

1. NAZIV LIJEKA

Tysabri 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg natalizumaba.

Nakon razrijeđivanja (vidjeti dio 6.6) otopina za infuziju sadrži približno 2,6 mg po ml natalizumaba.

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti- α 4-integrin antitijelo proizvedeno u mišjoj staničnoj liniji tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bezbojna, bistra do blago opalescentna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tysabri je indiciran kao imunomodulacijska monoterapija za visoko aktivnu relapsno-remitentnu multiplu sklerozu (RRMS) u sljedećih skupina odraslih bolesnika:

- bolesnici u kojih je bolest visoko aktivna usprkos potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem jednom terapijom koja mijenja tijek bolesti (engl. *disease modifying therapy*, DMT) (iznimke i podatke o razdobljima ispiranja lijeka iz organizma vidjeti u dijelovima 4.4 i 5.1)
- ili
- bolesnici s teškim brzonapredujućim RRMS-om definiranim s 2 ili više onesposobljavajućih relapsa u jednoj godini i s 1 ili više lezija utvrđenih gadolinijem na magnetskoj rezonanciji (MR) mozga ili sa značajnim povećanjem opterećenja T2 lezijama u odnosu na prethodnu magnetsku rezonanciju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i neprekidno nadgledati specijalizirani liječnici s iskustvom u dijagnozi i liječenju neuroloških stanja, u ustanovama gdje postoji stalan pristup uređaju za snimanje magnetskom rezonancijom (MR).

Bolesnici liječeni ovim lijekom moraju dobiti karticu s upozorenjima za bolesnika i moraju biti upućeni u rizike liječenja (vidjeti također uputu o lijeku). Nakon 2 godine liječenja, bolesnike je potrebno ponovno uputiti u rizike liječenja, osobito u povećan rizik od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), te bolesnike i njihove njegovatelje treba uputiti na rane znakove i simptome PML-a.

Sredstva za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti kao i pristup uređaju za magnetsku rezonanciju moraju biti dostupni.

Neki bolesnici su možda prethodno primali imunosupresive (npr. mitoksantron, ciklofosamid, azatioprin). Ti lijekovi mogu izazvati produljenu imunosupresiju, čak i nakon prestanka davanja lijeka. Stoga liječnik mora provjeriti da ti bolesnici nisu imunokompromitirani prije početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Tysabri 300 mg primjenjuje se u obliku intravenske infuzije svaka 4 tjedna.

Nastavak liječenja treba pažljivo razmotriti u bolesnika u kojih nije vidljivo poboljšanje nakon liječenja u trajanju od 6 mjeseci.

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti natalizumaba prikupljeni su iz dvogodišnjih kontroliranih dvostruko slijepih ispitivanja. Nakon 2 godine nastavak liječenja treba uzeti u obzir tek nakon procjene moguće koristi i rizika. Bolesnike je potrebno ponovno uputiti u čimbenike rizika za PML, kao što je trajanje liječenja, liječenje imunosupresivima prije primanja lijeka i prisutnost antitijela na John Cunningham virus (JCV) (vidjeti dio 4.4).

Ponovljena primjena

Djelotvornost ponovljene primjene lijeka nije ustanovljena (za sigurnost vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Ovaj lijek se ne preporučuje za primjenu u bolesnika starijih od 65 godina uslijed nedostatka podataka za ovu populaciju.

Oštećenje bubrega i jetre

Ispitivanja koja bi provjerila učinke oštećenja bubrega ili jetre nisu provedena.

Na osnovi mehanizma eliminacije i rezultata populacijske farmakokinetike može se zaključiti da za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre nije neophodno prilagoditi dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Način primjene

Ovaj lijek je za intravensku primjenu.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6), infuziju treba primijeniti u trajanju od približno 1 sata, a bolesnike treba pratiti tijekom infuzije i 1 sat nakon završetka infuzije s obzirom na pojavu znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti.

Nakon prvih 12 intravenskih doza lijeka Tysabri potrebno je nastaviti nadzirati bolesnike tijekom infuzija. Ako bolesnici nisu imali nikakve reakcije na infuziju, vrijeme nadziranja nakon primjene doze može se smanjiti ili ukinuti, ovisno o kliničkoj prosudbi.

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

Tysabri 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju se ne smije primijeniti u obliku bolus injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

Bolesnici s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike (uključujući bolesnike koji trenutno primaju terapiju imunosupresivima ili koji su imunokompromitirani uslijed prethodnih terapija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Kombinacija s drugim terapijama koje mijenjaju tijek bolesti.

Poznate aktivne zloćudne bolesti, izuzev bolesnika s karcinomom bazalnih stanica kože.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Primjena ovog lijeka povezana je s povećanim rizikom od PML-a, oportunističke infekcije uzrokovane JC virusom, koja može biti smrtonosna ili može imati za posljedicu tešku onesposobljenost. Uslijed tog povećanog rizika od razvoja PML-a, koristi i rizici liječenja trebaju biti ponovno razmotreni za pojedinog bolesnika od strane liječnika specijalista i bolesnika; bolesnike se mora pratiti u redovitim intervalima tijekom liječenja i treba ih podučiti zajedno sa njihovim njegovateljima o ranim znakovima i simptomima PML-a. JC virus također uzrokuje neuronopatiju granularnih stanica uzrokovanu JC virusom (engl. *JCV granule cell neuronopathy*, JCV GCN) koja je prijavljena u bolesnika liječenih ovim lijekom. Simptomi neuronopatije granularnih stanica uzrokovane JC virusom su slični simptomima PML-a (tj. cerebelarnom sindromu).

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

- prisutnost anti-JCV antitijela
- trajanje liječenja, posebice dulje od 2 godine. Nakon 2 godine sve bolesnike treba ponovno informirati o riziku od PML-a kod primjene ovog lijeka.
- liječenje imunosupresivima prije primanja ovog lijeka.

Bolesnici koji su pozitivni na anti-JCV antitijela imaju povećan rizik od razvoja PML-a u usporedbi s bolesnicima koji su negativni na anti-JCV antitijela. U bolesnika koji imaju sva tri čimbenika rizika za PML (npr. koji su pozitivni na anti-JCV antitijela i primali su terapiju ovim lijekom više od 2 godine i prethodno su primali imunosupresivnu terapiju), rizik za PML je znatno viši.

U bolesnika liječenih natalizumabom koji su pozitivni na anti-JCV antitijela i koji nisu prethodno uzimali imunosupresive, razina odgovora (indeks) anti-JCV antitijela povezana je s razinom rizika od PML-a.

U bolesnika koji su pozitivni na anti-JCV antitijela pretpostavlja se da je produljeni interval doziranja (engl. *Extended Interval Dosing*, EID) lijeka Tysabri (uz prosječni interval doziranja od otprilike 6 tjedana) povezan s nižim rizikom od PML-a u usporedbi s odobrenim doziranjem. Ako se primjenjuje produljeni interval doziranja, potreban je oprez jer djelotvornost produljenog intervala doziranja nije utvrđena te povezani omjer koristi i rizika trenutačno nije poznat (vidjeti dio 5.1 *Intravenska primjena svakih 6 tjedana*). Za dodatne informacije vidjeti Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje.

U bolesnika za koje se smatra da su pod visokim rizikom, ovo liječenje treba nastaviti samo ako su koristi veće od rizika. Za procjenu PML rizika u različitim podskupina bolesnika, vidjeti Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje.

Testiranje na anti-JCV antitijela

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

Test na anti-JCV antitijela (ELISA) ne smije se koristiti za dijagnosticiranje PML-a. Primjena plazmafereze / izmjene plazme (PLEX) ili intravenskog imunoglobulina (i.v.Ig) može utjecati na valjano tumačenje testiranja anti-JCV antitijela u serumu. Bolesnike se ne smije testirati na anti-JCV antitijela unutar 2 tjedna od provedbe plazmafereze zbog uklanjanja antitijela iz seruma ili unutar 6 mjeseci od primjene i.v.Ig (tj. 6 mjeseci = 5 x poluvijek imunoglobulina).

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

MR probir na PML

Prije početka liječenja ovim lijekom, mora biti dostupan nedavni (obično unutar 3 mjeseca) MR kao referentni nalaz, koji treba ponavljati barem jednom godišnje. Treba uzeti u obzir češća MR snimanja (na primjer svakih 3 do 6 mjeseci) uz skraćeni protokol u bolesnika s visokim rizikom od PML-a. To uključuje:

- bolesnike koji imaju sva tri čimbenika rizika za PML (tj. pozitivni su na anti-JCV antitijela i primali su terapiju ovim lijekom dulje od 2 godine i prethodno su primali imunosupresivnu terapiju)

ili

- bolesnike s visokim indeksom anti-JCV antitijela koji su primali terapiju ovim lijekom dulje od 2 godine i bez prethodne imunosupresivne terapije u anamnezi.

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

Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenile djelotvornost i sigurnost natalizumaba kada bolesnici prelaze s terapija koje mijenjaju tijekom bolesti i imaju imunosupresivni učinak. Nije poznato postoji li u bolesnika koji prelaze s tih terapija na ovo liječenje povećani rizik od PML-a, stoga te bolesnike treba češće nadzirati (tj. slično kao i bolesnike koji na natalizumab prelaze s imunosupresivnih lijekova).

PML treba razmotriti kao diferencijalnu dijagnozu u svakog bolesnika s MS-om koji prima Tysabri i prezentira neurološke simptome i/ili nove moždane lezije na MR-u. Prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a na temelju MR-a i pozitivnog JCV DNA-a u cerebrospinalnoj tekućini.

Liječnici se upućuju na Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje za dodatne informacije o zbrinjavanju rizika od PML-a u bolesnika liječenih natalizumabom.

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

Kliničar treba procijeniti bolesnika kako bi utvrdio ukazuju li simptomi na neurološku disfunkciju te jesu li svojstveni za multiplu sklerozu ili možda ukazuju na PML ili JCV GCN. Ako postoji bilo kakva sumnja treba razmotriti dodatnu procjenu, uključujući MR, najbolje s kontrastom (kojeg treba usporediti s početnim MR-om prije liječenja), pregled cerebrospinalne tekućine na JC virusnu DNA i ponavljanje neuroloških testova, kao što je opisano u dijelovima Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje (vidjeti Smjernice za edukaciju). Nakon što je liječnik isključio PML i/ili JCV GCN (ako je to potrebno, ponovljenim kliničkim, slikovnim i/ili laboratorijskim pretragama u slučaju da ostaje klinička sumnja), primjena se može nastaviti.

