombocitopenija

Ob uporabi natalizumaba so poročali o trombocitopeniji, vključno z imunsko trombocitopenično purpuro (ITP). Zapoznena diagnoza in zdravljenje trombocitopenije lahko privedeta do resnih in življenjsko nevarnih posledic. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če se jim pojavijo znaki nenavadne ali dolgotrajne krvavitve, petehije ali spontane podplutbe. Če je ugotovljena trombocitopenija, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natalizumabom.

Prenehanje zdravljenja

V primeru odločitve, da se zdravljenje z natalizumabom prekine, mora zdravnik vedeti, da ostane natalizumab v krvi in ima farmakodinamične učinke (npr. v obliki povečanega števila limfocitov) še približno 12 tednov po zadnjem odmerku. Začetek drugega zdravljenja v tem času pomeni sočasno izpostavljenost natalizumabu. V kliničnih preskušanjih sočasna izpostavljenost zdravilom, kot sta interferon in glatiramer acetat, v tem času ni pokazala povezave s tveganjem za varnost. Za MS bolnike ni podatkov v zvezi s sočasno izpostavljenostjo zdravilom, ki zavirajo imunski odziv. Uporaba teh zdravil kmalu po prenehanju dajanja natalizumaba lahko povzroči dodatni učinek zaviranja imunskega odziva. O tem je treba razmisliti na osnovi vsakega primera posebej in morda bo primerno upoštevati dobo izpiranja natalizumaba. Pri kratkoročnem dajanju steroidov za zdravljenje recidivov ni bila ugotovljena povezava s povečanjem okužb pri kliničnih preskušanjih.

Vsebnost natrija

Pred redčenjem vsebuje to zdravilo 52 mg natrija na vialo zdravila, kar je enako 2,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Natalizumab je kontraindiciran v kombinaciji z drugimi DMT (glejte poglavje 4.3).

Imunizacija

V randomizirani, odprti študiji s 60 bolniki z recidivno remitentno multiplo sklerozo ni bilo značilne razlike v humoralnem imunskem odzivu na cepljenje s tetanusnim toksoidom (recall antigen), opazili pa so le nekoliko upočasnen in zmanjšan humoralni imunski odziv na neoantigen (hemocianin iz školjke) pri bolnikih, ki so se 6 mesecev zdravili s tem zdravilom v primerjavi z nezdravljeno kontrolno skupino. Živih cepiv niso preučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske, ki zanosijo med jemanjem tega zdravila, morajo razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Ocena razmerja med koristmi in tveganji uporabe tega zdravila med nosečnostjo mora upoštevati tudi klinično stanje bolnice in možno aktivacijo bolezni po prenehanju jemanja zdravila.

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Podatki iz kliničnih preskušanj, prospektivnega registra nosečnosti, primerov v obdobju trženja zdravila in iz razpoložljive literature ne kažejo, da bi izpostavljenost natalizumabu vplivala na izide nosečnosti.

V dokončan prospektivni register nosečnosti za zdravilo Tysabri je bilo vključenih 355 nosečnosti z znanimi izidi. Živorojenih je bilo 316 otrok, od katerih so pri 29 poročali o prirojenih okvarah. Šestnajst od 29 je bilo razvrščenih med velike okvare. Stopnja okvar ustreza stopnjam okvar, o katerih so poročali v drugih registrih nosečnosti, ki so vključevali bolnike z MS. Pri tem zdravilu ni dokazov o posebnem vzorcu prirojenih okvar.

Ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij o zdravljenju nosečnic z natalizumabom.

V obdobju trženja zdravila so poročali o trombocitopeniji in anemiji pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene natalizumabu. Zato se pri novorojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene natalizumabu, priporoča spremljanje trombocitov in hemoglobina.

To zdravilo se lahko med nosečnostjo uporablja samo v nujnih primerih. Če ženska zanosi med jemanjem natalizumaba, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natalizumabom.

Dojenje

Natalizumab se izloča v materino mleko. Učinek natalizumaba na dojene novorojence/otroke ni znan. Med zdravljenjem z natalizumabom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Zmanjšanje plodnosti pri samicah budre so opazili v eni študiji z odmerki, ki so presegali odmerke pri človeku; natalizumab ni vplival na plodnost pri samcih. Možnost, da bi natalizumab vplival na plodnost pri človeku pri uporabi največjega priporočenega odmerka, ni verjetna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tysabri ima blage učinke na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju tega zdravila se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V s placebom kontroliranih preskušanjih pri 1.617 obolelih za MS, zdravljenih z natalizumabom do 2 let (placebo: 1.135), je prišlo do neželenih učinkov, zaradi katerih je bilo zdravljenje prekinjeno, pri 5,8 % bolnikov, zdravljenih z natalizumabom (placebo: 4,8 %). V študijah, ki so trajale več kot 2 leti, je 43,5 % bolnikov, zdravljenih z natalizumabom, poročalo o neželenih učinkih zdravila (placebo: 39,6 %).

V kliničnih preskušanjih pri 6786 bolnikih, zdravljenih z natalizumabom (intravensko infundiranje in subkutano injiciranje), so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z dajanjem natalizumaba, glavobol (32 %), nazofaringitis (27 %), utrujenost (23 %), okužba sečil (16 %), navzea (15 %), artralgijska (14 %) in omotica (11 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih študij, študij varnosti v obdobju trženja in spontanih poročil, so predstavljeni spodaj v preglednici 1. Navedeni so kot organski sistemi z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost neželenih učinkov				
	<i>zelo pogosti</i>	<i>pogosti</i>	<i>občasni</i>	<i>redki</i>	<i>neznana pogostnost</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	nazofaringitis, okužba sečil	okužba s herpesom	progresivna multifokalna levkoencefalopatija	oftalmični herpes	herpetični meningoencefalitis, nevropatija zrnastih celic zaradi virusa JC, nekrotizirajoča herpetična retinopatija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		preobčutljivost	anafilaktična reakcija, vnetni sindrom imunske obnove		
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		anemija	trombocitopenija, imunska trombocitopenična purpura (ITP), eozinofilija	hemolitična anemija, nukleirane rdeče krvničke	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				hiperbilirubinemija	poškodba jeter
<i>Preiskave</i>		zvišani jetrni encimi, prisotnost protiteles, specifičnih za zdravilo			
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	reakcije, povezane z infundiranjem				
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja			
<i>Bolezni prebavil</i>	navzea	bruhanje			
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	pireksija, mrzlica, reakcije na mestu infundiranja, reakcije na mestu injiciranja	edem obraza		

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost neželenih učinkov				
	<i>zelo pogosti</i>	<i>pogosti</i>	<i>občasni</i>	<i>redki</i>	<i>neznana pogostnost</i>
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		pruritus, izpuščaj, urtikarija		angioedem	
<i>Žilne bolezni</i>		zardevanje			
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica, glavobol				
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	artralgija				

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infuzijo

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS so dogodek, povezan z infuzijo, opredelili kot neželen dogodek, ki se pojavi med infundiranjem ali v eni uri od zaključenega infundiranja. Pojavil se je pri 23,1 % bolnikov z MS, ki so dobivali natalizumab (placebo: 18,7 %). Dogodki, o katerih so v primerjavi z placebom pri natalizumabu pogosteje poročali, vključujejo omotičnost, slabost, urtikarijo in rigor.

Preobčutljivostne reakcije

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS se je preobčutljivostna reakcija pojavila pri do 4 % bolnikov. Anafilaktična/anafilaktoidna reakcija se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli to zdravilo. Preobčutljivostne reakcije so se običajno pojavile med infundiranjem ali do 1 uro po zaključenem infundiranju (glejte poglavje 4.4). V izkušnjah v obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki so se pojavile z enim ali več od naslednjih simptomov: hipotenzija, hipertenzija, bolečine v prsih, nelagodje v prsih, dispneja, angioedem, poleg bolj običajnih simptomov kot sta izpuščaj in urtikarija.

Imunogenost

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS so bila pri 10 % bolnikov odkrita protitelesa proti natalizumabu. Pri približno 6 % bolnikov so se razvila obstojna proti-natalizumabna protitelesa (en pozitiven test, potrjen pri ponovnem testiranju vsaj 6 tednov kasneje). Protitelesa so bila odkrita v le enem primeru od dodatnih 4 % bolnikov. Obstojna protitelesa so povezana z občutno slabšim učinkom natalizumaba in povečano incidenco preobčutljivostnih reakcij. Dodatne reakcije zaradi infuzije, povezane z obstojnimi protitelesi, vključujejo rigor, slabost, bruhanje in vročinske valove (glejte poglavje 4.4).

Če obstaja po približno 6 mesecih zdravljenja sum na obstojna protitelesa, bodisi zaradi zmanjšane učinkovitosti ali zaradi pojava z infuzijo povezanih dogodkov, jih je mogoče odkriti in potrditi s ponovnim testom 6 tednov po prvem pozitivnem testu. Ker se lahko pri bolnikih z obstojnimi protitelesi učinkovitost zmanjša ali poveča pojavnost preobčutljivosti ali z infuzijo povezanih reakcij, je treba zdravljenje pri bolnikih, ki razvijejo obstojna protitelesa, prekiniti.

Okužbe, vključno s PML in oportunističnimi okužbami

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS je bila stopnja okužbe približno 1,5 na bolnika-letu, tako pri bolnikih zdravljenih z natalizumabom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Narava okužb bolnikov, zdravljenih z natalizumabom in tistih, zdravljenih s placebom, je bila na splošno podobna. Pri kliničnih preskušanjih v zvezi z MS so poročali o primeru diareje, povzročene s *Cryptosporidiumom*. V drugih kliničnih preskušanjih so poročali o primerih dodatnih

oportunističnih okužb, med katerimi so bile nekatere smrtne. Večina bolnikov med okužbami ni prekinila zdravljenja z natalizumabom in je z ustreznim zdravljenjem okrevala.

V kliničnih preskušanjih so bile okužbe s herpesom (virus varicella zoster, virus herpes simplex) pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom nekoliko bolj pogoste kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. V izkušnjah v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z natalizumabom, poročali o resnih, življenjsko nevarnih in včasih smrtnih primerih encefalitisa in meningitisa, ki ju povzročajo virusi herpes simplex ali virusi varicella zoster. Zdravljenje z natalizumabom pred začetkom bolezni je trajalo od nekaj mesecev do več let (glejte poglavje 4.4).

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo, opazili redke primere ARN. Nekateri primeri so se pojavili pri bolnikih z okužbami osrednjega živčnega sistema s herpesom (npr. herpetični meningitis in encefalitis). Resni primeri ARN, bodisi na enem bodisi na obeh očesih, so pri nekaterih bolnikih povzročili slepoto. Zdravljenje, o katerem so poročali pri teh primerih, je vključevalo protivirusno zdravljenje in v nekaterih primerih operacijo (glejte poglavje 4.4).

O primerih PML so poročali iz kliničnih preskušanj in iz opazovalnih študij ter pasivnega opazovanja v obdobju trženja zdravila. PML navadno vodi do hude prizadetosti ali smrti (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja zdravila Tysabri so poročali tudi o primerih JCV GCN. Simptomi JCV GCN so podobni kot pri PML.

Težave z jetri

V obdobju trženja so poročali o primerih resnih okvar jeter, povišanih jetrnih encimih in hiperbilirubinemiji (glejte poglavje 4.4).

Anemija in hemolitična anemija

V opazovalnih študijah v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, poročali o redkih, resnih primerih anemije in hemolitične anemije.

Malignosti

V času 2-letnega zdravljenja ni bilo razlik v incidenci in v naravi malignosti med bolniki zdravljenimi z natalizumabom in tistimi, ki so prejeli placebo. Vendar pa je za izključitev vseh vplivov natalizumaba na malignosti potrebno daljše obdobje opazovanja (glejte poglavje 4.3).