Kliničar treba osobito obratiti pažnju na simptome koji navode na PML ili JCV GCN a koje bolesnik ne primjećuje (npr. kognitivni, psihijatrijski simptomi ili cerebelarni sindrom). Bolesnike treba savjetovati da obavijeste svog partnera ili skrbnika o svom liječenju, jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

U bolesnika čiji nalazi nisu ukazivali na PML u vrijeme prekida, zabilježena je pojava PML-a nakon prekida primjene ovog lijeka. Bolesnici i liječnici moraju nastaviti slijediti isti plan praćenja i obraćati pažnju na sve nove znakove ili simptome koji mogu ukazivati na PML tijekom približno 6 mjeseci nakon prekida primjene natalizumaba.

Ako se u bolesnika javi PML, liječenje natalizumabom se mora trajno prekinuti.

Nakon obnavljanja imunološkog sustava u imunokompromitiranih bolesnika s PML-om primijećen je poboljšani ishod bolesti.

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

PML i IRIS (upalni sindrom imunološke rekonstitucije)

IRIS se pojavljuje u gotovo svih bolesnika liječenih ovim lijekom sa PML-om nakon ukidanja ili uklanjanja lijeka. Misli se da je IRIS rezultat ponovne uspostave imunološke funkcije u bolesnika sa PML-om, što može dovesti do ozbiljnih neuroloških komplikacija i može biti smrtonosno. Potrebno je praćenje razvoja IRIS-a i poduzimanje prikladnog liječenja prateće upale tijekom oporavka od PML-a (za dodatne informacije vidjeti Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje).

Infekcije uključujući druge oportunističke infekcije

Kod primjene ovog lijeka zabilježene su i neke druge oportunističke infekcije, poglavito u bolesnika s Crohnovom bolešću koji su imunokompromitirani ili u kojih je postojao značajan komorbiditet,

međutim, trenutno nije moguće isključiti povećan rizik od drugih oportunističkih infekcija tijekom primjene lijeka u bolesnika u kojih ne postoji komorbiditet. Oportunističke infekcije uočene su i u bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali ovaj lijek kao monoterapiju (vidjeti dio 4.8).

Ovo liječenje povećava rizik od razvoja encefalitisa i meningitisa uzrokovanih *herpes simplex* i *varicella zoster* virusima. Ozbiljni, po život opasni, a ponekad i smrtonosni slučajevi prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika sa multiplom sklerozom koji su primali liječenje ovim lijekom (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave herpesni encefalitis ili meningitis, liječenje treba prekinuti i provesti odgovarajuće liječenje herpesnog encefalitisa ili meningitisa.

Akutna retinalna nekroza rijetka je fulminantna virusna infekcija mrežnice koju uzrokuje obitelj herpes virusa (npr. *varicella zoster*). Akutna retinalna nekroza je zapažena u bolesnika u kojih se primjenjuje ovaj lijek te može potencijalno izazvati sljepoću. Bolesnike sa simptomima na oku poput smanjene oštine vida, crvenilom oka i bola u oku treba uputiti na pregled mrežnice radi utvrđivanja akutne retinalne nekroze. Nakon kliničke dijagnoze akutne retinalne nekroze potrebno je razmotriti prekid primjene ovog lijeka u tih bolesnika.

Liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da postoji mogućnost pojave drugih oportunističkih infekcija tijekom terapije te ih trebaju uključiti u diferencijalnu dijagnozu infekcija koje se javljaju u bolesnika koji primaju natalizumab. Ako postoji sumnja na oportunističku infekciju, primjenu treba prekinuti sve dok se daljnjim procjenama ne isključi mogućnost takvih infekcija.

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

Smjernice za edukaciju

Svi kliničari koji namjeravaju propisati lijek, moraju dobro poznavati Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje.

Liječnici moraju razgovarati s bolesnikom o koristima i rizicima terapije natalizumabom te im dati karticu s upozorenjem za bolesnika. Bolesnike treba upozoriti da u slučaju pojave infekcije trebaju reći svom liječniku da primaju ovaj lijek.

Liječnici trebaju savjetovati bolesnike o važnosti neprekinute primjene, posebice u početnim mjesecima liječenja (vidjeti Preosjetljivost).

Preosjetljivost

Kod primjene ovog lijeka mogu nastupiti reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljne sistemske reakcije (vidjeti dio 4.8). Te reakcije uglavnom su se javljale tijekom infuzije ili do 1 sat nakon završetka infuzije. Rizik od preosjetljivosti je bio najveći kod početnih infuzija i u bolesnika ponovno izloženih liječenju nakon početne kratke izloženosti (jedna ili dvije infuzije) i produženog perioda (tri mjeseca ili više) bez liječenja. Međutim, kod svake primijenjene infuzije treba uzeti u obzir rizik od reakcija preosjetljivosti.

Bolesnike treba promatrati tijekom infuzije i 1 sat nakon infuzije (vidjeti dio 4.8). Sredstva za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti moraju biti dostupna.

Kod prvih znakova preosjetljivosti treba prekinuti primjenu ovog lijeka i započeti s odgovarajućom terapijom.

Bolesnici u kojih se pojavi reakcija preosjetljivosti moraju trajno prekinuti liječenje natalizumabom.

Istodobno liječenje imunosupresivima

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u kombinaciji s drugim imunosupresivima i antineoplastičima nisu u potpunosti ustanovljene. Istodobna primjena tih lijekova s ovim lijekom može povećati rizik od infekcija, uključujući oportunističke infekcije, te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

U kliničkim ispitivanjima faze 3 kod multiple skleroze, s intravenskom infuzijom natalizumaba, istodobno liječenje relapsa kratkom terapijom kortikosteroidima nije bilo povezano s povećanom stopom infekcija. Kratkotrajno liječenje kortikosteroidima stoga se može primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekom.

Prethodno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim terapijama

Bolesnici koji su prije liječeni imunosupresivnim lijekovima pod povećanim su rizikom od pojave PML-a. Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenile djelotvornost i sigurnost lijeka kada bolesnici prelaze s terapija koje mijenjaju tijekom bolesti i imaju imunosupresivni učinak. Nije poznato postoji li u bolesnika koji prelaze s tih terapija na ovaj lijek povećani rizik od PML-a, stoga te bolesnike treba češće nadzirati (tj. slično kao i bolesnike koji na ovaj lijek prelaze s imunosupresivnih lijekova, vidjeti MR probir na PML).

Pažnja je potrebna u bolesnika koji su prethodno primali imunosupresive jer treba proći dovoljno vremena da se ponovno uspostavi normalna imunološka funkcija. Liječnici moraju promotriti svakog bolesnika zasebno kako bi utvrdili je li stanje bolesnika imunokompromitirano prije početka liječenja (vidjeti dio 4.3).

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

Bolesnici mogu izravno prijeći s interferona beta ili glatirameracetata na natalizumab, uz uvjet da nema znakova značajnih abnormalnosti povezanih s liječenjem, poput neutropenije i limfopenije.

Kada bolesnici prelaze s dimetilfumarata, razdoblje ispiranja lijeka iz organizma treba biti dovoljno dugo da se broj limfocita oporavi prije nego što započne liječenje.

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

Teriflunomid se sporo eliminira iz plazme. Bez ubrzanog postupka uklanjanja, klirens teriflunomida iz plazme može trajati od nekoliko mjeseci do 2 godine. Preporučuje se ubrzani postupak eliminacije opisan u sažetku opisa svojstava lijeka za teriflunomid ili, u drugom slučaju, razdoblje ispiranja lijeka iz organizma ne smije biti kraće od 3,5 mjeseca. Kada bolesnici prelaze s teriflunomida na ovaj lijek, potreban je oprez zbog mogućih istodobnih imunoloških učinaka.

Alemtuzumab ima izrazito dugotrajne imunosupresivne učinke. Budući da stvarno trajanje tih učinaka nije poznato, ne preporučuje se započeti primjenu ovog lijeka poslije alemtuzumaba osim kad je za pojedinog bolesnika jasno da su koristi veće od rizika.

Imunogeničnost

Egzacerbacije bolesti ili pojave vezane za infuziju mogu ukazati na razvoj antitijela na natalizumab. U tim slučajevima treba ispitati prisutnost antitijela te ako je test na antitijela i dalje pozitivan nakon barem 6 tjedana, liječenje treba prekinuti, jer su perzistirajuća antitijela povezana sa značajnim smanjenjem djelotvornosti ovog lijeka i povećanom incidencijom reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Budući da bolesnici, koji su na početku bili kratko izloženi ovom lijeku a nakon toga imali produženi period bez liječenja, imaju povećani rizik od razvoja antitijela na natalizumab i/ili preosjetljivosti uslijed ponovnog liječenja, mora se ispitati prisutnost antitijela, a ako je test i dalje pozitivan nakon barem 6 tjedana, bolesnik ne smije primiti daljnje liječenje natalizumabom (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje jetre

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su spontane prijave ozbiljnih nuspojava, povezanih s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.8). Ta oštećenja jetre se mogu pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, čak i nakon prve doze. U nekim slučajevima, reakcija se može ponovo pojaviti kod ponovljene primjene liječenja. Neki bolesnici, koji su u svojoj anamnezi imali abnormalne jetrene testove, doživjeli su egzacerbaciju abnormalnih testova jetre dok su primali liječenje. Bolesnike je potrebno pratiti kako bi se otkrili znakovi oštećenja jetrene funkcije te ih uputiti da se obrate svom liječniku u slučaju da se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na oštećenje jetre, kao što su žutica i povraćanje. U slučajevima značajne ozljede jetre potrebno je prekinuti terapiju ovim lijekom.

Trombocitopenija

Kod primjene natalizumaba prijavljena je trombocitopenija, uključujući imunu trombocitopeničnu purpuru (ITP). Kasno dijagnosticiranje i liječenje trombocitopenije može dovesti do ozbiljnih posljedica koje mogu ugroziti život. Bolesnike je potrebno upozoriti da se odmah jave liječniku ako primjete bilo kakve znakove neuobičajenog ili produljenog krvarenja, petehije ili spontano stvaranje modrica. Ako se utvrdi postojanje trombocitopenije, potrebno je razmotriti prekid primjene natalizumaba.