Učinki na laboratorijske teste

V dvehletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS je bilo zdravljenje z natalizumabom povezano s povišanim obtokom limfocitov, monocitov, eozinofilcev, bazofilcev in eritrocitov z jedrom. Povišano število nevtrofilcev ni bilo opaženo. Povišanje limfocitov, monocitov, eozinofilcev in bazofilcev od izhodišča je bilo 35 % do 140 % za posamezne tipe celic, toda povprečno število celic je pri i.v. infundiranju ostalo v normalnem razponu. Med i.v. zdravljenjem s tem zdravilom je bilo opaženo majhno zmanjšanje hemoglobina (povprečno zmanjšanje 0,6 g/dl), hematokrita (povprečno zmanjšanje 2 %) in števila eritrocitov (povprečno zmanjšanje $0,1 \times 10^6/l$). Vse spremenjene vrednosti hematoloških spremenljivk so se vrstile na raven pred zdravljenjem, običajno 16 tednov po zadnjem odmerku zdravila. Spremembe niso bile povezane s kliničnimi simptomi. Iz izkušenj v obdobju trženja so tudi poročali o eozinofiliji (število eozinofilcev $>1.500/mm^3$) brez kliničnih simptomov. V primerih, ko so zdravljenje prekinili, so se zvišane ravni eozinofilcev vrstile na normalno raven.

Trombocitopenija

V obdobju trženja so poročali o trombocitopeniji in imunski trombocitopenični purpuri (ITP) s pogostnostjo „občasni“.

Pediatrična populacija

Pri 621 pediatričnih bolnikih z MS, vključenih v metaanalizo, so ocenjevali resne neželene učinke (glejte tudi poglavje 5.1). Upoštevajoč omejitve teh podatkov v tej skupini bolnikov niso ugotovili nobenih novih varnostnih signalov. V metaanalizi so poročali o enem primeru herpetičnega meningitisa. V metaanalizi niso ugotovili nobenega primera PML, vendar so o PML poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, v obdobju trženja zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Varnost odmerkov, večjih od 300 mg, ni bila ustrezno ocenjena. Največja količina natalizumaba, ki jo je mogoče varno uporabiti, ni bila ugotovljena.

Za preveliko odmerjanje natalizumaba ni znanega antidota. Zdravljenje je sestavljeno iz ukinitve zdravila in po potrebi podpornega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA23.

Farmakodinamični učinki

Natalizumab je selektivni zaviralec adhezijskih molekul in se veže na podenoto $\alpha 4$ humanega integrina, ki se v močno izraženem številu nahaja na površini vseh levkocitov razen nevtrofilcev. Natalizumab se veže zlasti na $\alpha 4\beta 1$ integrin in onemogoči interakcijo s sorodnim receptorjem, adhezijsko molekulo-1 na žilnih celicah (VCAM-1) ter ligandi osteopontinom in fibronektinom oz. njegovo alternativno spojeno domeno t.i. spojnim segmentom-1 (CS-1). Natalizumab onemogoči interakcijo integrina $\alpha 4\beta 7$ z mukozno adresinsko celično adhezijsko molekulo-1 (MadCAM-1). Prekinitev teh molekularnih interakcij preprečuje transmigracijo mononuklearnih levkocitov skozi endotelij do vnetega parenhimskega tkiva. Nadaljnji mehanizem delovanja natalizumaba je lahko zaviranje tekoče vnetne reakcije v obolelem tkivu s preprečevanjem interakcije levkocitov z izraženimi $\alpha 4$ integrini, z njihovimi ligandi v ekstracelularnem prostoru in na parenhimskih celicah. Natalizumab lahko kot tak zavira vnetje na mestu bolezni in preprečuje nadaljnjo migracijo imunskih celic k vnetemu tkivu.

Predvideva se, da se lezije pri MS pojavljajo, ko aktivirani T-limfociti prodrejo skozi hematocefalno bariero (BBB). Proces migracije levkocitov skozi BBB vključuje interakcijo med adhezijskimi

molekulami na vnetnih celicah in endotelijskimi celicami žilne stene. Interakcija med $\alpha 4\beta 1$ in njegovimi tarčami je pomembna komponenta patološkega vnetja v možganih, zato prekinitev te interakcije zmanjša vnetje. V normalnih pogojih molekule VCAM-1 niso izražene v možganskem parenhimu. Vendar pa se lahko v prisotnosti provnetnih citokinov poveča število VCAM-1 molekul na endotelijskih celicah, morda pa tudi na celicah glie blizu vnetnih žarišč. V okviru vnetja osrednjega živčnega sistema pri MS je interakcija $\alpha 4\beta 1$ z VCAM-1, CS-1 in osteopontinom posrednik čvrste adhezije in transmigracije levkocitov v možganski parenhim in lahko ohranja vnetno kaskado v tkivu osrednjega živčnega sistema. Blokada molekulske interakcije $\alpha 4\beta 1$ s tarčnimi strukturami zmanjšuje vnetno aktivnost v možganih pri MS in preprečuje nadaljnje vključevanje imunskih celic v vnetno tkivo, kar zmanjšuje nastajanje ali povečevanje lezij zaradi MS.

Klinična učinkovitost

Klinična študija AFFIRM

Učinkovitost monoterapije se je ocenjevala v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, 2 leti trajajoči študiji (študija AFFIRM) bolnikov z RRMS, ki so imeli najmanj 1 leto pred vključitvijo vsaj en klinični recidiv in po lestvici prizadetosti EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) med 0 in 5 točkami. Povprečna starost je bila 37 let, povprečno trajanje bolezni pa 5 let. Bolnike so randomizirali v razmerju 2 : 1 za dajanje zdravila Tysabri 300 mg (n = 627) ali placeba (n = 315) vsake 4 tedne do 30 infuzij. Nevrološke ocenitve so potekale vsakih 12 tednov in v primeru suma na recidiv. Ocene lezij s slikanjem z magnetno resonance, vidnih z gadolinijem in obteženih s T1, in hiperintenzivnih lezij T2, so se izvajale letno.

Značilnosti in rezultati študije so predstavljeni v preglednici 2.

Preglednica 2. Študija AFFIRM: glavne značilnosti in rezultati		
Zasnova	Monoterapija; randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano, vzporedno, 120-tedensko preskušanje	
Preizkušanci	Bolniki z RRMS (McDonaldovi kriteriji)	
Zdravljenje	Placebo/natalizumab 300 mg i.v. vsake 4 tedne	
Opazovani dogodek – eno leto	Stopnja recidivov	
Opazovani dogodek –dve leti	Napredovanje po EDSS	
Sekundarni opazovani dogodki	Iz stopnje recidivov izpeljane spremenljivke/iz MRT-izpeljane spremenljivke	
Predmeti	Placebo	Natalizumab
Randomizirano	315	627
Dopolnjeno 1 leto	296	609
Dopolnjeni 2 leti	285	589
Starost v letih, mediana (razpon)	37 (19-50)	36 (18-50)
Zgodovina obolelosti za MS v letih, mediana (razpon)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Čas od diagnoze v letih, mediana (razpon)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidivi v preteklih 12 mesecih, mediana (razpon)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Izhodišče na EDSS, mediana (razpon)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
REZULTATI		
Letna stopnja recidivov		
po enem letu (primarni opazovani dogodki)	0,805	0,261
po dveh letih	0,733	0,235

Preglednica 2. Študija AFFIRM: glavne značilnosti in rezultati		
eno leto	Razmerje stopnje 0,33 IZ ₉₅ % 0,26; 0,41	
dve leti	Razmerje stopnje 0,32 IZ ₉₅ % 0,26; 0,40	
Brez recidiva		
po enem letu	53 %	76 %
po dveh letih	41 %	67 %
Prizadetosti		
delež napredovanja ¹ (potrditev po 12 tednih; primarni izid)	29 %	17 %
	Razmerje nevarnosti 0,58, IZ ₉₅ % 0,43; 0,73, p<0,001	
delež napredovanja ¹ (potrditev po 24 tednih)	23 %	11 %
	Razmerje nevarnosti 0,46, IZ ₉₅ % 0,33; 0,64, p<0,001	
MRS (0-2 leti)		
mediana % sprememba v obsegu hiperintenzivne lezije T2 (mm ³)	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
povprečno število novih ali na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2	11,0	1,9 (p<0,001)
povprečno število hipointenzivnih lezij T1	4,6	1,1 (p<0,001)
povprečno število lezij, vidnih z gadolinijem	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Napredovanje prizadetosti je bilo definirano s povečanjem na EDSS za vsaj 1,0 točke, od izhodiščne EDSS ≥1,0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov, ali s povečanjem na EDSS za vsaj 1,5 točke, od izhodiščne EDSS =0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov.		

Pri podskupini bolnikov, pri katerih je bilo indicirano zdravljenje hitro razvijajoče se hude RRMS (bolniki z najmanj 2 recidivoma in vsaj 1 lezijo, vidno z gadolinijem), je letna stopnja recidivov pri skupini, ki je prejela natalizumab (n = 148) znašala 0,282, pri skupini, ki je prejela placebo (n = 61), pa 1,455 (p <0,001). Razmerje nevarnosti za napredovanje prizadetosti je bilo 0,36 (95-% IZ: 0,17; 0,76) p = 0,008. Ti rezultati so bili pridobljeni iz *post hoc* analize in jih je treba razlagati s previdnostjo. Informacije o resnosti recidivov, pred vključitvijo bolnikov v študijo, niso na voljo.

Opazovalni program zdravila Tysabri (TOP)

Vmesna analiza rezultatov (maja 2015) potekajočega opazovalnega programa zdravila Tysabri (TOP - Tysabri Observational Program), multicentrične študije 4. faze z enim krakom (n = 5.770), je pokazala, da so bolniki, ki so prešli z interferona beta (n = 3.255) ali glatiramer acetata (n = 1.384) na zdravilo Tysabri, pokazali dolgotrajno pomembno zmanjšanje letne stopnje recidivov (p< 0,0001). Srednji rezultati EDSS so ostali stabilni 5 let. Skladno z rezultati učinkovitosti, ugotovljenimi pri bolnikih, ki so prešli z interferona beta ali glatiramer acetata na zdravilo Tysabri, so pri bolnikih, ki so prešli s fingolimoda (n = 147) na to zdravilo, opazili pomembno zmanjšanje letne stopnje recidivov (ARR - annualised relapse rate), ki je ostala stabilna 2 leti, srednji rezultati EDSS pa so bili podobni od izhodišča do 2. leta. Pri razlagi teh podatkov moramo upoštevati omejeno velikost vzorca in krajše trajanje izpostavljenosti natalizumabu pri tej podskupini bolnikov.

Pediatrična populacija

Opravili so metaanalizo obdobja trženja zdravila, za katero so uporabili podatke 621 pediatričnih bolnikov z MS, zdravljenih z natalizumabom (mediana starost 17 let, razpon je bil od 7 do 18 let, 91 % jih je bilo starih ≥14 let). Znotraj te analize je omejena podskupina bolnikov s podatki, ki so bili na voljo pred zdravljenjem (158 od 621 bolnikov), pokazala zmanjšanje ARR z 1,466 (95-% IZ: 1,337; 1,604) pred zdravljenjem na 0,110 (95-% IZ: 0,094; 0,128).

Odmerjanje s podaljšanim intervalom

V vnaprej opredeljeni, retrospektivni analizi bolnikov iz ZDA, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV in ki so bili intravensko zdravljeni z zdravilom Tysabri (register TOUCH), so primerjali tveganje za PML pri bolnikih, zdravljenih z odobrenim intervalom odmerjanja, in bolnikih, zdravljenih s podaljšanim intervalom odmerjanja, kot je bilo ugotovljeno v obdobju zadnjih 18 mesecev izpostavljenosti (PIO - povprečni interval odmerjanja je bil približno 6 tednov). Večina (85 %) bolnikov, ki so prejeli PIO, je pred prehodom na PIO prejela odobreno odmerjenje ≥ 1 leto. Analiza je pokazala klinično pomembno in statistično značilno zmanjšanje tveganja za PML pri bolnikih, zdravljenih s PIO (razmerje tveganja = 0,06; 95-% IZ razmerja tveganja = od 0,01 do 0,22).

Učinkovitost temelji na bolnikih, ki so prešli na daljše intervale odmerjanja po ≥ 1 letu odobrenega odmerjanja tega zdravila z intravenskim infundiranjem in pri katerih v letu pred prehodom na daljše intervale odmerjanja ni prišlo do recidiva. Trenutno farmakokinetično/farmakodinamično statistično modeliranje in simulacija kažeta, da je tveganje za aktivno multiplo sklerozo pri bolnikih, ki preidejo na daljše intervale odmerjanja, lahko večje pri bolnikih, ki imajo intervale odmerjanja ≥ 7 tednov. Za potrditev teh ugotovitev niso bile opravljene nobene prospektivne klinične študije.

Učinkovitosti natalizumaba, dajanega s PIO, niso dokazali; zato je razmerje med koristmi in tveganji PIO neznano (glejte "Intravensko dajanje enkrat na šest tednov").