Prekid terapije

Ako se donese odluka o prekidu liječenja natalizumabom, liječnik treba biti svjestan toga da natalizumab ostaje u krvi i ispoljava farmakodinamički učinak (npr. povećan broj limfocita) tijekom približno 12 tjedana nakon zadnje doze. Započinjanje druge terapije u ovom razdoblju će stoga dovesti do istodobne izloženosti natalizumabu. Primjena lijekova poput interferona i glatirameracetata tijekom razdoblja nakon prestanka primjene natalizumaba nije predstavljala rizik za sigurnost liječenja tijekom kliničkih ispitivanja. Podaci o istodobnoj izloženosti imunosupresivima u bolesnika s multiplom sklerozom nisu dostupni. Primjena ovih lijekova netom nakon prestanka primjene natalizumaba može dovesti do dodatne imunosupresije. To treba pažljivo razmotriti za svakog bolesnika ponaosob te ostaviti neko razdoblje da se natalizumab ukloni iz organizma. Kratkotrajna primjena steroida za liječenje relapsa nije dovela do povećanja infekcija tijekom kliničkih ispitivanja.

Sadržaj natrija

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Natalizumab je kontraindiciran u kombinaciji s drugim terapijama koje mijenjaju tijekom bolesti (vidjeti dio 4.3).

Imunizacije

U randomiziranom, otvorenom ispitivanju u 60 bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom nije opažena značajna razlika između humoralne imunološke reakcije na tetanusni toksoid (*recall* antigen) i tek malo sporije i smanjene humoralne imunološke reakcije na neoantigen (hemocijanin iz morskih puževa) u bolesnika koji su liječeni ovim lijekom tijekom 6 mjeseci u usporedbi s neliječenom kontrolnom skupinom. Živa cjepiva nisu ispitivana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ako žena zatrudni tijekom primanja ovog lijeka potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka. Prilikom procjene omjera koristi i rizika primjene ovog lijeka tijekom trudnoće treba u obzir uzeti kliničko stanje bolesnice i mogući povratak aktivnosti bolesti nakon prekida primjene lijeka.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

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

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

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja terapije natalizumabom u trudnica.

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su trombocitopenija i anemija u dojenčadi koju su rodile žene izložene natalizumabu tijekom trudnoće. Preporučuje se praćenje broja trombocita i vrijednosti hemoglobina u novorođenčadi koju su rodile žene izložene natalizumabu tijekom trudnoće.

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

Dojenje

Natalizumab se izlučuje u majčino mlijeko. Učinak natalizumaba na novorođenčad/dojenčad je nepoznat. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja natalizumabom.

Plodnost

Primijećeno je smanjenje plodnosti ženki zamorca u jednom ispitivanju kod primjene doza koje su prekoračivale dozu primijenjenu u ljudi; natalizumab nije imao utjecaja na mušku plodnost. Mogućnost da bi natalizumab utjecao na plodnost u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze nije vjerojatna.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tysabri ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene ovog lijeka može se pojaviti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

U placebom kontroliranim ispitivanjima u 1617 bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali natalizumab do 2 godine (1135 bolesnika je primalo placebo), u 5,8% bolesnika koji su primali natalizumab (placebo skupina: 4,8%) došlo je do nuspojava koje su uzrokovale prekid liječenja. Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja 43,5% bolesnika koji su primali natalizumab prijavilo je nuspojave (placebo skupina: 39,6%).

U kliničkim ispitivanjima u 6786 bolesnika koji su primali natalizumab (intravenska infuzija i supkutana injekcija) najčešće nuspojave povezane s primjenom natalizumaba bile su: glavobolja (32%), nazofaringitis (27%), umor (23%), infekcija mokraćnog sustava (16%), mučnina (15%), artralgijska (14%) i omaglica (11%).

Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 u nastavku su prikazane nuspojave koje proizlaze iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet i spontanijih prijava.

Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene pod sljedećim učestalostima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U sklopu svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1.: Nuspojave

MedDRA - klasifikacije organskih sustava	Učestalost nuspojava				
	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>	Nazofaringitis Infekcija mokraćnog sustava	Herpes infekcija	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	Oftalmološki herpes	Herpetički meningoencefalitis Neuropatija granularnih stanica uzrokovana JC virusom Nekrotizirajuća herpetična retinopatija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		Preosjetljivost	Anafilaktička reakcija Upalni sindrom imunološke rekonstrukcije		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		Anemija	Trombocitopenija Imuna trombocitopenična purpura (ITP) Eozinofilija	Hemolitička anemija Nukleirane crvene stanice	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				Hiperbilirubinemija	Ozljeda jetre

MedDRA - klasifikacije organskih sustava	Učestalost nuspojava				
	<i> Vrlo često </i>	<i> Često </i>	<i> Manje često </i>	<i> Rijetko </i>	<i> Nepoznato </i>
<i> Pretrage </i>		Povišeni jetreni enzimi Prisutna antitijela specifična za lijek			
<i> Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije </i>	Reakcija povezana s infuzijom				
<i> Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja </i>		Dispneja			
<i> Poremećaji probavnog sustava </i>	Mučnina	Povraćanje			
<i> Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene </i>	Umor	Pireksija Zimica Reakcija na mjestu infuzije Reakcija na mjestu injekcije	Edem lica		
<i> Poremećaji kože i potkožnog tkiva </i>		Pruritus Osip Urtikarija		Angioedem	
<i> Krvožilni poremećaji </i>		Navale crvenila			
<i> Poremećaji živčanog sustava </i>	Omaglica Glavobolja				
<i> Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva </i>	Artralgiya				

Opis odabranih nuspojava

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

U dvogodišnjim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s multiplom sklerozom, pojava povezana s infuzijom određena je kao nuspojava koja se javlja tijekom infuzije ili do 1 sat po završetku infuzije. Ove nuspojave javile su se u 23,1% bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali natalizumab (placebo skupina: 18,7%). Pojave koje su češće zabilježene kod uzimanja natalizumaba nego placebo uključuju omaglicu, mučninu, urtikariju i tresavicu.

Reakcije preosjetljivosti

U dvogodišnjim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s multiplom sklerozom reakcije preosjetljivosti javile su se u do 4% bolesnika. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije javile su se u manje od 1% bolesnika koji su primali ovaj lijek. Reakcije preosjetljivosti uglavnom su se javile tijekom infuzije ili tijekom prvog sata po završetku infuzije (vidjeti dio 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti povezane s jednim ili više sljedećih simptoma:

hipotenzija, hipertenzija, bol u prsištu, nelagoda u prsištu, dispneja, angioedem kao dodatnim simptomima uz uobičajene, kao što su osip i urtikarija.

Imunogeničnost

U 10% bolesnika s multiplom sklerozom pronađena su antitijela na natalizumab tijekom dvogodišnjih kontroliranih kliničkih ispitivanja. Perzistirajuća anti-natalizumab antitijela (pozitivan test na antitijela reproducibilan i kod ponovnog testiranja najmanje 6 tjedana kasnije) razvila su se u oko 6% bolesnika. Antitijela su pronađena samo jedanput u još 4% bolesnika. Perzistirajuća antitijela dovedena su u svezu sa značajnim smanjenjem djelotvornosti natalizumaba i povećanom incidencijom reakcija preosjetljivosti. Perzistirajuća antitijela također dovode do reakcija vezanih za infuziju, kao što su tresavica, mučnina, povraćanje i navale crvenila (vidjeti dio 4.4).

Ako se nakon otprilike 6 mjeseci liječenja posumnja na perzistirajuća antitijela na osnovi smanjene djelotvornosti ili pojave reakcija vezanih za infuziju, antitijela se mogu otkriti i potvrditi daljnjim testiranjem 6 tjedana nakon prvog pozitivnog testa. Budući da u bolesnika s perzistirajućim antitijelima djelotvornost lijeka može biti smanjena, dok incidencija reakcija preosjetljivosti ili reakcija vezanih uz infuziju može biti povećana, liječenje treba prekinuti u bolesnika koji su razvili perzistirajuća antitijela.

Infekcije, uključujući PML i oportunističke infekcije

U sklopu dvogodišnjih kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika s multiplom sklerozom, stopa infekcija bila je oko 1,5 po bolesniku godišnje, u bolesnika koji su primali natalizumab kao i u onih koji su primali placebo. Priroda infekcija bila je slična u bolesnika koji su primali natalizumab odnosno placebo. U sklopu kliničkih ispitivanja multiple skleroze zabilježen je slučaj dijareje uzrokovane protozomom roda *Cryptosporidium*. U drugim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su slučajevi dodatnih oportunističkih infekcija, od kojih su neke bile smrtonosne. Većina bolesnika nije prekidala liječenje natalizumabom tijekom infekcija i oporavak je uslijedio nakon odgovarajućeg liječenja.

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

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

Slučajevi PML-a prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima, opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet i pasivnom praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. PML obično dovodi do teške onesposobljenosti ili smrti (vidjeti dio 4.4). Slučajevi JCV GCN-a su također prijavljeni tijekom primjene lijeka Tysabri nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi JCV GCN-a su slični PML-u.

Oštećenje jetre

Spontane nuspojave ozbiljnih oštećenja jetre, povišenih jetrenih enzima te hiperbilirubinemije bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Anemija i hemolitička anemija

U bolesnika koji su liječeni ovim lijekom u opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su rijetki, ozbiljni slučajevi anemije i hemolitičke anemije.

Zloćudne bolesti

Nisu primijećene razlike u stopama incidencije ili prirodi zloćudnih bolesti između bolesnika koji su primali natalizumab ili placebo tijekom dvogodišnjeg liječenja. Međutim, utjecaj natalizumaba na zloćudne bolesti nije moguće isključiti bez praćenja bolesnika kroz dulje razdoblje (vidjeti dio 4.3).

Utjecaji na laboratorijske testove

U 2-godišnjem kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s multiplom sklerozom liječenje natalizumabom bilo je povezano s povećanjem broja limfocita, monocita, eozinofila, bazofila i crvenih krvnih stanica s jezgrom. Povećanje neutrofila nije primijećeno. Povećanje broja limfocita, monocita, eozinofila i bazofila kretalo se u rasponu od 35% do 140% za pojedine vrste stanica, ali je srednji broj stanica ostao u normalnim okvirima pri intravenskoj primjeni. Tijekom liječenja intravenskim oblikom ovog lijeka primijećena su mala smanjenja hemoglobina (srednje smanjenje 0,6 g/dl), hematokrita (srednje smanjenje 2%) i broja crvenih krvnih stanica (srednje smanjenje $0,1 \times 10^6/l$). Sve promjene hematoloških varijabli vratile su se na vrijednosti prije liječenja, uglavnom unutar 16 tjedana nakon primjene zadnje doze lijeka i nisu bile povezane s kliničkim simptomima. Nakon stavljanja lijeka u promet, također su zabilježene pojave eozinofilije (broj eozinofila $>1500/mm^3$) bez kliničkih simptoma. U takvim slučajevima kada je terapija prekinuta povišene razine eozinofila vratile su se na normalne vrijednosti.

Trombocitopenija

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

Pedijatrijska populacija

Ozbiljne nuspojave procijenjene su u 621 pedijatrijskog bolesnika s multiplom sklerozom uključenog u metaanalizu (vidjeti također dio 5.1). Uzimajući u obzir ograničenja tih podataka, u ovoj populaciji bolesnika nisu ustanovljeni novi sigurnosni signali. U metaanalizi je zabilježen 1 slučaj herpesnog meningitisa. Metaanaliza nije pokazala slučajeve PML-a, međutim, tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi PML-a u pedijatrijskih bolesnika liječenih natalizumabom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA23

Farmakodinamički učinci

Natalizumab selektivno inhibira adhezijske molekule vezanjem za $\alpha 4$ -podjedinicu ljudskih integrina, koja je izrazito prisutna na površini svih leukocita osim neutrofila. Natalizumab se specifično veže za integrin $\alpha 4\beta 1$ te time sprječava njegovu interakciju s receptorom, vaskularnom staničnom adhezijskom molekulom-1 (engl. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) i ligandima osteopontinom i veznim segmentom-1 (engl. *connecting segment-1*, CS-1) koji predstavlja alternativno izrezanu domenu fibronektina. Natalizumab sprječava interakciju integrina $\alpha 4\beta 7$ s mukoznom adresinskom staničnom adhezijskom molekulom-1 (engl. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*, MadCAM-1). Prekid ovih molekularnih interakcija sprječava prijelaz mononuklearnih leukocita preko endotela u upaljeno tkivo parenhima. Daljnji mogući mehanizam djelovanja natalizumaba je sprječavanje upalnih reakcija u oboljelom tkivu inhibicijom interakcije između leukocita koji ekspimiraju $\alpha 4$ i njihovih liganada u izvanstaničnom matriksu i na stanicama parenhima. Natalizumab time može potisnuti upalni proces na oboljelom mjestu i inhibirati daljnji prodor imunih stanica u upaljena tkiva.

Smatra se da lezije kod multiple skleroze nastaju kada aktivirani T-limfociti prijeđu krvnomoždanu barijeru. Prijelaz leukocita preko krvnomoždane barijere uključuje interakciju između adhezijskih molekula na upalnim stanicama i endotelnim stanicama stijenke krvnih žila. Interakcija između $\alpha 4\beta 1$ i njegovih meta važan je dio patološke upale u mozgu i prekidom ovih interakcija dolazi do smanjenja upale. U normalnim okolnostima VCAM-1 nije ekspimiran u parenhimu mozga. Međutim, u prisutnosti protuupalnih citokina, dolazi do ekspresije VCAM-1 na endotelnim stanicama, a možda i na glija stanicama blizu mjesta upale. Za pojavu upale središnjeg živčanog sustava u multiploj sklerozi odgovorna je interakcija $\alpha 4\beta 1$ s VCAM-1, CS-1 i osteopontinom koja dovodi do snažne adhezije i prodora leukocita u parenhim mozga te može pokrenuti upalni proces u tkivu središnjeg živčanog sustava. Prekid molekularnih interakcija $\alpha 4\beta 1$ s njegovim meta smanjuje upalnu aktivnost prisutnu u mozgu kod multiple skleroze i inhibira daljnji prodor imunih stanica u upaljeno tkivo, čime smanjuje nastanak i povećanje lezija u multiploj sklerozi.

Klinička djelotvornost

Kliničko ispitivanje AFFIRM

Djelotvornost monoterapije ocijenjena je jednim randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjem u trajanju od dvije godine (ispitivanje AFFIRM) u bolesnika s RRMS-om koji su doživjeli barem 1 klinički relaps u godini prije pristupanja ispitivanju te koji su prema Kurtzkeovoj proširenoj ljestvici za procjenu nesposobnosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) ocijenjeni s bodovima između 0 i 5. Medijan dobi bio je 37 godina, a medijan trajanja liječenja 5 godina. Bolesnici su nasumično raspodijeljeni u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala Tysabri od 300 mg (n = 627) i skupinu koja je primala placebo (n = 315) svaka 4 tjedna do ukupno 30 infuzija. Neurološka ispitivanja provedena su svakih 12 tjedana te kod sumnje na relaps. Magnetske rezonancije za T1 lezije utvrđene gadolinijem (Gd) i za T2 hiperintenzivne lezije napravljene su jedanput godišnje.

Značajke i rezultati ispitivanja prikazani su u Tablici 2 u nastavku.

Tablica 2. Ispitivanje AFFIRM: osnovne značajke i rezultati	
Dizajn	Monoterapija; randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano paralelnom placebo skupinom u trajanju od 120 tjedana
Ispitanici	Relapsno-remitentna multipla skleroza (prema McDonaldovim kriterijima)

Tablica 2. Ispitivanje AFFIRM: osnovne značajke i rezultati		
Liječenje	Placebo/natalizumab 300 mg i.v. svaka 4 tjedna	
Ishod nakon prve godine	Stopa relapsa	
Ishod nakon dvije godine	Progresija EDSS-a	
Sekundarni ishodi ispitivanja	Varijable dobivene na osnovi stope relapsa / varijable dobivene na osnovi magnetske rezonancije	
Skupine ispitanika	Placebo	Natalizumab
Randomizacija	315	627
Broj ispitanika na kraju prve godine	296	609
Broj ispitanika na kraju druge godine	285	589
Medijan dobi (raspon)	37 (19-50)	36 (18-50)
Medijan trajanja MS u godinama (raspon)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Medijan vremena od postavljanja dijagnoze u godinama (raspon)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Medijan broja relapsa u prethodnih 12 mjeseci (raspon)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Medijan (raspon) EDSS bodova na početku	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
REZULTATI		
Godišnja stopa relapsa		
Nakon jedne godine (primarni ishod)	0,805	0,261
Nakon dvije godine	0,733	0,235
Jedna godina	Omjer stope relapsa 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
Dvije godine	Omjer stope relapsa 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Bez relapsa		
Nakon jedne godine	53%	76%
Nakon dvije godine	41%	67%
Onesposobljenost		
Udio progresije bolesti ¹ (potvrđeno nakon 12 tjedana; primarni ishod)	29%	17%
	Omjer hazarda 0,58, CI _{95%} 0,43 ; 0,73, p<0,001	
Udio progresije bolesti ¹ (potvrđeno nakon 24 tjedna; primarni ishod)	23%	11%
	Omjer hazarda 0,46, CI _{95%} 0,33 ; 0,64, p<0,001	
Magnetska rezonancija (0-2 godine)		
Medijan % promjene volumena T2 hiperintenzivnih lezija	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Srednja vrijednost broja novih ili novorastućih T2 hiperintenzivnih lezija	11,0	1,9 (p<0,001)
Srednja vrijednost broja T1 hipointenzivnih lezija	4,6	1,1 (p<0,001)
Srednja vrijednost broja lezija utvrđenih gadolinijem	1,2	0,1 (p<0,001)

Tablica 2. Ispitivanje AFFIRM: osnovne značajke i rezultati

¹ Progresija onesposobljenosti određena je kao povećanje za najmanje 1,0 EDSS bod u odnosu na početne EDSS bodove $\geq 1,0$ u trajanju barem 12 ili 24 tjedna ili kao povećanje za najmanje 1,5 EDSS bod u odnosu na početne EDSS bodove $=0$ u trajanju barem 12 ili 24 tjedna.

U podskupini bolesnika u kojih je postojala indikacija za liječenje brzonapredujućeg RRMS-a (bolesnici s dva ili više relapsa i jednom ili više lezija utvrđenih gadolinijem) godišnja stopa relapsa iznosila je 0,282 za skupinu koja je primala natalizumab ($n = 148$) i 1,455 za skupinu koja je primala placebo ($n = 61$) ($p < 0,001$). Omjer hazarda od progresije onesposobljenosti bio je 0,36 (95% CI : 0,17, 0,76) $p = 0,008$. Ovi rezultati dobiveni su na osnovi *post hoc* analize te ih treba oprezno protumačiti. Podaci o težini relapsa prije uključivanja bolesnika u ispitivanje nisu dostupni.

Program opažanja za Tysabri

Interim analiza rezultata (od svibnja 2015.) dobivenih u multicentričnom ispitivanju faze 4 s jednom skupinom ispitanika ($n = 5770$) u programu opažanja za Tysabri koji je u tijeku pokazala je da se u bolesnika koji prelaze s beta interferona ($n = 3255$) ili glatirameracetata ($n = 1384$) na Tysabri, zadržalo značajno smanjenje godišnje stope relapsa ($p < 0,0001$). Srednje vrijednosti EDSS bodova ostale su stabilne 5 godina. Sukladno rezultatima djelotvornosti opaženim u bolesnika koji su na Tysabri prelazili s beta interferona ili glatirameracetata, za one u kojih je prijelaz bio s fingolimoda ($n = 147$) na ovaj lijek opaženo je značajno smanjenje godišnje stope relapsa, što je ostalo stabilno 2 godine, a srednje vrijednosti EDSS bodova ostale su slične od početka do 2. godine. Kod interpretacije tih rezultata u ovoj podskupini bolesnika treba uzeti u obzir ograničenu veličinu uzorka i kraće trajanje izloženosti natalizumabu.

Pedijatrijska populacija

Provedena je metaanaliza na podacima nakon stavljanja lijeka u promet za 621 pedijatrijskog bolesnika s multiplom sklerozom liječenog natalizumabom (medijan dobi 17 godina, raspon dobi 7 do 18 godina, 91% u dobi ≥ 14 godina). U toj analizi, ograničena podskupina bolesnika s podacima dostupnim prije liječenja (158 od 621 bolesnika) pokazala je smanjenje godišnje stope relapsa od 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) prije liječenja do 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Produljeni interval doziranja

Tijekom unaprijed određene, retrospektivne analize američkih bolesnika pozitivnih na anti-JCV antitijelo koji intravenski primaju Tysabri (registar TOUCH), rizik od PML-a usporedio se između bolesnika liječenih prema odobrenom intervalu doziranja i bolesnika liječenih prema produljenom intervalu doziranja kako je utvrđeno tijekom zadnjih 18 mjeseci izlaganja (EID, prosječni interval doziranja od otprilike 6 tjedana). Većina (85 %) bolesnika liječenih prema EID-u primalo je odobrene doze ≥ 1 godine prije prelaska na EID. Analiza je pokazala manji rizik od PML-a u bolesnika liječenih prema EID-u (omjer hazarda = 0,06, 95% CI omjera hazarda = 0,01 do 0,22).