Intravensko dajanje enkrat na šest tednov

Učinkovitost in varnost so ocenili v prospektivni, randomizirani, intervencijski, kontrolirani, odprti, za ocenjevalce slepi mednarodni študiji 3. faze (NOVA, 101MS329), ki je zajela bolnike z recidivno remitentno MS po McDonaldovih merilih iz leta 2017, ki so vsakih 6 tednov intravensko prejeli natalizumab. Študija je bila zasnovana za ocenjevanje razlike v učinkovitosti med shemama odmerjanja enkrat na šest tednov in enkrat na štiri tedne.

V študiji so randomizirali 499 bolnikov, starih 18 do 60 let, z rezultatom EDSS $\leq 5,5$ ob presejanju, ki so prejeli najmanj 1 leto zdravljenja z natalizumabom intravensko enkrat na štiri tedne in so bili klinično stabilni (nobenega recidiva v zadnjih 12 mesecih, nobenih lezij T1, vidnih z gadolinijem (Gd), ob presejanju). V študiji so ocenjevali bolnike, ki so prešli na odmerjanje enkrat na šest tednov po najmanj enem letu intravenskega zdravljenja z odmerjanjem natalizumaba enkrat na štiri tedne, glede na bolnike, ki so nadaljevali z intravenskim zdravljenjem enkrat na štiri tedne.

Izhodiščne demografske podskupine po starosti, spolu, trajanju izpostavitve natalizumabu, državi, telesni masi, statusu anti-JCV in številu recidivov v letu pred prvim odmerkom, številu recidivov med prejetjem natalizumaba, številu predhodnih DMT in vrsti predhodnega DMT so bile podobne med zdravljenima skupinama z odmerjanjem enkrat na šest tednov in enkrat na štiri tedne.

Preglednica 3. Študija NOVA: glavne značilnosti in rezultati		
Zasnova	Monoterapija; prospektivna, randomizirana, intervencijska, kontrolirana, odprta, za ocenjevalce slepa mednarodna študija faze 3b	
Bolniki	RRMS (merila po McDonaldu)	
uporabljeno zdravljenje (1. del)	Natalizumab enkrat na štiri tedne 300 mg i.v.	Natalizumab enkrat na šest tednov 300 mg i.v.
randomiziranih	248	251
REZULTATI		
Populacija mITT ^a za 1. del do 72. tedna	242	247

Nove/na novo povečane (N/NP) lezije T2 od izhodišča do 72. tedna bolniki s številom lezij = 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 %)
manjkajo	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Prilagojeno povprečje N/NP hiperintenzivnih lezij T2 (primarni opazovani dogodek)* 95-% IZ ^{b,c}	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
p = 0,0755		
Delež bolnikov, pri katerih so se razvile N/NP lezije T2	4,1 %	4,3 %
Delež bolnikov, pri katerih so se razvile T1-hipointenzivne lezije	0,8 %	1,2 %
Delež bolnikov, pri katerih so se razvile lezije, vidne z Gd	0,4 %	0,4 %
Prilagojena pogostnost recidivov, preračunana na koledarsko leto	0,00010	0,00013
Delež bolnikov brez recidivov**	97,6 %	96,9 %
Delež bolnikov brez 24-tedenskega potrjenega poslabšanja EDSS	92 %	90 %
<p>^a Populacija mITT, v katero so bili vključeni vsi randomizirani udeleženci, ki so prejeli vsaj 1 odmerek v študiji uporabljenega zdravila (natalizumab SID ali natalizumab PIO) in ki so imeli vsaj 1 poizhodiščni rezultat od naslednjih ocen klinične učinkovitosti: ocene učinkovitosti z MRS, recidivi, lestvice EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI.</p> <p>^b Ocenjeno z uporabo negativne binomialne regresije z zdravljenjem kot klasifikacijo in izhodiščno telesno maso (≤ 80 proti > 80 kg), trajanjem izpostavljenosti natalizumabu v izhodišču (≤ 3 proti > 3 leta) in regijo (Severna Amerika, Združeno kraljestvo, Evropa in Izrael ter Avstralija) kot sopsremenljivkami.</p> <p>^c Ugotovljene lezije so vključene v analizo ne glede na sočasne dogodke, manjkajoče vrednosti zaradi učinkovitosti ali varnosti (6 bolnikov je prešlo na odmerjanje enkrat na štiri tedne, 1 bolnik na odmerjanju enkrat na šest tednov in 1 bolnik na odmerjanju enkrat na štiri tedne pa sta prenehala z zdravljenjem) pa so pripisane na podlagi najslabših primerov pri bolnikih na zdravljenju ob istem pregledu v isti skupini zdravljenja ali podobno z večkratnim pripisovanjem.</p> <p>* Številčno razliko v N/NP lezijah med obema skupinama zdravljenja je povzročilo veliko število lezij, ki so se pojavile pri dveh bolnikih v skupini z odmerjanjem enkrat na šest tednov – pri enem bolniku so se razvile lezije tri mesece po prenehanju zdravljenja, pri drugem bolniku pa je bila v 72. tednu postavljena diagnoza asimptomatske PML.</p> <p>** Recidivi – klinični recidivi so bili ocenjeni kot definirani z novimi ali recidivnimi nevrološkiimi simptomi, ki niso bili povezani z zvišano telesno temperaturo ali infekcijo in so trajali najmanj 24 ur.</p>		

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ugotovljena srednja najvišja koncentracija v serumu pri bolnikih z MS po ponavljajočem intravenskem dajanju 300 mg odmerka natalizumaba je bila $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. Srednja povprečna najnižja koncentracija natalizumaba pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja se je v obdobju dajanja pri odmerjanju enkrat na štiri tedne gibala od $23 \mu\text{g/ml}$ do $29 \mu\text{g/ml}$. Povprečne najnižje koncentracije pred naslednjim odmerkom so bile pri shemi odmerjanja enkrat na šest tednov

vedno približno 60 do 70 % nižje kot pri shemi odmerjanja enkrat na štiri tedne. Predvideni čas do stanja dinamičnega ravnovesja je bil približno 24 tednov. Analiza populacijske farmakokinetike zajema 12 študij in 1.781 preiskovancev, ki so prejeli odmerke od 1 do 6 mg/kg in stalne odmerke 150/300 mg.

Porazdelitev

Mediana volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 5,96 l (4,59-6,38 l, 95-% interval zaupanja).

Izločanje

Populacijska mediana ocene linearnega očistka je bila 6,1 ml/h (5,75–6,33 ml/h, 95-odstotni interval zaupanja) in ocenjena mediana razpolovnega časa je bila 28,2 dneva. Interval 95. percentila končnega razpolovnega časa je znašal med 11,6 in 46,2 dneva.

Populacijska analiza, ki se je izvajala na vzorcih 1.781 bolnikov, je raziskala učinke izbranih sopsremenljivk, vključno s telesno maso, starostjo, spolom, prisotnostjo proti-natalizumabnih protiteles in pripravkov na farmakokinetiko. Ugotovili so, da na izločevanje natalizumaba vplivajo le telesna masa, prisotnost proti-natalizumabnih protiteles in pripravek, uporabljen v študijah 2. faze. Očistek natalizumaba se je s telesno maso povečal manj kot sorazmerno, pri čemer je sprememba telesne mase ± 43 % povzročila -33 -% do 30 -% spremembo očistka. Prisotnost obstojnih proti-natalizumabnih protiteles je povečala očistek natalizumaba za približno 2,45-krat, kar je v skladu z zmanjšanjem serumskih koncentracij natalizumaba, ugotovljenih pri bolnikih z obstojnimi pozitivnimi protitelesi.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Farmakokinetike natalizumaba pri otrocih, obolelih za MS, niso ugotavljali.

Ledvična okvara

Farmakokinetike natalizumaba pri bolnikih z ledvično insuficienco niso raziskovali.

Jetna okvara

Farmakokinetike natalizumaba pri bolnikih z jetrno insuficienco niso raziskovali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V skladu s farmakološko aktivnostjo natalizumaba se je pokazala spremenjena izmenjava limfocitov tako, da je v večini študij *in vivo* poraslo število levkocitov, masa vranice pa se je povečala. Za te reverzibilne spremembe ni bilo videti, da imajo neželene toksikološke posledice.

Pri študijah na miših dajanje natalizumaba ni vplivalo na rast in zasevke celic tumorja melanoma in limfoblastne levkemije.

Klastogeni ali mutageni učinek natalizumaba pri Amesovem preskusu ali v metodi človeške kromosomske aberacije ni bil ugotovljen. Natalizumab ni kazal učinkov v metodi *in vitro* $\alpha 4$ -integrin-pozitivne proliferacije ali citotoksičnosti tumorske linije.

Pri samicah budre so opazili zmanjšano plodnost v eni študiji pri odmerkih, ki presegajo odmerek za zdravljenje ljudi; natalizumab ni vplival na plodnost samcev.

Učinek natalizumaba na razmnoževanje so ocenili v 5 študijah, 3 na budrah in 2 na opicah *cynomolgus*. Študije niso pokazale teratogenih učinkov ali učinkov na rast ploda. V eni študiji z budrami so opazili majhen upad preživetja mladičev. V eni študiji z opicami se je število abortusov obravnavanih opic podvojilo pri dajanju 30 mg/kg natalizumaba v primerjavi z ujemajočimi kontrolnimi skupinami. To je bila posledica visoke incidence abortusov v tretirani skupini prve kohorte, ki ni bila opažena v drugi kohorti. V nobeni drugi študiji niso ugotovili učinka na stopnjo abortusa. Študija na brejih opicah *cynomolgus* je na plodu pokazala spremembe, povezane z natalizumabom, ki so vključevale blago anemijo, zmanjšano število trombocitov, povečano maso vranice in zmanjšano maso jeter in priželjca. Spremembe so povezane s povečano vranično ekstramedularno hematopoezo, atrofijo priželjca in zmanjšano jetrno hematopoezo. Potomci, rojeni materam, tretiranih z natalizumabom do skotitve, so imeli zmanjšano število trombocitov, vendar niso kazali znakov anemije. Vse spremembe so bile opazovane pri odmerkih, višjih od odmerkov za zdravljenje ljudi, ki so bile po očistku natalizumaba reverzibilne.

Pri opicah *cynomolgus*, tretiranih z natalizumabom do skotitve, so bile nizke ravni natalizumaba ugotovljene v opičjem mleku nekaterih živali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev klorid
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Tysabri 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Razredčena raztopina

Priporoča se, da z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje razredčeno raztopino takoj uporabite. Razredčeno raztopino, ki je ne porabite takoj, morate shraniti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in infundirati v roku 8 ur po razredčitvi. Za shranjevanje med uporabo in pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml koncentrat v viali (steklo vrste I) s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim zapiralom z dvižno zaporko.

Pakiranje z eno vialo na škatlo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo:

- Pred razredčitvijo in dajanjem preverite, ali so v viali delci. Če opazite delce in/ali če raztopina v viali ni brezbarvna, bistra do rahlo opalescentna, vialo ne smete uporabiti.
- Pri pripravi raztopine za intravensko infundiranje uporabite aseptično tehniko. Z vialo odstranite dvižno zaporko. Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi središče gumijastega zamaška in izvlecite 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
- 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje dodajte 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje. Raztopino nežno obračajte, da se povsem premeša. Ne stresajte.
- To zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili ali topili.
- Pred dajanjem vizualno preverite razredčeno raztopino glede delcev ali obarvanja. Obarvane raztopine ali raztopine, v kateri so delci, ne smete uporabiti.
- Raztopino uporabite takoj, ko je mogoče in najpozneje 8 ur po razredčitvi. Raztopina, ki se hrani pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (ne zamrzujte), se mora pred infundiranjem segreti na sobno temperaturo.
- Razporejeno na 1 uro infundirajte približno 2 ml razredčene raztopine na minuto.
- Po končanem infundiranju sperite intravensko linijo z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.
- Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/346/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. junij 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 18. april 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05/2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Tysabri 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 150 mg natalizumaba.

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti- α 4-integrin protitelo, proizvedeno na celični liniji miši in podgan z uporabo tehnologije rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Brezbarvna do rahlo rumenkasta, rahlo opalescentna do opalescentna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tysabri je indicirano kot terapija, ki spreminja potek bolezni pri odraslih z zelo aktivno recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS - relapsing remitting multiple sclerosis), za sledeči skupini bolnikov:

- bolniki z zelo aktivno boleznijo, kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z vsaj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMT - disease modifying therapy) (za izjeme in podatke o vmesnih obdobjih brez zdravljenja glejte poglavji 4.4 in 5.1);

ali

- bolniki s hitro razvijajočo se hudo RRMS, ki se kaže z 2 ali več recidivi prizadetosti v enem letu ter z 1 ali več lezijami, vidnimi z gadolinijem pri slikanju možganov z magnetno resonanco (MRS) ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim MRS.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in neprestano nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju nevroloških bolezni, v centrih s pravočasnim dostopom do MRS. Zdravljenje doma ni priporočeno. Zdravilo mora dati zdravstveni delavec, bolnika pa je treba spremljati glede zgodnjih znakov in simptomov progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Bolnikom, ki se zdravijo s tem zdravilom, je treba dati opozorilno kartico za bolnika in jih informirati o tveganjih v zvezi z zdravilom (glejte tudi Navodilo za uporabo). Po 2 letih zdravljenja je treba bolnike ponovno informirati o tveganjih, posebej še o povečanem tveganju PML, skupaj z njihovimi skrbniki pa jih je treba tudi poučiti o zgodnjih znakih in simptomih PML.

Na voljo morajo biti viri za upravljanje s preobčutljivostnimi reakcijami in dostop do MRS. Obstajajo omejeni podatki o subkutani formulaciji v populaciji bolnikov, ki predhodno še niso prejeli Tysabri (glejte poglavje 4.4).

Nekateri bolniki so bili morda zdravljeni z imunosupresivi (npr. mitoksantron, ciklofosamid, azatioprin). Ta zdravila lahko podaljšajo imunosupresijo tudi po prekinitvi zdravljenja. Zdravnik mora potrditi ustrezno odpornost pri bolnikih, preden začnejo zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za subkutano dajanje je 300 mg vsake 4 tedne. Ker vsebuje vsaka napolnjena injekcijska brizga 150 mg natalizumaba, je treba bolniku dati dve napolnjeni injekcijski brizgi.

Nadaljevanje zdravljenja pri bolnikih, ki po 6 mesecih ne kažejo znakov izboljšanja, je treba skrbno pretehtati.

Podatki o varnosti in učinkovitosti natalizumaba (intravensko infundiranje) po 2 letih so bili pridobljeni v kontroliranih, dvojno slepih študijah. Po 2 letih nadaljevanja zdravljenja se je treba odločiti na podlagi ponovnega ovrednotenja potencialnih koristi in tveganj. Bolnika je treba ponovno informirati o dejavnikih tveganja za PML, kot so trajanje zdravljenja, uporaba imunosupresivov pred prejetjem tega zdravila in prisotnost protiteles proti virusu John Cunningham (JCV) (glejte poglavje 4.4).

Ponovna uporaba

Učinkovitost ponovne uporabe ni bila ugotovljena (napotke v zvezi z varnostjo najdete v poglavju 4.4).

Prehod na drug način uporabe zdravila je treba izvesti 4 tedne po predhodnem odmerku.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Jemanje tega zdravila se ne priporoča pri bolnikih, starejših od 65 let, ker so podatki za to populacijo pomanjkljivi.

Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Kliničnih študij, s katerimi bi raziskali učinke okvare ledvic ali jeter, niso izvedli.

Mehanizem izločanja in rezultati populacijske farmakokinetike kažejo, da prilagajanje odmerka za bolnike z okvarami ledvic ali jeter morda ne bo potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Za subkutano injiciranje s strani zdravstvenega delavca.

Injicirati je treba dve napolnjeni injekcijski brizgi (skupni odmerek 300 mg), eno za drugo brez večjega razmika. Drugo injekcijo je treba dati najkasneje 30 minut po prvi injekciji.

Mesta za subkutano injiciranje so stegno, trebuh ali hrbtni del nadlakti. Injekcije se ne sme dati na predelu telesa, kjer je koža razdražena, pordela, podpluta, okužena ali kakor koli zabrazgotinjena. Pri izvleku injekcijske brizge iz mesta injiciranja morate bat izpustiti, iglo pa vleči naravnost ven. Če bat spustite, bo iglo pokril ščitnik igle. Druga injekcija mora biti od prvega mesta injiciranja oddaljena več kot 3 cm (glejte navodila za dajanje na koncu navodila za uporabo).

Bolnike je treba opazovati med subkutanim injiciranjem in še eno uro po njem glede znakov in simptomov reakcij na injiciranje, vključno s preobčutljivostjo.

Bolnike, ki niso še nikoli prejeli natalizumaba, je treba pri prvih 6 odmerkih natalizumaba opazovati med injiciranjem in še eno uro po njem glede znakov in simptomov reakcij na injiciranje, vključno s preobčutljivostjo. Pri bolnikih, ki trenutno prejemajo natalizumab in so že prejeli najmanj 6 odmerkov, ne glede na pot dajanja natalizumaba pri prvih 6 odmerkih, je mogoče 1-urni čas opazovanja po injiciranju pri poznejših subkutanih injekcijah skrajšati ali opustiti v skladu s klinično presojo, če bolniki niso imeli nobenih reakcij na injiciranje.

Zdravilo Tysabri 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ni namenjeno intravenskemu infundiranju in se lahko daje samo v obliki subkutane injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Progressivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

Bolniki, pri katerih je povečano tveganje oportunističnih okužb, vključno z bolniki z oslabljenim imunskim sistemom (vključno s tistimi, ki so nedavno prejeli terapijo za zaviranje imunskega odziva ali tisti z oslabljenim imunskim sistemom zaradi prejšnjega zdravljenja) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Kombinacija z drugimi DMT.

Znane aktivne maligne tvorbe razen pri bolnikih z bazocelularnim karcinomom kože.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Progressivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Z jemanjem tega zdravila je povezano povečanje tveganja za PML, oportunistično okužbo, ki jo povzroča JCV, ki lahko povzroči smrt ali hudo prizadetost. Zaradi tega povečanega tveganja za razvoj PML morata tako zdravnik specialist kot tudi bolnik v vsakem primeru posebej ponovno preučiti koristi in tveganja zdravljenja; bolnike je treba ves čas spremljati v rednih intervalih in jih skupaj z njihovimi skrbniki poučiti o zgodnjih znakih in simptomih PML. JCV lahko povzroči tudi JCV nevropatijo znatih celic (JCV GCN-granule cell neuronopathy), o kateri so poročali pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom. Simptomi JCV GCN so podobni simptomom PML (tj. cerebelarni sindrom).

Naslednji dejavniki tveganja so povezani z večjim tveganjem za PML:

- Prisotnost protiteles proti JCV.
- Trajanje zdravljenja, zlasti daljše kot 2 leti. Po 2 letih je treba vse bolnike ponovno obvestiti o tveganju za PML s tem zdravilom.
- Uporaba imunosupresivov pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom.

Pri bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV, je tveganje za razvoj PML večje v primerjavi z bolniki, ki so negativni za protitelesa proti JCV. Pri bolnikih, ki imajo vse tri dejavnike tveganja za PML (tj. so pozitivni na protitelesa proti JCV in so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti in so pred tem prejeli imunosupresive), je tveganje za PML značilno večje.

Pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, pozitivnih na protitelesa proti JCV, ki pred tem niso prejeli imunosupresivov, je raven odziva na protitelesa proti JCV (indeks) povezana z ravni tveganja za PML.

Pri bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV, se predvideva, da je podaljšani interval odmerjanja natalizumaba (povprečni interval odmerjanja je bil približno 6 tednov) povezan s klinično pomembnim in statistično značilnim nižjim tveganjem za PML v primerjavi z odobrenim odmerjanjem. V primeru uporabe podaljšanega intervala odmerjanja je potrebna previdnost, saj učinkovitost podaljšanega intervala odmerjanja ni bila ugotovljena, razmerje med koristmi in tveganji pa je trenutno neznan (glejte poglavje 5.1). Zmanjšanje tveganja za PML temelji na podatkih o intravenskem načinu odmerjanja. Klinični podatki o varnosti ali učinkovitosti tega razširjenega intervala odmerjanja pri subkutanem načinu uporabe niso na voljo. Za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Bolniki, pri katerih je tveganje veliko, smejo to zdravljenje nadaljevati le, če so koristi večje od tveganj. Za oceno tveganja za PML pri različnih podskupinah bolnikov glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Testiranje za protitelesa proti JCV

Testiranje za protitelesa proti JCV daje podporne informacije za opredelitev tveganja zdravljenja s tem zdravilom. Priporoča se testiranje na serumska protitelesa proti JCV pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom ali pri bolnikih, ki zdravilo prejema, če status protiteles še ni znan. Pri bolnikih, ki so negativni na protitelesa proti JCV, še vedno obstaja tveganje za PML zaradi nove okužbe z JCV, stanja nihanja protiteles ali lažno negativnega rezultata testa. Vsakih 6 mesecev se priporoča ponovno testiranje bolnikov, ki so negativni na protitelesa proti JCV. Ponovno testiranje bolnikov z nizkim indeksom, ki v anamnezi nimajo predhodne uporabe imunosupresivov, se priporoča vsakih 6 mesecev, ko dosežejo časovno točko 2-letnega zdravljenja.

Za postavitev diagnoze PML ne uporabljajte testa protiteles proti JCV (ELISA). Uporaba plazmafereze/zamenjave plazme (PLEX) ali intravenskega imunoglobulina (IVIg) lahko vpliva na smiselno razlago testov za serumska protitelesa proti JCV. Bolnikov ne testirajte za serumska protitelesa proti JCV prej kot 2 tedna po PLEX zaradi odstranitve protiteles iz seruma ali prej kot 6 mesecev po IVIg (t.j. 6 mesecev = 5x razpolovni čas imunoglobulinov).

Za dodatne informacije o testiranju za protitelesa proti JCV glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Pregled z MRS za PML

Pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom morajo biti na voljo nedavno (v roku 3 mesecev) pridobljeni rezultati MRS kot referenca, preglede je treba nato ponavljati vsaj enkrat letno. Za bolnike, pri katerih je tveganje za PML večje, je treba razmisliti o pogostejšem MRS (npr. vsake 3 do 6 mesecev) po skrajšanem protokolu. To vključuje:

- bolnike, ki imajo vse tri dejavnike tveganja za PML (t.j. so pozitivni na protitelesa proti JCV **in** so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti **in** so pred tem prejeli imunosupresive), ali
- bolnike z visokim indeksom protiteles proti JCV, ki so se s tem zdravilom zdravili več kot 2 leti in se pred tem niso zdravili z imunosupresivi.

Trenutni podatki kažejo, da je tveganje za PML nizko pri indeksu 0,9 ali manj in močno naraste nad 1,5 za bolnike, ki so se s tem zdravilom zdravili dlje kot 2 leti (za več informacij glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni).

Študij za oceno učinkovitosti in varnosti tega zdravila pri prehajanju bolnikov z DMT z imunosupresivnim učinkom niso opravili. Ni znano, ali je pri bolnikih, ki prehajajo s teh zdraviljenj na to zdravilo, tveganje za PML povečano, zato je treba te bolnike pogosteje spremljati (tj. podobno kot bolnike, ki prehajajo z imunosupresivom na to zdravilo).

Pri diferencialni diagnozi je treba na PML pomisliti pri vseh bolnikih z MS, ki jemljejo natalizumab in pri katerih so prisotni nevrološki simptomi in/ali nove lezije na možganih na MRS. Poročali so o primerih asimptomatske PML na podlagi MRS in pozitivne DNK za JCV v cerebrospinalni tekočini.

Zdravniki naj za več informacij o upravljanju tveganja za PML pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, preberejo Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

Pri sumu na progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) ali JCV GCN morate s terapijo prenehati, dokler se PML ne izključi.

S pregledom bolnika mora zdravnik ugotoviti, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo in, če je tako, ali so ti simptomi značilni za MS ali morda kažejo na PML ali JCV GCN. V primeru dvoma je treba razmisliti o nadaljnji ocenitvi, vključno z MRS po možnosti s kontrastom (primerjalno z izhodiščnim MRS prejšnjega stanja), testiranjem CSF glede JC virusne DNK in ponovno nevrološko ocenitvijo, kot je opisano v informacijah za zdravnika in smernicah za obvladovanje bolezni (glejte smernice za usposabljanje). Ko zdravnik izključi PML in/ali JCV GCN (po potrebi s ponovnimi kliničnimi, slikovnimi in/ali laboratorijskimi preiskavami, če klinični dvom ni odstranjen), je mogoče nadaljevati z odmerjanjem.