Djelotvornost je prilagođena bolesnicima koji prijeđu na dulje doziranje nakon ≥ 1 godine odobrenog doziranja lijeka pri intravenskoj primjeni i u kojih u godinu dana prije prelaska nije došlo do relapsa. Trenutačni farmakokinetički/farmakodinamički statistički modeli i simulacije upućuju na to da bi rizik od aktivnosti multiple skleroze u bolesnika koji prijeđu na dulji interval doziranja mogao biti veći u bolesnika čiji je interval doziranja ≥ 7 tjedana. Ti rezultati nisu validirani prospektivnim kliničkim ispitivanjima.

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

Intravenska primjena svakih 6 tjedana

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

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

Terapijske podskupine s doziranjem svaka 4 tjedna i svakih 6 tjedana imale su slične početne demografske značajke s obzirom na dob, spol, trajanje izloženosti natalizumabu, državu, tjelesnu težinu, anti-JCV status i broj relapsa u godini prije primjene prve doze, broj relapsa tijekom liječenja natalizumabom, broj prethodnih terapija koje mijenjaju tijekom bolesti i tipu takve terapije.

Tablica 3. Ispitivanje NOVA: glavne značajke i rezultati		
Ustroj	Monoterapija; prospektivno, randomizirano, intervencijsko, kontrolirano, otvoreno, za ocjenitelja slijepo, međunarodno ispitivanje faze 3	
Ispitanici	RRMS (McDonaldovi kriteriji)	
Primjena lijeka (1. dio)	natalizumab svaka 4 tjedna 300 mg i.v.	natalizumab svakih 6 tjedana 300 mg i.v.
Randomizirani	248	251
REZULTATI		
mITT ^a populacija u 1. dijelu u 72. tjednu	242	247
Nove / novorastuće (N/NR) T2 lezije od početka do 72. tjedna		
Ispitanici u kojih je broj lezija = 0	189 (78,1%)	202 (81,8%)
= 1	7 (3,6%)	5 (2,0%)
= 2	1 (0,5%)	2 (0,8%)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8%)
nedostaje	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Prilagođena srednja vrijednost broja N/NR T2 hiperintenzivnih lezija (primarna mjera ishoda)*	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
95% CI ^{b,c}	p = 0.0755	
Udio ispitanika u kojih su se razvile N/NR T2 lezije	4,1%	4,3%
Udio ispitanika u kojih su se razvile T1 hipointenzivne lezije	0,8%	1,2%
Udio ispitanika u kojih su se razvile lezije utvrđene gadolinijem	0,4%	0,4%

Prilagođena godišnja stopa relapsa	0,00010	0,00013
Udio ispitanika bez relapsa**	97,6%	96,9%
Udio ispitanika bez pogoršanja potvrđenog EDSS bodovima nakon 24. tjedna	92%	90%

^a mITT populacija, koja obuhvaća sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje 1 dozu lijeka prema ispitivanom režimu (kraća ili dulja primjena natalizumaba) i poslije početka ispitivanja imali najmanje 1 rezultat na sljedećim kliničkim procjenama djelotvornosti: procjene djelotvornosti provedene MR snimanjem, broj relapsa, EDSS, test fine motorike gornjih ekstremiteta (engl. *Nine-Hole Peg Test*, 9-HPT), test brzine hodanja (engl. *Timed 25-foot Walk*, T25FW), test analogije simbola i brojeva (engl. *Symbol Digit Modalities Test*, SDMT), upitnik o zadovoljstvu liječenjem (engl. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*, TSQM), klinički opći dojam (engl. *Clinical Global Impression*, CGI).

^b Procijenjeno pomoću negativne binomijalne regresije s liječenjem kao klasifikacijom i početnom tjelesnom težinom (≤ 80 kg naspram > 80 kg), trajanjem izloženosti natalizumabu na početku (≤ 3 naspram > 3 godine) i zemljopisnom regijom (Sjeverna Amerika, UK, Europa i Izrael te Australija) kao kovarijatama.

^c Opažene lezije uključene su u analizu bez obzira na interkurentne događaje, a vrijednosti koje nedostaju zbog izostanka djelotvornosti ili sigurnosti (6 ispitanika prebačeno je na doziranje svaka 4 tjedna, a po 1 ispitanik prekinuo je liječenje svakih 6 tjedana odnosno svaka 4 tjedna) imputirane su prema najgorem slučaju u ispitanika koji su primali liječenje u istoj terapijskoj skupini na isti dan posjeta ili na drugi način višestrukim imputiranjem.

* Razlika u broju N/NR lezija opažena između dviju terapijskih skupina nastala je zbog velikog broja lezija utvrđenih u dva ispitanika u skupini koja je primala lijek svakih 6 tjedana – u jednog ispitanika lezije su se pojavile tri mjeseca nakon prestanka liječenja, a u drugog je ispitanika dijagnosticiran asimptomatski PML u 72. tjednu.

** Relapsi – klinički relapsi definirani su kao novi ili rekurentni neurološki simptomi koji nisu povezani s vrućicom ili infekcijom, a trajali su najmanje 24 sata.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon ponovljene intravenske primjene natalizumaba u dozi od 300 mg u bolesnika s multiplom sklerozom, srednja vrijednost najveće opažene koncentracije u serumu iznosila je 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Srednja vrijednost prosječne najniže koncentracije natalizumaba u stanju dinamičke ravnoteže u razdoblju doziranja s režimom primjene od svaka 4 tjedna bila je u rasponu od 23 $\mu\text{g/ml}$ do 29 $\mu\text{g/ml}$. U bilo kojem trenutku određivanja, srednja vrijednost najniže koncentracije izmjerene uz režim doziranja svakih 6 tjedana bila je približno 60 do 70% niža od one uz režim doziranja svaka 4 tjedna. Predviđeno vrijeme potrebno za uspostavljanje stanja dinamičke ravnoteže bilo je oko 24 tjedna. Analiza populacijske farmakokinetike provedena je za 12 ispitivanja i obuhvatila je 1781 ispitanika koji je primao doze u rasponu od 1 do 6 mg/kg te fiksne doze od 150/300 mg.

Distribucija

Medijan volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 5,96 l (4,59 – 6,38 l, 95-postotni interval pouzdanosti).

Eliminacija

Procjena medijana populacije za linearni klirens bila je 6,1 ml/h (5,75 – 6,33 ml/h, 95-postotni interval pouzdanosti), a procijenjeni medijan poluvijeka bio je 28,2 dana. Devedeset peti percentil intervala terminalnog poluvijeka je od 11,6 do 46,2 dana.

Populacijskom analizom 1781 bolesnika ispitan je utjecaj odabranih kovarijati poput tjelesne težine, dobi, spola, te prisutnosti anti-natalizumab antitijela i formulacije na farmakokinetiku. Utvrđeno je da samo tjelesna težina, prisutnost anti-natalizumab antitijela i formulacija koja se koristila u ispitivanjima faze 2 utječu na uklanjanje natalizumaba. Klirens natalizumaba povećavao se s tjelesnom težinom manje nego linearno, na način da je promjena tjelesne težine za $\pm 43\%$ dovela do promjene klirensa za samo -33% do 30% . Prisutnost perzistirajućih anti-natalizumab antitijela povećala je

klirens natalizumaba oko 2,45 puta, što je u skladu sa smanjenim koncentracijama natalizumaba u serumu primijećenim u bolesnika s trajno prisutnim antitijelima.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika natalizumaba u pedijatrijskih bolesnika s multiplom sklerozom nije ustanovljena.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika natalizumaba u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom nije ispitana.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika natalizumaba u bolesnika s jetrenom insuficijencijom nije ispitana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U skladu s farmakološkim djelovanjem natalizumaba, u ispitivanjima *in vivo* primijećeno je promijenjeno kretanje limfocita kako se povećavao broj bijelih krvnih stanica i kako se povećavala težina slezene. Te promjene su reverzibilne i nemaju nikakve štetne toksikološke posljedice.

U ispitivanjima na miševima primjena natalizumaba nije dovela do povećanja i metastaziranja tumorskih stanica melanoma i limfoblastičke leukemije.

Klastogeni ili mutageni učinci natalizumaba nisu primijećeni u Amesovom testu ili testovima ljudskih kromosomskih aberacija. Natalizumab nije imao utjecaja na ispitivanja *in vitro* proliferacije α 4-integrin-pozitivne tumorske linije ili citotoksičnosti.

Smanjenje plodnosti ženki zamorca primijećeno je u jednom ispitivanju kod doza viših od ljudskih doza; natalizumab nije utjecao na plodnost mužjaka.

Utjecaj natalizumaba na reprodukciju ocijenjen je u 5 ispitivanja, 3 na zamorcima i 2 na majmunima *cynomolgus*. Ta ispitivanja nisu dokazala teratogene učinke ili utjecaj na rast mladunčadi. U jednom ispitivanju na zamorcima zabilježeno je malo smanjenje preživljenja mladunčadi. U ispitivanju na majmunima broj pobačaja bio je udvostručen u skupinama koje su primale 30 mg/kg natalizumaba u odnosu na kontrolne skupine. To je bio rezultat visoke incidencije pobačaja u prvoj skupini majmuna koji su primali lijek, a koja nije primijećena u drugoj skupini. Utjecaj na stope pobačaja nije zabilježen u drugim ispitivanjima. Ispitivanje na trudnim majmunima *cynomolgus* ukazalo je na promjene u fetusu vezane za natalizumab poput blage anemije, smanjenog broja trombocita, povećane težine slezene te smanjene težine jetre i timusa. Te promjene bile su povezane s povećanom ekstramedularnom hematopoezom u slezeni, atrofijom timusa i smanjenom jetrenom hematopoezom. Broj trombocita također je bio smanjen u mladunčadi majki koje su primale natalizumab sve do poroda, no nije bilo znakova anemije. Sve promjene primijećene su kod doza viših od ljudske doze te su se povukle nakon uklanjanja natalizumaba iz tijela.

U majmuna *cynomolgus* koji su primali natalizumab sve do poroda, niske razine natalizumaba pronađene su u majčinom mlijeku nekih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev klorid
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tysabri 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Razrijeđena otopina

Preporučuje se primijeniti otopinu odmah nakon razrjeđivanja 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju. Ako se ne primijeni odmah, razrijeđenu otopinu treba pohraniti na 2°C do 8°C i primijeniti infuzijom unutar 8 sati nakon razrjeđivanja. Za vrijeme čuvanja i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

15 ml koncentrata u bočici (staklo tipa I) s čepom (od klorobutilne gume) i zatvaračem (od aluminijske) s *flip-off* kapicom.