Zdravnik mora biti še posebno pozoren na simptome, ki nakazujejo PML ali JCV GCN, katerih bolnik sam morda ne opazi (npr. kognitivni, psihiatrični simptomi ali cerebelarni sindrom). Bolniku je treba svetovati naj svojega partnerja ali negovalca o zdravljenju obvesti, ker le-ta lahko opazi simptome, katerih se bolnik sam morda ne zaveda.

Po prekinitvi uporabe tega zdravila so pri bolnikih, ki niso imeli izvidov, ki bi ob času prekinitve kazali na PML, poročali o PML. Bolniki in zdravniki naj nadaljujejo s spremljanjem po istem protokolu in naj bodo še približno 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z natalizumabom pozorni na morebiten pojav novih znakov ali simptomov, ki bi lahko kazali na PML.

Če bolnik razvije PML med jemanjem tega zdravila, je treba zdravljenje trajno prekiniti.

Po ponovni vzpostavitvi imunskega sistema pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom s PML so opazili stabilizacijo ali izboljšan izid.

Na osnovi retrospektivne analize bolnikov, zdravljenih z natalizumabom po pridobitvi dovoljenja za promet, v obdobju dvoletnega preživetja po diagnozi PML ni bilo opaziti nobenih razlik med bolniki, ki so se zdravili s PLEX, in tistimi, ki tega zdravljenja niso prejeli. Za druge ugotovitve v zvezi z obvladovanjem PML glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni.

PML in IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome - vnetni sindrom imunske obnove)

IRIS se pojavi pri skoraj vseh bolnikih s PML, zdravljenih s tem zdravilom, po prekinitvi ali odstranitvi zdravila. Menijo, da je IRIS posledica imunske obnove pri bolnikih s PML, ki lahko privede do resnih nevroloških zapletov in celo smrti. Treba je uvesti nadzor za razvoj IRIS ter ustrezno zdravljenje s tem povezane vnetne reakcije v času okrevanja od PML (za nadaljnje informacije glejte Informacije za zdravnike in smernice za zdravljenje bolezni).

Okužbe, vključno z drugimi oportunističnimi okužbami

Poročali so o drugih oportunističnih okužbah v zvezi z uporabo tega zdravila, primarno pri bolnikih s Crohnovo boleznijo z oslabljenim imunskim sistemom, ali pri katerih je obstajala znatna so-boleznost, vendar pa povečanega tveganja drugih oportunističnih okužb pri uporabi zdravila pri bolnikih brez so-obolenj trenutno ni mogoče izključiti. Oportunistične okužbe so bile odkrite tudi pri bolnikih z MS, zdravljenih s tem zdravilom v obliki monoterapije (glejte poglavje 4.8).

To zdravljenje povečuje tveganje za razvoj encefalitisa in meningitisa, ki ju povzročajo virusi herpes simplex in varicella zoster. V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih, življenjsko nevarnih in včasih smrtnih primerih pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so se zdravili s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Če pride do herpetičnega encefalitisa ali meningitisa, je treba zdravljenje z zdravilom prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje herpetičnega encefalitisa ali meningitisa.

Akutna nekroza mrežnice (ARN - acute retinal necrosis) je redka fulminantna virusna okužba mrežnice, ki jo povzroči skupina virusov herpesa (npr. varicella zoster). ARN so ugotavljali pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, in lahko povzroči slepoto. Bolnike, ki pridejo na pregled z očesnimi simptomi, kot so zmanjšana ostrina vida, rdečina in bolečine v očesu, je treba napotiti na retinalni presejalni pregled za ARN. Po postavitvi klinične diagnoze ARN je pri teh bolnikih treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom.

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, se morajo zavedati možnosti, da se lahko pri zdravljenju pojavijo tudi druge oportunistične okužbe, in jih morajo vključiti v diferencialno diagnozo okužb, ki se pojavijo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tysabri. Pri sumu na oportunistično okužbo je treba zdravljenje prekiniti, dokler okužbe ni mogoče dejansko izključiti z nadaljnjim vrednotenjem.

Če bolnik, ki prejema to zdravilo, razvije oportunistično okužbo, je treba zdravljenje z zdravilom trajno prekiniti.

Smernice za usposabljanje

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati to zdravilo, morajo zagotoviti, da so seznanjeni z informacijami za zdravnike in smernicami za obvladovanje bolezni.

Zdravnik se mora o koristih in tveganjih zdravljenja z natalizumabom posvetovati z bolnikom in bolniku izročiti opozorilno kartico za bolnika. Bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru razvoja kakršne koli okužbe svojega zdravnika obvestiti, da se zdravijo s tem zdravilom.

Zdravniki morajo bolnikom razložiti, da je neprekinjeno odmerjanje izjemno pomembno, še posebej v prvih mesecih zdravljenja (glejte odstavek o preobčutljivosti).

Preobčutljivost

S tem zdravilom so povezane preobčutljivostne reakcije na intravensko infundiranje, vključno z resnimi sistemskimi reakcijami (glejte poglavje 4.8).

Te reakcije so se običajno pojavile eno uro po dajanju. Reakcije so se običajno pojavile med infundiranjem ali do 1 uro po zaključenem infundiranju. Tveganje preobčutljivosti je bilo največje pri zgodnjih infuzijah in pri bolnikih, ki so bili po kratkotrajni začetni izpostavljenosti (po eni ali dveh infuzijah) in daljšem obdobju (tri mesece ali več) brez zdravljenja ponovno izpostavljeni temu zdravilu. Kljub temu je treba tveganje preobčutljivostnih reakcij upoštevati pri vsakem dajanju.

Bolnike je treba med subkutanim injiciranjem in še 1 uro po njem opazovati glede znakov in simptomov reakcij na injiciranje, vključno s preobčutljivostjo (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Na voljo morajo biti viri za upravljanje s preobčutljivostnimi reakcijami.

Ob pojavu prvih simptomov ali znakov preobčutljivosti prenehajte z dajanjem tega zdravila in uvedite ustrezno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so doživeli preobčutljivostno reakcijo, je treba zdravljenje z natalizumabom trajno prekiniti.

Obstajajo omejeni podatki o subkutani formulaciji v populaciji bolnikov, ki predhodno še niso prejeli Tysabri (glejte poglavje 5.1).

Sočasno zdravljenje z imunosupresivi

Varnost in učinkovitost tega zdravila v kombinaciji z drugimi imunosupresivi in antineoplastičnimi zdravili ni bila povsem ugotovljena. Sočasno jemanje teh učinkovin s tem zdravilom lahko poveča tveganje okužb, vključno z oportunističnimi okužbami, in je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

V kliničnih preskušanjih 3. faze MS z natalizumabom v obliki intravenskega infundiranja ni bila ugotovljena povečana stopnja okužb pri sočasnem zdravljenju recidivov s kratkoročnim dajanjem kortikosteroidov. Kratkoročno dajanje kortikosteroidov se lahko uporablja v kombinaciji s tem zdravilom.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi terapijami

Pri bolnikih, ki so v preteklosti jemali imunosupresive, je tveganje za PML večje. Študij za oceno učinkovitosti in varnosti tega zdravila pri prehajanju bolnikov z DMT z imunosupresivnim učinkom niso opravili. Ni znano, ali je pri bolnikih, ki prehajajo s teh zdravljenj na to zdravilo, tveganje za PML povečano, zato je treba te bolnike pogosteje spremljati (tj. podobno kot bolnike, ki prehajajo z imunosupresivov na to zdravilo, glejte Pregled z MRS za PML).

Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli imunosupresive, je treba biti previden in zagotoviti dovolj časa za ponovno vzpostavitev funkcije imunskega sistema. Zdravnik mora oceniti vsak posamični primer, da ugotovi znake poslabšanja imunske odzivnosti, preden se začne zdravljenje (glejte poglavje 4.3).

Pri prehajanju bolnikov z druge DMT na to zdravilo je treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja drugega zdravljenja, da se izognemo aditivnemu imunskemu učinku, hkrati pa kar najbolj zmanjšamo tveganje za reaktivacijo bolezni. Pred uvedbo tega zdravljenja je priporočljivo narediti kompletno krvno sliko (vključno z limfociti), da zagotovimo, da so imunski učinki predhodnega zdravljenja (npr. citopenija) izzveneli.

Bolniki lahko direktno preidejo z interferona beta ali glatiramer acetata na natalizumab, če ne kažejo znakov pomembnih bolezenskih sprememb, povezanih z zdravljenjem, npr. nevtropenije in limfopenije.

Pri prehajanju z dimetilfumarata mora vmesno obdobje brez zdravljenja zadostovati, da se število limfocitov popravi, preden se začne zdravljenje.

Po ukinitvi fingolimoda se število limfocitov postopoma vrne v normalno območje v 1 do 2 mesecih po prekinitvi zdravljenja. Vmesno obdobje brez zdravljenja mora zadostovati, da se število limfocitov popravi, preden se začne zdravljenje.

Teriflunomid se počasi izloča iz plazme. Brez pospešenega postopka izločanja lahko očistek teriflunomida iz plazme traja od več mesecev do 2 leti. Priporočljiva je uporaba pospešenega postopka izločanja, opredeljenega v povzetku glavnih značilnosti zdravila za teriflunomid, ali pa vmesno obdobje brez zdravljenja ne sme biti krajše od 3,5 meseca. Pri prehajanju bolnikov s teriflunomida na to zdravilo je potrebna previdnost glede možnih sočasnih imunskih učinkov.

Alemtuzumab ima močne dolgotrajne imunosupresivne učinke. Ker dejansko trajanje teh učinkov ni znano, po alemtuzumabu ni priporočljivo začeti zdravljenja s tem zdravilom, razen če koristi očitno odtehtajo tveganja za posameznega bolnika.

Imunogenost

Poslabšanje bolezni ali z injiciranjem povezani dogodki lahko kažejo na razvoj protiteles proti natalizumabu. V teh primerih je treba preveriti prisotnost protiteles in če potrditveni test po vsaj šestih tednih pokaže njihovo prisotnost, je treba zdravljenje prekiniti, saj stalna prisotnost protiteles zmanjša učinkovitost tega zdravila ter poveča pojav preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Ker za bolnike, ki so bili izpostavljeni začetnemu kratkotrajnemu odmerjanju tega zdravila, nato pa so za dalj časa prekinili zdravljenje, obstaja višje tveganje za razvoj protiteles proti natalizumabu in/ali preobčutljivostnih reakcij po ponovnem odmerjanju zdravila, je pri njih treba oceniti prisotnost protiteles in če potrditveni test po vsaj šestih tednih pokaže njihovo prisotnost, se bolnika ne sme več zdraviti z natalizumabom (glejte poglavje 5.1).

Težave z jetri

V obdobju trženja zdravila so poročali o spontanah hudih neželenih reakcijah okvare jeter (glejte poglavje 4.8). Do okvare jeter lahko pride kadar koli med zdravljenjem, tudi po prvem odmerku. V nekaterih primerih so se težave pojavile pri ponovnem zdravljenju. Pri nekaterih bolnikih, katerih testi so v preteklosti pokazali nepravilnosti v delovanju jeter, so se vrednosti med zdravljenjem še poslabšale. Zato je med zdravljenjem bolnikov potrebna pozornost glede možnega poslabšanja delovanja jeter. Bolnike je treba poučiti, da morajo takoj obvestiti svojega zdravnika, če se pojavijo znaki, ki kažejo na okvaro jeter, kot sta zlatenica ali bruhanje. V primeru hujših okvar jeter je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti.

Trombocitopenija

Ob uporabi natalizumaba so poročali o trombocitopeniji, vključno z imunsko trombocitopenično purpuro (ITP). Zaposneli diagnoza in zdravljenje trombocitopenije lahko privedeta do resnih in življenjsko nevarnih posledic. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če se jim pojavijo znaki nenavadne ali dolgotrajne krvavitve, petehije ali spontane podplutbe. Če je ugotovljena trombocitopenija, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natalizumabom.

Prenehanje zdravljenja

V primeru odločitve, da se zdravljenje z natalizumabom prekine, mora zdravnik vedeti, da ostane natalizumab v krvi in ima farmakodinamične učinke (npr. v obliki povečanega števila limfocitov) še približno 12 tednov po zadnjem odmerku. Začetek drugega zdravljenja v tem času pomeni sočasno izpostavljenost natalizumabu. V kliničnih preskušanjih sočasna izpostavljenost zdravilom, kot sta interferon in glatiramer acetat, v tem času ni pokazala povezave s tveganjem za varnost. Za MS bolnike ni podatkov v zvezi s sočasno izpostavljenostjo zdravilom, ki zavirajo imunski odziv. Uporaba teh zdravil kmalu po prenehanju dajanja natalizumaba lahko povzroči dodatni učinek zaviranja imunskega odziva. O tem je treba razmisliti na osnovi vsakega primera posebej in morda bo primerno upoštevati dobo izpiranja natalizumaba. Pri kratkoročnem dajanju steroidov za zdravljenje recidivov ni bila ugotovljena povezava s povečanjem okužb pri kliničnih preskušanjih.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek (300 mg natalizumab), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Natalizumab je kontraindiciran v kombinaciji z drugimi DMT (glejte poglavje 4.3).

Imunizacija

V randomizirani, odprti študiji s 60 bolniki z recidivno remitentno multiplo sklerozo ni bilo značilne razlike v humoralnem imunskem odzivu na cepljenje s tetanusnim toksoidom (recall antigen), opazili pa so le nekoliko upočasnjene in zmanjšane humoralni imunski odzivi na neoantigen (hemocianin iz školjke) pri bolnikih, ki so se 6 mesecev zdravili s tem zdravilom v primerjavi z nezdravljeno kontrolno skupino. Živih cepiv niso preučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske, ki zanosijo med jemanjem tega zdravila, morajo razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Ocena razmerja med koristmi in tveganji uporabe tega zdravila med nosečnostjo mora upoštevati tudi klinično stanje bolnice in možno aktivacijo bolezni po prenehanju jemanja zdravila.

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Podatki iz kliničnih preskušanj, prospektivnega registra nosečnosti, primerov v obdobju trženja zdravila in iz razpoložljive literature ne kažejo, da bi izpostavljenost temu zdravilu vplivala na izide nosečnosti.

V dokončan prospektivni register nosečnosti za zdravilo Tysabri je bilo vključenih 355 nosečnosti z znanimi izidi. Živorojenih je bilo 316 otrok, od katerih so pri 29 poročali o prirojenih okvarah. Šestnajst od 29 je bilo razvrščenih med velike okvare. Stopnja okvar ustreza stopnjam okvar, o katerih so poročali v drugih registrih nosečnosti, ki so vključevali bolnike z MS. Pri tem zdravilu ni dokazov o posebnem vzorcu prirojenih okvar.

Ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij o zdravljenju nosečnic z natalizumabom.

V obdobju trženja zdravila so poročali o trombocitopeniji in anemiji pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene natalizumabu. Zato se pri novorojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene natalizumabu, priporoča spremljanje trombocitov in hemoglobina.

To zdravilo se lahko med nosečnostjo uporablja samo v nujnih primerih. Če ženska zanosi med jemanjem natalizumaba, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natalizumabom.

Dojenje

Natalizumab se izloča v materino mleko. Učinek natalizumaba na dojene novorojence/otroke ni znan. Med zdravljenjem z natalizumabom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Zmanjšanje plodnosti pri samicah budre so opazili v eni študiji z odmerki, ki so presegali odmerek pri človeku; natalizumab ni vplival na plodnost pri samcih. Možnost, da bi natalizumab vplival na plodnost pri človeku pri uporabi največjega priporočenega odmerka, ni verjetna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tysabri ima blage učinke na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju natalizumaba se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil, ki so ga opazili pri subkutanem dajanju natalizumaba, je bil skladen z znanim varnostnim profilom intravensko dajanega natalizumaba, razen bolečine na mestu injiciranja. Splošna pogostnost bolečine na mestu injiciranja je bila pogosta s 4 % (3/71) za preiskovance, ki so prejeli natalizumab 300 mg, vsake 4 tedne, v obliki subkutanega dajanja.

V s placebom kontroliranih preskušanjih pri 1.617 obolelih za MS, zdravljenih z natalizumabom (intravensko infundiranje) do 2 let (placebo: 1.135), je prišlo do neželenih učinkov, zaradi katerih je bilo zdravljenje prekinjeno, pri 5,8 % bolnikov, zdravljenih z natalizumabom (placebo: 4,8 %). V študijah, ki so trajale več kot 2 leti, je 43,5 % bolnikov, zdravljenih z natalizumabom, poročalo o neželenih učinkih zdravlila (placebo: 39,6 %).

V kliničnih preskušanjih pri 6786 bolnikih, zdravljenih z natalizumabom (intravensko infundiranje in subkutano injiciranje), so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z dajanjem natalizumaba, glavobol (32 %), nazofaringitis (27 %), utrujenost (23 %), okužba sečil (16 %), navzea (15 %), artralgijska (14 %) in omotica (11 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih študij, študij varnosti v obdobju trženja in spontanih poročil, so predstavljeni spodaj v Preglednici 1. Navedeni so kot organski sistemi z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost neželenih učinkov				
	<i>zelo pogosti</i>	<i>pogosti</i>	<i>občasni</i>	<i>redki</i>	<i>neznana pogostnost</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	nazofaringitis, okužba sečil	okužba s herpesom	progresivna multifokalna levkoencefalopatija	oftalmični herpes	herpetični meningoencefalitis, nevropatija zrnastih celic zaradi virusa JC, nekrotizirajoča herpetična retinopatija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		preobčutljivost	anafilaktična reakcija, vnetni sindromi imunske obnove		
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		anemija	trombocitopenija, imunska trombocitopenična purpura (ITP), eozinofilija	hemolitična anemija, nukleirane rdeče krvničke	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				hiperbilirubinemija	poškodba jeter

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost neželenih učinkov				
	<i>zelo pogosti</i>	<i>pogosti</i>	<i>občasni</i>	<i>redki</i>	<i>neznana pogostnost</i>
<i>Preiskave</i>		zvišani jetrni encimi, prisotnost protiteles, specifičnih za zdravilo			
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	reakcije, povezane z infundiranjem				
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja			
<i>Bolezni prebavil</i>	navzea	bruhanje			
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	pireksija, mrzlica, reakcije na mestu infundiranja, reakcije na mestu injiciranja	edem obraza		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		pruritus, izpuščaj, urtikarija		angioedem	
<i>Žilne bolezni</i>		zardevanje			
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica, glavobol				
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	artralgija				

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infuzijo

Preobčutljivostne reakcije

Preobčutljivostne reakcije so se običajno pojavile v eni uri po zaključku subkutanega injiciranja. Število bolnikov, analiziranih v študijah DELIVER in REFINE, je bilo majhno (glejte poglavje 5.1).

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS, ki so natalizumab prejeli intravensko, se je preobčutljivostna reakcija pojavila pri do 4 % bolnikov. Anafilaktična/anafilaktoidna reakcija se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli to zdravilo. Preobčutljivostne reakcije so se običajno pojavile med infundiranjem ali do 1 uro po zaključenem infundiranju (glejte poglavje 4.4). V izkušnjah v obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki so se pojavile z enim ali več od naslednjih povezanih simptomov: hipotenzija, hipertenzija, bolečine v prsih, nelagodje v prsih, dispneja, angioedem, poleg bolj običajnih simptomov kot sta izpuščaj in urtikarija.

Imunogenost

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS, ki so natalizumab prejeli intravensko, so bila pri 10 % bolnikov odkrita protitelesa proti natalizumabu. Pri približno 6 % bolnikov so se razvila obstojna proti-natalizumabna protitelesa (en pozitiven test, potrjen pri ponovnem testiranju vsaj 6 tednov kasneje). Protitelesa so bila odkrita v le enem primeru od dodatnih

4 % bolnikov. Obstojna protitelesa so povezana z občutno slabšim učinkom natalizumaba in povečano incidenco preobčutljivostnih reakcij. Dodatne reakcije zaradi infuzije, povezane z obstojnimi protitelesi, vključujejo rigor, slabost, bruhanje in vročinske valove (glejte poglavje 4.4). V 32-tedenski študiji DELIVER pri bolnikih z MS brez predhodne izpostavljenosti natalizumabu so se obstojna protitelesa proti natalizumabu razvila pri 1 preiskovancu (4 %) od 26 preiskovancev, ki so natalizumab prejeli subkutano. Pri nadaljnjih 5 preiskovancih so protitelesa odkrili le v enem primeru (19 %). V 60-tedenski študiji REFINE pri bolnikih z MS ni imel noben preiskovanec (136 preiskovancev), ki so prešli z intravenskega dajanja natalizumaba na subkutano dajanje, v času študije zaznavnih ADA (glejte poglavje 5.1).

Če obstaja po približno 6 mesecih zdravljenja sum na obstojna protitelesa, bodisi zaradi zmanjšane učinkovitosti ali zaradi pojava z infuzijo povezanih dogodkov, jih je mogoče odkriti in potrditi s ponovnim testom 6 tednov po prvem pozitivnem testu. Ker se lahko pri bolnikih z obstojnimi protitelesi učinkovitost zmanjša ali poveča pojavnost preobčutljivosti ali z infuzijo povezanih reakcij, je treba zdravljenje pri bolnikih, ki razvijajo obstojna protitelesa, prekiniti.

Okužbe, vključno s PML in oportunističnimi okužbami

V dveletnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS je bila stopnja okužbe približno 1,5 na bolnika-letu, tako pri bolnikih zdravljenih z natalizumabom (intravensko), kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Narava okužb bolnikov, zdravljenih z natalizumabom in tistih, zdravljenih s placebom, je bila na splošno podobna. Pri kliničnih preskušanjih v zvezi z MS so poročali o primeru diareje, povzročene s *Cryptosporidiumom*. V drugih kliničnih preskušanjih so poročali o primerih dodatnih oportunističnih okužb, med katerimi so bile nekatere smrtne. Večina bolnikov med okužbami ni prekinila zdravljenja z natalizumabom in je z ustreznim zdravljenjem okrevala.

V kliničnih preskušanjih (intravenska formulacija) so bile okužbe s herpesom (virus varicella zoster, virus herpes simplex) pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom nekoliko bolj pogoste kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. V izkušnjah v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z natalizumabom, poročali o resnih, življenjsko nevarnih in včasih smrtnih primerih encefalitisa in meningitisa, ki ju povzročajo virusi herpes simplex ali virusi varicella zoster. Zdravljenje z natalizumabom pred začetkom bolezni je trajalo od nekaj mesecev do več let (glejte poglavje 4.4).

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo, opazili redke primere ARN. Nekateri primeri so se pojavili pri bolnikih z okužbami osrednjega živčnega sistema s herpesom (npr. herpetični meningitis in encefalitis). Resni primeri ARN, bodisi na enem bodisi na obeh očesih, so pri nekaterih bolnikih povzročili slepoto. Zdravljenje, o katerem so poročali pri teh primerih, je vključevalo protivirusno zdravljenje in v nekaterih primerih operacijo (glejte poglavje 4.4).

O primerih PML so poročali iz kliničnih preskušanj in iz opazovalnih študij ter pasivnega opazovanja v obdobju trženja zdravila. PML navadno vodi do hude prizadetosti ali smrti (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja tega zdravila so poročali tudi o primerih JCV GCN. Simptomi JCV GCN so podobni kot pri PML.

Težave z jetri

V obdobju trženja so poročali o primerih resnih okvar jeter, povišanih jetrnih encimih in hiperbilirubinemiji (glejte poglavje 4.4).

Anemija in hemolitična anemija

V opazovalnih študijah v obdobju trženja natalizumaba so pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, poročali o redkih, resnih primerih anemije in hemolitične anemije.

Malignosti

V času 2-letnega zdravljenja ni bilo razlik v incidenci in v naravi malignosti med bolniki zdravljenimi z natalizumabom in tistimi, ki so prejeli placebo. Vendar pa je za izključitev vseh vplivov natalizumaba na malignosti potrebno daljše obdobje opazovanja (glejte poglavje 4.3).