Veličina pakiranja je jedna bočica po kartonskoj kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za upotrebu:

- Provjerite sadrži li bočica čestice prije razrjeđivanja i primjene. Ako primijetite čestice i/ili ako tekućina u bočici nije bezbojna i bistra do blago opalescentna, bočicu ne smijete upotrijebiti.
- Koristite aseptičku tehniku za pripremu otopine za intravensku (i.v.) infuziju. Odstranite *flip-off* kapicu s bočice. Umetnite iglu štrcaljke u bočicu kroz središnji dio gumenog čepa i izvucite 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju.
- Dodajte 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju u 100 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekcije. Nježno preokrenite otopinu da se potpuno izmiješa. Ne tresite.

- Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.
- Prije primjene vizualno provjerite da li razrijeđeni lijek sadrži čestice ili je promijenio boju. Nemojte ga upotrijebiti ako je boja promijenjena ili ako su vidljive čestice.
- Razrijeđeni lijek trebate upotrijebiti što prije i unutar 8 sati nakon razrjeđivanja. Ako je razrijeđeni lijek pohranjen na 2°C do 8°C (ne zamrzavati), ostavite otopinu da se zagrije do sobne temperature prije infuzije.
- Razrijeđena otopina daje se putem intravenske infuzije tijekom 1 sata brzinom od oko 2 ml po minuti.
- Po završetku infuzije isperite intravensku liniju 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekcije.
- Jedna bočica namijenjena je za jednokratnu uporabu.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/346/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipnja 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05/2022

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Tysabri 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 150 mg natalizumaba.

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti- α 4-integrin antitijelo proizvedeno u mišjoj staničnoj liniji tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bezbojna do žućkasta, blago opalescentna do opalescentna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tysabri je indiciran kao imunomodulacijska monoterapija za visoko aktivnu relapsno-remitentnu multiplu sklerozu (RRMS) u sljedećih skupina odraslih bolesnika:

- bolesnici u kojih je bolest visoko aktivna usprkos potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem jednom terapijom koja mijenja tijek bolesti (engl. *disease modifying therapy*, DMT) (iznimke i podatke o razdobljima ispiranja lijeka iz organizma vidjeti u dijelovima 4.4 i 5.1)
- ili
- bolesnici s teškim brzonapredujućim RRMS-om definiranim s 2 ili više onesposobljavajućih relapsa u jednoj godini i s 1 ili više lezija utvrđenih gadolinijem na magnetskoj rezonanciji (MR) mozga ili sa značajnim povećanjem opterećenja T2 lezijama u odnosu na prethodnu magnetsku rezonanciju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i neprekidno nadgledati specijalizirani liječnici s iskustvom u dijagnozi i liječenju neuroloških stanja, u ustanovama gdje postoji stalan pristup uređaju za snimanje magnetskom rezonancijom (MR). Ne preporučuje se kućno liječenje. Lijek će primijeniti zdravstveni radnik te se bolesnici moraju pratiti zbog ranih znakova i simptoma progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML).

Bolesnici liječeni ovim lijekom moraju dobiti karticu s upozorenjima za bolesnika i moraju biti upućeni u rizike liječenja (vidjeti također uputu o lijeku). Nakon 2 godine liječenja, bolesnike je potrebno ponovno uputiti u rizike liječenja, osobito u povećan rizik od PML-a, te bolesnike i njihove njegovatelje treba uputiti na rane znakove i simptome PML-a.

Sredstva za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti kao i pristup uređaju za magnetsku rezonanciju moraju biti dostupni. Ograničeni su podaci o supkutanoj formulaciji u populaciji bolesnika koji nisu prethodno primali Tysabri (vidjeti dio 4.4).

Neki bolesnici su možda prethodno primali imunosupresive (npr. mitoksantron, ciklofosamid, azatioprin). Ti lijekovi mogu izazvati produljenu imunosupresiju, čak i nakon prestanka davanja lijeka.

Stoga liječnik mora provjeriti da ti bolesnici nisu imunokompromitirani prije početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza za supkutanu primjenu je 300 mg svaka 4 tjedna. Budući da jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg natalizumaba, bolesniku je potrebno dati dvije napunjene štrcaljke.

Nastavak liječenja treba pažljivo razmotriti u bolesnika u kojih nije vidljivo poboljšanje nakon liječenja u trajanju od 6 mjeseci.

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti natalizumaba (intravenska infuzija) prikupljeni su iz dvogodišnjih kontroliranih dvostruko slijepih ispitivanja. Nakon 2 godine nastavak liječenja treba uzeti u obzir tek nakon procjene moguće koristi i rizika. Bolesnike je potrebno ponovno uputiti u čimbenike rizika za PML, kao što je trajanje liječenja, liječenje imunosupresivima prije primanja lijeka i prisutnost antitijela na John Cunningham virus (JCV) (vidjeti dio 4.4).

Ponovljena primjena

Djelotvornost ponovljene primjene lijeka nije ustanovljena (za sigurnost vidjeti dio 4.4).

Svaka promjena u pogledu puta primjene lijeka trebala bi se provesti 4 tjedna nakon prethodne doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Ovaj lijek se ne preporučuje za primjenu u bolesnika starijih od 65 godina uslijed nedostatka podataka za ovu populaciju.

Oštećenje bubrega i jetre

Ispitivanja koja bi provjerila učinke oštećenja bubrega ili jetre nisu provedena.

Na osnovi mehanizma eliminacije i rezultata populacijske farmakokinetike može se zaključiti da za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre nije neophodno prilagoditi dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Način primjene

Supkutana injekcija koju daje zdravstveni radnik.

Treba primijeniti dvije napunjene štrcaljke (ukupna doza 300 mg), jednu za drugom, bez značajnog vremenskog razmaka. Druga injekcija treba se primijeniti najkasnije 30 minuta nakon prve.

Mjesta za primjenu supkutane injekcije su bedro, abdomen ili stražnji dio nadlaktice. Ne smije se primjenjivati u područje tijela gdje je koža nadražena, pocrvenjela, s modricama, inficirana ili ima bilo kakve ožiljke. Tijekom izvlačenja injekcije iz mjesta ubrizgavanja, potrebno je otpustiti klip i ravno izvući iglu. Otpuštanje klipa omogućit će štitniku igle da pokrije iglu. Drugu injekciju treba dati 3 cm dalje od mjesta davanja prve injekcije (upute za primjenu navedene su pri kraju upute o lijeku).

Bolesnike treba promatrati tijekom primjene supkutane injekcije i još 1 sat nakon primjene injekcije zbog mogućih znakova ili simptoma reakcije na injekciju, uključujući preosjetljivost.

Bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni natalizumabom, treba promatrati pri primjeni prvih 6 doza natalizumaba tijekom primjene injekcije i još 1 sat nakon primjene injekcije zbog mogućih znakova ili simptoma reakcije na injekciju, uključujući preosjetljivost. U bolesnika koji se trenutno liječe natalizumabom i već su primili najmanje 6 doza, bez obzira na put primjene tih prvih 6 doza natalizumaba, 1-satni nadzor pri sljedećim primjenama supkutanih injekcija može se skratiti ili prekinuti prema kliničkoj prosudbi ako bolesnik nije doživio nikakve reakcije na injekciju.

Tysabri otopina za injekciju od 150 mg u napunjenoj štrcaljki nije namijenjena za intravensku infuziju i smije se davati samo kao supkutana injekcija.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na natalizumab ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

Bolesnici s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike (uključujući bolesnike koji trenutno primaju terapiju imunosupresivima ili koji su imunokompromitirani uslijed prethodnih terapija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Kombinacija s drugim terapijama koje mijenjaju tijek bolesti.

Poznate aktivne zloćudne bolesti, izuzev bolesnika s karcinomom bazalnih stanica kože.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Primjena ovog lijeka povezana je s povećanim rizikom od PML-a, oportunističke infekcije uzrokovane JC virusom, koja može biti smrtonosna ili može imati za posljedicu tešku onesposobljenost. Uslijed tog povećanog rizika od razvoja PML-a, koristi i rizici liječenja trebaju biti ponovno razmotreni za pojedinog bolesnika od strane liječnika specijalista i bolesnika; bolesnike se mora pratiti u redovitim intervalima tijekom liječenja i treba ih podučiti zajedno sa njihovim njegovateljima o ranim znakovima i simptomima PML-a. JC virus također uzrokuje neuronopatiju granularnih stanica uzrokovanu JC virusom (engl. *JCV granule cell neuronopathy*, JCV GCN) koja je prijavljena u bolesnika liječenih ovim lijekom. Simptomi neuronopatije granularnih stanica uzrokovane JC virusom su slični simptomima PML-a (tj. cerebelarnom sindromu).

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

- prisutnost anti-JCV antitijela
- trajanje liječenja, posebice dulje od 2 godine. Nakon 2 godine sve bolesnike treba ponovno informirati o riziku od PML-a kod primjene ovog lijeka.
- liječenje imunosupresivima prije primanja ovog lijeka.

Bolesnici koji su pozitivni na anti-JCV antitijela imaju povećan rizik od razvoja PML-a u usporedbi s bolesnicima koji su negativni na anti-JCV antitijela. U bolesnika koji imaju sva tri čimbenika rizika za PML (npr. koji su pozitivni na anti-JCV antitijela i primali su terapiju ovim lijekom više od 2 godine i prethodno su primali imunosupresivnu terapiju), rizik za PML je znatno viši.

U bolesnika liječenih natalizumabom koji su pozitivni na anti-JCV antitijela i koji nisu prethodno uzimali imunosupresive, razina odgovora (indeks) anti-JCV antitijela povezana je s razinom rizika od PML-a.

U bolesnika koji su pozitivni na anti-JCV antitijela pretpostavlja se da je produljeni interval doziranja (engl. *Extended Interval Dosing*, EID) natalizumaba (uz prosječni interval doziranja od otprilike 6 tjedana) povezan s nižim rizikom od PML-a u usporedbi s odobrenim doziranjem. Ako se primjenjuje produljeni interval doziranja, potreban je oprez jer djelotvornost produljenog intervala doziranja nije utvrđena te povezani omjer koristi i rizika trenutačno nije poznat (vidjeti dio 5.1). Smanjenje rizika od PML-a temelji se na podacima o intravenskom putu primjene. Nisu dostupni klinički podaci o sigurnosti ili djelotvornosti ovog produljenog intervala doziranja za supkutanu primjenu. Za dodatne informacije vidjeti Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje.

U bolesnika za koje se smatra da su pod visokim rizikom, ovo liječenje treba nastaviti samo ako su koristi veće od rizika. Za procjenu PML rizika u različitim podskupina bolesnika, vidjeti Informaciju za liječnike i Smjernice za liječenje.

Testiranje na anti-JCV antitijela

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

Test na anti-JCV antitijela (ELISA) ne smije se koristiti za dijagnosticiranje PML-a. Primjena plazmafereze / izmjene plazme (PLEX) ili intravenskog imunoglobulina (i.v.Ig) može utjecati na valjano tumačenje testiranja anti-JCV antitijela u serumu. Bolesnike se ne smije testirati na anti-JCV antitijela unutar 2 tjedna od provedbe plazmafereze zbog uklanjanja antitijela iz seruma ili unutar 6 mjeseci od primjene i.v.Ig (tj. 6 mjeseci = 5 x poluvijek imunoglobulina).

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

MR probir na PML

Prije početka liječenja ovim lijekom, mora biti dostupan nedavni (obično unutar 3 mjeseca) MR kao referentni nalaz, koji treba ponavljati barem jednom godišnje. Treba uzeti u obzir češća MR snimanja (na primjer svakih 3 do 6 mjeseci) uz skraćeni protokol u bolesnika s visokim rizikom od PML-a. To uključuje:

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

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

Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenile djelotvornost i sigurnost ovog lijeka kada bolesnici prelaze s terapija koje mijenjaju tijekom bolesti i imaju immunosupresivni učinak. Nije poznato postoji li u bolesnika koji prelaze s tih terapija na ovo liječenje povećani rizik od PML-a, stoga te bolesnike treba češće nadzirati (tj. slično kao i bolesnike koji na ovaj lijek prelaze s immunosupresivnih lijekova).

PML treba razmotriti kao diferencijalnu dijagnozu u svakog bolesnika s MS-om koji prima natalizumab i prezentira neurološke simptome i/ili nove moždane lezije na MR-u. Prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a na temelju MR-a i pozitivnog JCV DNA-a u cerebrospinalnoj tekućini.

Liječnici se upućuju na Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje za dodatne informacije o zbrinjavanju rizika od PML-a u bolesnika liječenih natalizumabom.

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

Kliničar treba procijeniti bolesnika kako bi utvrdio ukazuju li simptomi na neurološku disfunkciju te jesu li svojstveni za multiplu sklerozu ili možda ukazuju na PML ili JCV GCN. Ako postoji bilo kakva sumnja treba razmotriti dodatnu procjenu, uključujući MR, najbolje s kontrastom (kojeg treba usporediti s početnim MR-om prije liječenja), pregled cerebrospinalne tekućine na JC virusnu DNA i ponavljanje neuroloških testova, kao što je opisano u dijelovima Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje (vidjeti Smjernice za edukaciju). Nakon što je liječnik isključio PML i/ili JCV GCN (ako je to potrebno, ponovljenim kliničkim, slikovnim i/ili laboratorijskim pretragama u slučaju da ostaje klinička sumnja), primjena se može nastaviti.

Kliničar treba osobito obratiti pažnju na simptome koji navode na PML ili JCV GCN a koje bolesnik ne primjećuje (npr. kognitivni, psihijatrijski simptomi ili cerebelarni sindrom). Bolesnike treba savjetovati da obavijeste svog partnera ili skrbnika o svom liječenju, jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

U bolesnika čiji nalazi nisu ukazivali na PML u vrijeme prekida, zabilježena je pojava PML-a nakon prekida primjene ovog lijeka. Bolesnici i liječnici moraju nastaviti slijediti isti plan praćenja i obraćati pažnju na sve nove znakove ili simptome koji mogu ukazivati na PML tijekom približno 6 mjeseci nakon prekida primjene natalizumaba.

Ako se u bolesnika javi PML liječenje ovim lijekom se mora trajno prekinuti.

Nakon obnavljanja imunološkog sustava u imunokompromitiranih bolesnika s PML-om primijećen je poboljšani ishod bolesti.

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

PML i IRIS (upalni sindrom imunološke rekonstitucije)

IRIS se pojavljuje u gotovo svih bolesnika liječenih ovim lijekom sa PML-om nakon ukidanja ili uklanjanja lijeka. Misli se da je IRIS rezultat ponovne uspostave imunološke funkcije u bolesnika sa PML-om, što može dovesti do ozbiljnih neuroloških komplikacija i može biti smrtonosno. Potrebno je praćenje razvoja IRIS-a i poduzimanje prikladnog liječenja prateće upale tijekom oporavka od PML-a (za dodatne informacije vidjeti Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje).

Infekcije uključujući druge oportunističke infekcije

Kod primjene ovog lijeka zabilježene su i neke druge oportunističke infekcije, poglavito u bolesnika s Crohnovom bolešću koji su imunokompromitirani ili u kojih je postojao značajan komorbiditet,

međutim, trenutno nije moguće isključiti povećan rizik od drugih oportunističkih infekcija tijekom primjene lijeka u bolesnika u kojih ne postoji komorbiditet. Oportunističke infekcije uočene su i u bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali ovaj lijek kao monoterapiju (vidjeti dio 4.8).

Ovaj lijek povećava rizik od razvoja encefalitisa i meningitisa uzrokovanih *herpes simplex* i *varicella zoster* virusima. Ozbiljni, po život opasni, a ponekad i smrtonosni slučajevi prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika sa multiplom sklerozom koji su primali terapiju (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave herpesni encefalitis ili meningitis, liječenje treba prekinuti i provesti odgovarajuće liječenje herpesnog encefalitisa ili meningitisa.

Akutna retinalna nekroza rijetka je fulminantna virusna infekcija mrežnice koju uzrokuje obitelj herpes virusa (npr. *varicella zoster*). Akutna retinalna nekroza je zapažena u bolesnika u kojih se primjenjuje ovaj lijek te može potencijalno izazvati sljepoću. Bolesnike sa simptomima na oku poput smanjene oštine vida, crvenilom oka i bola u oku treba uputiti na pregled mrežnice radi utvrđivanja akutne retinalne nekroze. Nakon kliničke dijagnoze akutne retinalne nekroze potrebno je razmotriti prekid primjene ovog lijeka u tih bolesnika.

Liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da postoji mogućnost pojave drugih oportunističkih infekcija tijekom terapije te ih trebaju uključiti u diferencijalnu dijagnozu infekcija koje se javljaju u bolesnika koji primaju Tysabri. Ako postoji sumnja na oportunističku infekciju, primjenu treba prekinuti sve dok se daljnjim procjenama ne isključi mogućnost takvih infekcija.

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

Smjernice za edukaciju

Svi kliničari koji namjeravaju propisati lijek, moraju dobro poznavati Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje.

Liječnici moraju razgovarati s bolesnikom o koristima i rizicima terapije natalizumabom te im dati karticu s upozorenjem za bolesnika. Bolesnike treba upozoriti da u slučaju pojave infekcije trebaju reći svom liječniku da primaju ovaj lijek.

Liječnici trebaju savjetovati bolesnike o važnosti neprekinute primjene, posebice u početnim mjesecima liječenja (vidjeti Preosjetljivost).

Preosjetljivost

Kod primjene ovog lijeka mogu nastupiti reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljne sistemske reakcije kod primjene intravenskom infuzijom (vidjeti dio 4.8).

Te reakcije uglavnom su se javljale do 1 sat nakon završetka infuzije. Rizik od preosjetljivosti je bio najveći kod početnih infuzija i u bolesnika ponovno izloženih liječenju nakon početne kratke izloženosti (jedna ili dvije infuzije) i produženog perioda (tri mjeseca ili više) bez liječenja. Međutim, kod svake primijenjene infuzije treba uzeti u obzir rizik od reakcija preosjetljivosti.

Bolesnike treba promatrati tijekom primjene supkutane injekcije i još 1 sat nakon primjene injekcije zbog mogućih znakova ili simptoma reakcije na injekciju, uključujući preosjetljivost (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Sredstva za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti moraju biti dostupna.

Kod prvih znakova preosjetljivosti treba prekinuti primjenu ovog lijeka i započeti s odgovarajućom terapijom.

Bolesnici u kojih se pojavi reakcija preosjetljivosti moraju trajno prekinuti liječenje natalizumabom.

Ograničeni su podaci o supkutanoj formulaciji u populaciji bolesnika koji nisu prethodno primali Tysabri (vidjeti dio 5.1).

Istodobno liječenje imunosupresivima

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u kombinaciji s drugim imunosupresivima i antineoplastičima nisu u potpunosti ustanovljene. Istodobna primjena tih lijekova s ovim lijekom može povećati rizik od infekcija, uključujući oportunističke infekcije, te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

U kliničkim ispitivanjima faze 3 kod multiple skleroze s intravenskom infuzijom natalizumaba, istodobno liječenje relapsa kratkom terapijom kortikosteroidima nije bilo povezano s povećanom stopom infekcija. Kratkotrajno liječenje kortikosteroidima stoga se može primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekom.

Prethodno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim terapijama

Bolesnici koji su prije liječeni imunosupresivnim lijekovima pod povećanim su rizikom od pojave PML-a. Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenile djelotvornost i sigurnost lijeka kada bolesnici prelaze s terapija koje mijenjaju tijekom bolesti i imaju imunosupresivni učinak. Nije poznato postoji li u bolesnika koji prelaze s tih terapija na ovaj lijek povećani rizik od PML-a, stoga te bolesnike treba češće nadzirati (tj. slično kao i bolesnike koji na ovaj lijek prelaze s imunosupresivnih lijekova, vidjeti MR probir na PML).

Pažnja je potrebna u bolesnika koji su prethodno primali imunosupresive jer treba proći dovoljno vremena da se ponovno uspostavi normalna imunološka funkcija. Liječnici moraju promotriti svakog bolesnika zasebno kako bi utvrdili je li stanje bolesnika imunokompromitirano prije početka liječenja (vidjeti dio 4.3).

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

Bolesnici mogu izravno prijeći s interferona beta ili glatirameracetata na natalizumab, uz uvjet da nema znakova značajnih abnormalnosti povezanih s liječenjem, poput neutropenije i limfopenije.

Kada bolesnici prelaze s dimetilfumarata, razdoblje ispiranja lijeka iz organizma treba biti dovoljno dugo da se broj limfocita oporavi prije nego što započne liječenje.