Učinki na laboratorijske teste

V dveh letnih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS je bilo zdravljenje z natalizumabom povezano s povišanim obtokom limfocitov, monocitov, eozinofilcev, bazofilcev in eritrocitov z jedrom. Povišano število nevtrofilcev ni bilo opaženo. Povišanje limfocitov, monocitov, eozinofilcev in bazofilcev od izhodišča je bilo 35 % do 140 % za posamezne tipe celic, toda povprečno število celic je pri intravenoznem infundiranju ostalo v normalnem razponu. Med zdravljenjem s tem zdravilom je bilo opaženo majhno zmanjšanje hemoglobina (povprečno zmanjšanje 0,6 g/dl), hematokrita (povprečno zmanjšanje 2 %) in števila eritrocitov (povprečno zmanjšanje $0,1 \times 10^6/l$). Vse spremenjene vrednosti hematoloških spremenljivk so se vrstile na raven pred zdravljenjem, običajno 16 tednov po zadnjem odmerku zdravila. Spremembe niso bile povezane s kliničnimi simptomi. Iz izkušenj v obdobju trženja so tudi poročali o eozinofiliji (število eozinofilcev $>1.500/mm^3$) brez kliničnih simptomov. V primerih, ko so zdravljenje prekinili, so se zvišane ravni eozinofilcev vrstile na normalno raven.

Trombocitopenija

V obdobju trženja so poročali o trombocitopeniji in imunski trombocitopenični purpuri (ITP) s pogostnostjo „občasni“.

Pediatrična populacija

Pri 621 pediatričnih bolnikih z MS, vključenih v metaanalizo, so ocenjevali resne neželene učinke (glejte tudi poglavje 5.1). Upoštevajoč omejitve teh podatkov v tej skupini bolnikov niso ugotovili nobenih novih varnostnih signalov. V metaanalizi so poročali o enem primeru herpetičnega meningitisa. V metaanalizi niso ugotovili nobenega primera PML, vendar so o PML poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, v obdobju trženja zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Varnost odmerkov, večjih od 300 mg, ni bila ustrezno ocenjena. Najvišja količina natalizumaba, ki jo je mogoče varno uporabiti, ni bila ugotovljena.

Za preveliko odmerjanje natalizumaba ni znanega antidota. Zdravljenje je sestavljeno iz ukinitve zdravljenja in po potrebi podpornega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA23.

Farmakodinamični učinki

Natalizumab je selektivni zaviralec adhezijskih molekul in se veže na podenoto $\alpha 4$ humanega integrina, ki se v močno izraženem številu nahaja na površini vseh levkocitov razen nevtrofilcev. Natalizumab se veže zlasti na $\alpha 4\beta 1$ integrin in onemogoči interakcijo s sorodnim receptorjem, adhezijsko molekulo-1 na žilnih celicah (VCAM-1) ter ligandi osteopontinom in fibronektinom oz. njegovo alternativno spojeno domeno t.i. spojnim segmentom-1 (CS-1). Natalizumab onemogoči interakcijo integrina $\alpha 4\beta 7$ z mukozno adresinsko celično adhezijsko molekulo-1 (MadCAM-1). Prekinitev teh molekularnih interakcij preprečuje transmigracijo mononuklearnih levkocitov skozi endotelij do vnetega parenhimskega tkiva. Nadaljnji mehanizem delovanja natalizumaba je lahko zaviranje tekoče vnetne reakcije v obolenem tkivu s preprečevanjem interakcije levkocitov z izraženimi $\alpha 4$ integrini, z njihovimi ligandi v ekstracelularnem prostoru in na parenhimskih celicah. Natalizumab lahko kot tak zavira vnetje na mestu bolezni in preprečuje nadaljnjo migracijo imunskih celic k vnetemu tkivu.

Predvideva se, da se lezije pri MS pojavljajo, ko aktivirani T-limfociti prodrejo skozi hematocefalno bariero (BBB). Proces migracije levkocitov skozi BBB vključuje interakcijo med adhezijskimi molekulami na vnetnih celicah in endotelijskimi celicami žilne stene. Interakcija med $\alpha 4\beta 1$ in njegovimi tarčami je pomembna komponenta patološkega vnetja v možganih, zato prekinitev te interakcije zmanjša vnetje. V normalnih pogojih molekule VCAM-1 niso izražene v možganskem parenhimu. Vendar pa se lahko v prisotnosti provnetnih citokinov poveča število VCAM-1 molekul na endotelijskih celicah, morda pa tudi na celicah glie blizu vnetnih žarišč. V okviru vnetja osrednjega živčnega sistema pri MS je interakcija $\alpha 4\beta 1$ z VCAM-1, CS-1 in osteopontinom posrednik čvrste adhezije in transmigracije levkocitov v možganski parenhim in lahko ohranja vnetno kaskado v tkivu osrednjega živčnega sistema. Blokada molekulske interakcije $\alpha 4\beta 1$ s tarčnimi strukturami zmanjšuje vnetno aktivnost v možganih pri MS in preprečuje nadaljnje vključevanje imunskih celic v vnetno tkivo, kar zmanjšuje nastajanje ali povečevanje lezij zaradi MS.

Na podlagi razmerja vezave PK/ $\alpha 4\beta 1$ integrina, ugotovljenega v posodobljenem farmakokinetičnem/farmakodinamičnem populacijskem modelu, je ocenjena EC50 vezave natalizumaba na $\alpha 4\beta 1$ integrin 2,04 mg/l na podlagi populacijskega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega modela. Razlik v vezavi $\alpha 4\beta 1$ integrina po subkutanem ali intravenskem dajanju natalizumaba 300 mg vsake 4 tedne ni bilo. Povprečna PD (saturacija alfa-4 na mononuklearnih limfocitnih celicah) je bila pri intravenskih shemah enkrat na šest tednov in enkrat na štiri tedne podobna, z razliko v srednjem odstotnem deležu saturacije alfa-4 v razponu od 9 do 16 %.

Klinična učinkovitost

Ker sta si farmakokinetika in farmakodinamika intravenskega in subkutanega dajanja podobni, so podani podatki o učinkovitosti za intravensko infundiranje, kakor tudi za bolnike, ki so prejeli subkutano injiciranje.

Klinična študija AFFIRM

Učinkovitost monoterapije za intravensko infundiranje se je ocenjevala v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, 2 leti trajajoči študiji (študija AFFIRM) bolnikov z RRMS, ki so imeli najmanj 1 leto pred vključitvijo vsaj en klinični recidiv in po lestvici prizadetosti EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) med 0 in 5 točkami. Povprečna starost je bila 37 let, povprečno trajanje bolezni pa 5 let. Bolnike so randomizirali v razmerju 2 : 1 za dajanje natalizumaba 300 mg (n = 627) ali placeba (n = 315) vsake 4 tedne do 30 infuzij. Nevrološke ocenitve so potekale vsakih 12 tednov in v primeru suma na recidiv. Ocene lezij s slikanjem z magnetno resonance, vidnih z gadolinijem in obteženih s T1, in hiperintenzivnih lezij T2, so se izvajale letno.

Značilnosti in rezultati študije so predstavljeni v preglednici 2.

Preglednica 2 Študija AFFIRM: glavne značilnosti in rezultati		
Zasnova	Monoterapija; randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano, vzporedno, 120-tedensko preskušanje	
Preizkušanci	Bolniki z RRMS (McDonaldovi kriteriji)	
Zdravljenje	Placebo/natalizumab 300 mg i.v. vsake 4 tedne	
Opazovani dogodek – eno leto	Stopnja recidivov	
Opazovani dogodek –dve leti	Napredovanje po EDSS	
Sekundarni opazovani dogodki	Iz stopnje recidivov izpeljane spremenljivke/iz MRT-izpeljane spremenljivke	
Predmeti	Placebo	Natalizumab
Randomizirano	315	627
Dopolnjeno 1 leto	296	609
Dopolnjeni 2 leti	285	589
Starost v letih, mediana (razpon)	37 (19-50)	36 (18-50)
Zgodovina obolelosti za MS v letih, mediana (razpon)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Čas od diagnoze v letih, mediana (razpon)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidivi v preteklih 12 mesecih, mediana (razpon)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Izhodišče na EDSS, mediana (razpon)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
REZULTATI		
Letna stopnja recidivov		
po enem letu (primarni opazovani dogodki)	0,805	0,261
po dveh letih	0,733	0,235
eno leto	Razmerje stopnje 0,33 IZ ₉₅ % 0,26; 0,41	
dve leti	Razmerje stopnje 0,32 IZ ₉₅ % 0,26; 0,40	
Brez recidiva		
po enem letu	53 %	76 %
po dveh letih	41 %	67 %
Prizadetosti		
delež napredovanja ¹ (potrditev po 12 tednih; primarni izid)	29 %	17 %
	Razmerje nevarnosti 0,58, IZ ₉₅ % 0,43; 0,73, p<0,001	

Preglednica 2 Študija AFFIRM: glavne značilnosti in rezultati		
delež napredovanja ¹ (potrditev po 24 tednih)	23 %	11 %
	Razmerje nevarnosti 0,46, IZ ₉₅ % 0,33; 0,64, p<0,001	
MRS (0-2 leti)		
mediana % sprememba v obsegu hiperintenzivne lezije T2 (mm ³)	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
povprečno število novih ali na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2	11,0	1,9 (p<0,001)
povprečno število hipointenzivnih lezij T1	4,6	1,1 (p<0,001)
povprečno število lezij, vidnih z gadolinijem	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Napredovanje prizadetosti je bilo definirano s povečanjem na EDSS za vsaj 1,0 točke, od izhodiščne EDSS $\geq 1,0$, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov, ali s povečanjem na EDSS za vsaj 1,5 točke, od izhodiščne EDSS =0, v trajanju vsaj 12 ali 24 tednov.		

Pri podskupini bolnikov, pri katerih je bilo indicirano zdravljenje hitro razvijajoče se hude RRMS (bolniki z najmanj 2 recidivoma in vsaj 1 lezijo, vidno z gadolinijem), je letna stopnja recidivov pri skupini, ki je prejela natalizumab (n = 148) znašala 0,282, pri skupini, ki je prejela placebo (n = 61), pa 1,455 (p <0,001). Razmerje nevarnosti za napredovanje prizadetosti je bilo 0,36 (95-% IZ: 0,17; 0,76) p = 0,008. Ti rezultati so bili pridobljeni iz *post hoc* analize in jih je treba razlagati s previdnostjo. Informacije o resnosti recidivov, pred vključitvijo bolnikov v študijo, niso na voljo.

Opazovalni program zdravila Tysabri (TOP)

Vmesna analiza rezultatov (maja 2015) potekajočega opazovalnega programa zdravila Tysabri (TOP - Tysabri Observational Program), multicentrične študije 4. faze z enim krakom (n = 5.770), je pokazala, da so bolniki, ki so prešli z interferona beta (n = 3.255) ali glatiramer acetata (n = 1.384) na zdravilo Tysabri, pokazali dolgotrajno pomembno zmanjšanje letne stopnje recidivov (p < 0,0001). Srednji rezultati EDSS so ostali stabilni 5 let. Skladno z rezultati učinkovitosti, ugotovljenimi pri bolnikih, ki so prešli z interferona beta ali glatiramer acetata na zdravilo Tysabri, so pri bolnikih, ki so prešli s fingolimoda (n = 147) na to zdravilo, opazili pomembno zmanjšanje letne stopnje recidivov (ARR - annualised relapse rate), ki je ostala stabilna 2 leti, srednji rezultati EDSS pa so bili podobni od izhodišča do 2. leta. Pri razlagi teh podatkov moramo upoštevati omejeno velikost vzorca in krajše trajanje izpostavljenosti natalizumabu pri tej podskupini bolnikov.

Pediatrična populacija

Opravili so metaanalizo obdobja trženja zdravila, za katero so uporabili podatke 621 pediatričnih bolnikov z MS, zdravljenih z natalizumabom (mediana starost 17 let, razpon je bil od 7 do 18 let, 91 % jih je bilo starih ≥ 14 let). Znotraj te analize je omejena podskupina bolnikov s podatki, ki so bili na voljo pred zdravljenjem (158 od 621 bolnikov), pokazala zmanjšanje ARR z 1,466 (95-% IZ: 1,337; 1,604) pred zdravljenjem na 0,110 (95-% IZ: 0,094; 0,128).

Odmerjanje s podaljšanim intervalom

V vnaprej opredeljeni, retrospektivni analizi bolnikov iz ZDA, ki so pozitivni na protitelesa proti JCV in ki so bili intravensko zdravljeni z zdravilom Tysabri (register TOUCH), so primerjali tveganje za PML pri bolnikih, zdravljenih z odobrenim intervalom odmerjanja, in bolnikih, zdravljenih s podaljšanim intervalom odmerjanja, kot je bilo ugotovljeno v obdobju zadnjih 18 mesecev izpostavljenosti (PIO - povprečni interval odmerjanja je bil približno 6 tednov). Večina (85 %) bolnikov, ki so prejeli PIO, je pred prehodom na PIO prejela odobreno odmerjenje ≥ 1 leto. Analiza je pokazala klinično pomembno in statistično značilno zmanjšanje tveganja za PML pri bolnikih, zdravljenih s PIO (razmerje tveganja = 0,06; 95-% IZ razmerja tveganja = od 0,01 do 0,22).

Učinkovitost tega zdravila pri uporabi s PIO ni bila ugotovljena, zato je razmerje med koristmi in tveganji PIO neznan (glejte poglavje 4.4).

Učinkovitost temelji na bolnikih, ki so prešli na daljše intervale odmerjanja po ≥ 1 letu odobrenega odmerjanja tega zdravila z intravenskim infundiranjem in pri katerih v letu pred prehodom na daljše intervale odmerjanja ni prišlo do recidiva. Trenutno farmakokinetično/farmakodinamično statistično modeliranje in simulacija kažeta, da je tveganje za aktivno multiplo sklerozo pri bolnikih, ki preidejo na daljše intervale odmerjanja, lahko večje pri bolnikih, ki imajo intervale odmerjanja ≥ 7 tednov. Za potrditev teh ugotovitev niso bile opravljene nobene prospektivne klinične študije.

Klinični podatki o varnosti ali učinkovitosti tega podaljšanega intervala odmerjanja s subkutanim načinom dajanja niso na voljo.

Klinična študija REFINE (subkutana formulacija, populacija, ki je natalizumab [intravenozna infuzija] prejela najmanj 12 mesecev)

Subkutana uporaba je bila ocenjena v randomizirani, slepi študiji 2. faze z vzporednimi skupinami (REFINE), ki je potekala 60 tednov in v kateri so proučevali varnost, prenašanje in učinkovitost več režimov natalizumaba (300 mg intravensko vsake 4 tedne, 300 mg subkutano vsake 4 tedne, 300 mg intravensko vsakih 12 tednov, 300 mg subkutano vsakih 12 tednov, 150 mg intravensko vsakih 12 tednov in 150 mg subkutano vsakih 12 tednov) pri odraslih osebah ($n = 290$) z recidivno remitentno multiplo sklerozo. Preiskovanci so natalizumab prejeli najmanj 12 mesecev in 12 mesecev pred randomizacijo niso imeli ponovitve bolezni. Primarni cilj te študije je bilo raziskati učinke več režimov natalizumaba na aktivacijo bolezni in varnost preiskovancev z RRMS. Primarni opazovani dogodek te študije je bilo kumulativno število kombiniranih edinstvenih aktivnih (CUA - combined unique active) MRS lezij (vsota novih lezij Gd+ na MRS možganov in novih ali na novo povečanih T2 hiperintenzivnih lezij, ki niso povezane z Gd+ na slikanjih, uteženih s T1). Povprečje CUA za 300 mg subkutano v kraku na vsake 4 tedne je bilo nizko (0,02) in primerljivo s krakom 300 mg intravensko vsake 4 tedne (0,23). CUA v kraku zdravljenja vsakih 12 tednov je bil bistveno višji kot v kraku zdravljenja vsake 4 tedne, kar je povzročilo predčasno prekinitev zdravljenja v kraku zdravljenja vsakih 12 tednov. Zaradi raziskovalne narave te študije, ni bilo opravljenih nobenih formalnih primerjav učinkovitosti.

Klinična študija DELIVER (subkutana formulacija, populacija, ki predhodno še ni prejela natalizumaba)

Varnost in učinkovitost natalizumaba za subkutano dajanje pri populaciji z MS, ki predhodno še ni prejela natalizumaba, so ocenili v randomizirani, odprti študiji 1. faze z razponom odmerka (DELIVER). 12 preiskovancev z RRMS in 14 preiskovancev s sekundarno progresivno MS je bilo vključenih v krake subkutanega zdravljenja. Primarni cilj te študije je bila primerjava farmakokinetike (PK) in farmakodinamike (PD) enega subkutanega ali intramuskularnega 300 mg odmerka natalizumaba z intravenozno infuzijo 300 mg odmerka natalizumaba pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS). Sekundarni cilj je vključeval proučevanje varnosti, prenašanja in imunogenost ponovljenih subkutanega in intramuskularnega odmerka natalizumaba. Raziskovalni opazovani dogodek te študije je vključeval število novih lezij Gd+ na možganih, vidnih na MRS, od izhodišča do 32. tedna. Noben od preiskovancev, ki so bili zdravljeni z natalizumabom, ni imel po izhodišču Gd+ lezij, ne glede na stanje bolezni (RRMS ali sekundarna progresivna MS), dodeljeni način uporabe ali prisotnost lezij Gd+ ob izhodišču. V RRMS in sekundarni progresivni MS populaciji je pri dveh bolnikih v 300 mg subkutani skupini natalizumaba prišlo do recidiva v primerjavi s tremi bolniki v skupini s 300 mg odmerkom intravenozne infuzije natalizumaba. Majhna velikost vzorcev ter intraindividualna in interindividualna spremenljivost med bolniki preprečujeta smiselno primerjavo učinkovitosti podatkov med skupinama.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko natalizumaba po subkutani uporabi so ocenili v 2 študijah. Študija DELIVER je bila randomizirana, odprta študija 1. faze z razponom odmerjanja za oceno farmakokinetike subkutanega in

intramuskularnega dajanja natalizumaba pri osebah z MS (RRMS ali sekundarno progresivno MS) (n = 76) (za opis študije REFINE glejte poglavje 5.1).

Izvedena je bila posodobljena populacijska analiza farmakokinetike, ki je zajemala 11 študij (izvedena s subkutano in intravensko dajanim natalizumabom) in podatke serijskega farmakokinetičnega vzorčenja, kot je bilo izmerjeno s pomočjo industrijskega standardnega preskusa. Vključevala je več kot 1286 preiskovancev, ki so prejeli odmerke od 1 do 6 mg/kg in stalne odmerke 150/300 mg.

Absorpcija

Za absorpcijo iz mesta injiciranja v sistemsko cirkulacijo po subkutanem dajanju je bila značilna absorpcija prvega reda s 3-urno vzorčno ocenjeno zakasnitvijo. Sospremenljivk niso opredelili.

Biološka uporabnost natalizumaba po subkutanem dajanju je bila 84 %, ocenjeno s posodobljeno farmakokinetično analizo populacije. Po subkutani uporabi 300 mg natalizumaba so bile zgornje vrednosti (C_{max}) dosežene približno v enem tednu (t_{max} : 5,8 dni, razpon od 2 do 7,9 dni).

Mediani C_{max} pri RRMS udeležencih je bil 35,44 $\mu\text{g/ml}$ (razpon od 22,0 do 47,8 $\mu\text{g/ml}$), kar znaša 33 % zgornjih vrednosti, doseženih po infundiranju.

Večkratni subkutani odmerki 300 mg, ki so jih dajali vsake 4 tedne, so povzročili primerljivo najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom (C_{trough}) s 300 mg z intravensko uporabo vsake 4 tedne. Predvideni čas do stanja dinamičnega ravnovesja je bil približno 24 tednov. Tako pri intravenski kot tudi subkutani uporabi natalizumaba (vsake 4 tedne) so vrednosti C_{trough} povzročile primerljivo vezavo $\alpha 4\beta 1$ integrina.

Porazdelitev

Tako intravenski kot subkutani način uporabe imata enake razpoložljivostne FK parametre (CL , V_{ss} in $t_{1/2}$) in enak nabor sospremenljivk, kot je opisano v posodobljeni farmakokinetični analizi populacije.

Mediana volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 5,58 l (5,27–5,92 l, 95-% interval zaupanja)

Izločanje

Populacijska mediana ocene linearnega očistka je bila 6,21 ml/h (5,60–6,70 ml/h, 95-odstotni interval zaupanja) in ocenjena mediana razpolovnega časa je bila 26,8 dneva. Interval 95. percentila končnega razpolovnega časa je znašal med 11,6 in 46,2 dneva.

Populacijska analiza, ki se je izvajala na vzorcih 1286 bolnikov, je raziskala učinke izbranih sospremenljivk, vključno s telesno maso, starostjo, spolom, prisotnostjo proti-natalizumabnih protiteles in pripravkov na farmakokinetiko. Ugotovili so, da na izločevanje natalizumaba vplivajo le telesna masa, prisotnost proti-natalizumabnih protiteles in pripravek, uporabljen v študijah 2. faze. Očistek natalizumaba se je s telesno maso povečal manj kot sorazmerno, pri čemer je sprememba telesne mase ± 43 % povzročila –38-% do 36-% spremembo očistka. Prisotnost obstojnih proti-natalizumabnih protiteles je povečala očistek natalizumaba za približno 2,54-krat, kar je v skladu z zmanjšanjem serumskih koncentracij natalizumaba, ugotovljenih pri bolnikih z obstojnimi pozitivnimi protitelesi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V skladu s farmakološko aktivnostjo natalizumaba se je pokazala spremenjena izmenjava limfocitov tako, da je v večini študij *in vivo* poraslo število levkocitov, masa vranice pa se je povečala. Za te reverzibilne spremembe ni bilo videti, da imajo neželene toksikološke posledice.

Pri študijah na miših dajanje natalizumaba ni vplivalo na rast in zasevke celic tumorja melanoma in limfoblastne levkemije.

Klastogeni ali mutageni učinek natalizumaba pri Amesovem preskusu ali v metodi človeške kromosomske aberacije ni bil ugotovljen. Natalizumab ni kazal učinkov v metodi *in vitro* α 4-integrin-pozitivne proliferacije ali citotoksičnosti tumorske linije.

Pri samicah budre so opazili zmanjšano plodnost v eni študiji pri odmerkih, ki presegajo odmerek za zdravljenje ljudi; natalizumab ni vplival na plodnost samcev.

Učinek natalizumaba na razmnoževanje so ocenili v 5 študijah, 3 na budrah in 2 na opicah *cynomolgus*. Študije niso pokazale teratogenih učinkov ali učinkov na rast ploda. V eni študiji z budrami so opazili majhen upad preživetja mladičev. V eni študiji z opicami se je število abortusov obravnavanih opic podvojilo pri dajanju 30 mg/kg natalizumaba v primerjavi z ujemajočimi kontrolnimi skupinami. To je bila posledica visoke incidence abortusov v tretirani skupini prve kohorte, ki ni bila opažena v drugi kohorti. V nobeni drugi študiji niso ugotovili učinka na stopnjo abortusa. Študija na bregjih opicah *cynomolgus* je na plodu pokazala spremembe, povezane z natalizumabom, ki so vključevale blago anemijo, zmanjšano število trombocitov, povečano maso vranice in zmanjšano maso jeter in priželjca. Spremembe so povezane s povečano vranično ekstramedularno hematopoezo, atrofijo priželjca in zmanjšano jetrno hematopoezo. Potomci, rojeni materam, tretiranih z natalizumabom do skotitve, so imeli zmanjšano število trombocitov, vendar niso kazali znakov anemije. Vse spremembe so bile opazovane pri odmerkih, višjih od odmerkov za zdravljenje ljudi, ki so bile po očistku natalizumaba reverzibilne.

Pri opicah *cynomolgus*, tretiranih z natalizumabom do skotitve, so bile nizke ravni natalizumaba ugotovljene v opičjem mleku nekaterih živali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev klorid
polisorbit 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjene injekcijske brizge lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) v originalni ovojnini do 24 ur. Napolnjenih injekcijskih brizg se ne sme vračati v hladilnik. Za ogrevanje napolnjenih injekcijskih brizg ne uporabljajte zunanjih virov ogrevanja, kot je topla voda.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno napolnjeno injekcijsko brizgo sestavlja napolnjena injekcijska brizga iz stekla (vrste 1A) z gumijastim zamaškom in termoplastičnim togim ščitnikom za iglo, ki vsebuje 1 ml raztopine. Na injekcijsko brizgo je pritrjena igla velikosti 27. Vsaka napolnjena injekcijska brizga ima sistem za zaščito igle, ki samodejno prekrije izpostavljeno iglo, ko je bat pritisnjen do konca.

Pakiranja vsebuje dve napolnjeni injekcijski brizgi v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/346/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. junij 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 18. april 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05/2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.