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

Teriflunomid se sporo eliminira iz plazme. Bez ubrzanog postupka uklanjanja, klirens teriflunomida iz plazme može trajati od nekoliko mjeseci do 2 godine. Preporučuje se ubrzani postupak eliminacije opisan u sažetku opisa svojstava lijeka za teriflunomid ili, u drugom slučaju, razdoblje ispiranja lijeka iz organizma ne smije biti kraće od 3,5 mjeseca. Kada bolesnici prelaze s teriflunomida na ovaj lijek, potreban je oprez zbog mogućih istodobnih imunoloških učinaka.

Alemtuzumab ima izrazito dugotrajne imunosupresivne učinke. Budući da stvarno trajanje tih učinaka nije poznato, ne preporučuje se započeti primjenu ovog lijeka poslije alemtuzumaba osim kad je za pojedinog bolesnika jasno da su koristi veće od rizika.

Imunogeničnost

Egzacerbacije bolesti ili događaji vezani za injekciju mogu ukazati na razvoj antitijela na natalizumab. U tim slučajevima treba ispitati prisutnost antitijela te ako je test na antitijela i dalje pozitivan nakon barem 6 tjedana, liječenje treba prekinuti, jer su perzistirajuća antitijela povezana sa značajnim smanjenjem djelotvornosti ovog lijeka i povećanom incidencijom reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Budući da bolesnici, koji su na početku bili kratko izloženi ovom lijeku a nakon toga imali produženi period bez liječenja, imaju povećani rizik od razvoja antitijela na natalizumab i/ili preosjetljivosti uslijed ponovnog liječenja, mora se ispitati prisutnost antitijela, a ako je test i dalje pozitivan nakon barem 6 tjedana, bolesnik ne smije primiti daljnje liječenje natalizumabom (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje jetre

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su spontane prijave ozbiljnih nuspojava, povezanih s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.8). Ta oštećenja jetre se mogu pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, čak i nakon prve doze. U nekim slučajevima, reakcija se može ponovo pojaviti kod ponovljene primjene terapije. Neki bolesnici, koji su u svojoj anamnezi imali abnormalne jetrene testove, doživjeli su egzacerbaciju abnormalnih testova jetre dok su primali terapiju. Bolesnike je potrebno pratiti kako bi se otkrili znakovi oštećenja jetrene funkcije te ih uputiti da se obrate svom liječniku u slučaju da se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na oštećenje jetre, kao što su žutica i povraćanje. U slučajevima značajne ozljede jetre potrebno je prekinuti terapiju ovim lijekom.

Trombocitopenija

Kod primjene natalizumaba prijavljena je trombocitopenija, uključujući imunu trombocitopeničnu purpuru (ITP). Kasno dijagnosticiranje i liječenje trombocitopenije može dovesti do ozbiljnih posljedica koje mogu ugroziti život. Bolesnike je potrebno upozoriti da se odmah jave liječniku ako primijete bilo kakve znakove neuobičajenog ili produljenog krvarenja, petehije ili spontano stvaranje modrica. Ako se utvrdi postojanje trombocitopenije, potrebno je razmotriti prekid primjene natalizumaba.

Prekid terapije

Ako se donese odluka o prekidu liječenja natalizumabom, liječnik treba biti svjestan toga da natalizumab ostaje u krvi i ispoljava farmakodinamički učinak (npr. povećan broj limfocita) tijekom približno 12 tjedana nakon zadnje doze. Započinjanje druge terapije u ovom razdoblju će stoga dovesti do istodobne izloženosti natalizumabu. Primjena lijekova poput interferona i glatirameracetata tijekom razdoblja nakon prestanka primjene natalizumaba nije predstavljala rizik za sigurnost liječenja tijekom kliničkih ispitivanja. Podaci o istodobnoj izloženosti imunosupresivima u bolesnika s multiplom sklerozom nisu dostupni. Primjena ovih lijekova netom nakon prestanka primjene natalizumaba može dovesti do dodatne imunosupresije. To treba pažljivo razmotriti za svakog bolesnika ponaosob te ostaviti neko razdoblje da se natalizumab ukloni iz organizma. Kratkotrajna primjena steroida za liječenje relapsa nije dovela do povećanja infekcija tijekom kliničkih ispitivanja.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi (300 mg natalizumaba), tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Natalizumab je kontraindiciran u kombinaciji s drugim terapijama koje mijenjaju tijek bolesti (vidjeti dio 4.3).

Imunizacije

U randomiziranom, otvorenom ispitivanju u 60 bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom nije opažena značajna razlika između humoralne imunološke reakcije na tetanusni toksoid (*recall* antigen) i tek malo sporije i smanjene humoralne imunološke reakcije na neoantigen (hemocijanin iz morskih puževa) u bolesnika koji su liječeni ovim lijekom tijekom 6 mjeseci u usporedbi s neliječenom kontrolnom skupinom. Živa cjepiva nisu ispitivana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ako žena zatrudni tijekom primanja ovog lijeka, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka. Prilikom procjene omjera koristi i rizika primjene lijeka tijekom trudnoće treba uzeti u obzir kliničko stanje bolesnice i mogućí povratak aktivnosti bolesti nakon prekida primjene lijeka.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

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

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

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja terapije natalizumabom u trudnica.

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su trombocitopenija i anemija u dojenčadi koju su rodile žene izložene natalizumabu tijekom trudnoće. Preporučuje se praćenje broja trombocita i vrijednosti hemoglobina u novorođenčadi koju su rodile žene izložene natalizumabu tijekom trudnoće.

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

Dojenje

Natalizumab se izlučuje u majčino mlijeko. Učinak natalizumaba na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja natalizumabom.

Plodnost

Primijećeno je smanjenje plodnosti ženki zamorca u jednom ispitivanju kod primjene doza koje su prekoračivale dozu primijenjenu u ljudi; natalizumab nije imao utjecaja na mušku plodnost. Mogućnost da bi natalizumab utjecao na plodnost u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze nije vjerojatna.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tysabri ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene natalizumaba može se pojaviti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Profil sigurnosti opažen za supkutano primijenjeni natalizumab bio je u skladu s poznatim profilom sigurnosti natalizumaba primijenjenog intravenski, s izuzetkom boli na mjestu injekcije. Ukupna učestalost za boli na mjestu injekcije bila je „često“ 4% (3/71) u ispitanika koji su supkutano primali natalizumab od 300 mg svaka 4 tjedna.

U placebom kontroliranim ispitivanjima u 1617 bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali natalizumab (intravenska infuzija) do 2 godine (1135 bolesnika je primalo placebo), u 5,8% bolesnika koji su primali natalizumab (placebo skupina: 4,8%) došlo je do nuspojava koje su uzrokovale prekid liječenja. Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja 43,5% bolesnika koji su primali natalizumab prijavilo je nuspojave (placebo skupina: 39,6%).

U kliničkim ispitivanjima u 6786 bolesnika liječenih natalizumabom (intravenska infuzija i supkutana injekcija) najčešće nuspojave povezane s primjenom natalizumaba bile su: glavobolja (32%), nazofaringitis (27%), umor (23%), infekcija mokraćnog sustava (16%), mučnina (15%), artralgija (14%) i omaglica (11%).

Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 u nastavku su prikazane nuspojave koje proizlaze iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet i spontanijeh prijave. Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene pod sljedećim učestalostima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U sklopu svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1.: Nuspojave

MedDRA - klasifikacije organskih sustava	Učestalost nuspojava				
	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>	Nazofaringitis Infekcija mokraćnog sustava	Herpes infekcija	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	Oftalmološki herpes	Herpetički meningoencefalitis Neuropatija granularnih stanica uzrokovana JC virusom Nekrotizirajuća herpetična retinopatija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		Preosjetljivost	Anafilaktička reakcija Upalni sindrom imunološke rekonstitucije		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		Anemija	Trombocitopenija Imuna trombocitopenična purpura (ITP) Eozinofilija	Hemolitička anemija Nukleirane crvene stanice	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				Hiperbilirubinemija	Ozljeda jetre

MedDRA - klasifikacije organskih sustava	Učestalost nuspojava				
	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Pretrage</i>		Povišeni jetreni enzimi Prisutna antitijela specifična za lijek			
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Reakcija povezana s infuzijom				
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		Dispneja			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Mučnina	Povraćanje			
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Umor	Pireksija Zimica Reakcija na mjestu infuzije Reakcija na mjestu injekcije	Edem lica		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Pruritus Osip Urtikarija		Angioedem	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Navale crvenila			
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Omaglica Glavobolja				
<i>Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Artralgija				

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti obično su se pojavile u roku od jednog sata nakon primjene supkutane injekcije. Broj bolesnika iz analize ispitivanja DELIVER i REFINE bio je nizak (vidjeti dio 5.1).

U dvogodišnjim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s multiplom sklerozom, koji su intravenski primali natalizumab, reakcije preosjetljivosti javile su se u do 4% bolesnika. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije javile su se u manje od 1% bolesnika koji su primali ovaj lijek. Reakcije preosjetljivosti uglavnom su se javile tijekom infuzije ili tijekom prvog sata po završetku infuzije (vidjeti dio 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti povezane s jednim ili više sljedećih simptoma: hipotenzija, hipertenzija, bol u prsištu, nelagoda u prsištu, dispneja, angioedem kao dodatnim simptomima uz uobičajene, kao što su osip i urtikarija.

Imunogeničnost

U 10% bolesnika s multiplom sklerozom, koji su intravenski primali natalizumab, pronađena su antitijela na natalizumab tijekom dvogodišnjih kontroliranih kliničkih ispitivanja. Perzistirajuća anti-natalizumab antitijela (pozitivan test na antitijela reproducibilan i kod ponovnog testiranja najmanje 6 tjedana kasnije) razvila su se u oko 6% bolesnika. Antitijela su pronađena samo jedanput u još 4% bolesnika. Perzistirajuća antitijela dovedena su u svezu sa značajnim smanjenjem djelotvornosti natalizumaba i povećanom incidencijom reakcija preosjetljivosti. Perzistirajuća antitijela također dovode do reakcija vezanih za infuziju, kao što su tresavica, mučnina, povraćanje i navale crvenila (vidjeti dio 4.4). U 32-tjednom ispitivanju DELIVER u bolesnika s multiplom sklerozom bez prethodne izloženosti natalizumabu, perzistirajuća anti-natalizumab antitijela razvila su se u 1 ispitanika (4%) od 26 ispitanika koji su supkutano primali natalizumab. U drugih 5 ispitanika (19%) antitijela su otkrivena samo jedanput. U 60-tjednom ispitivanju REFINE u bolesnika s multiplom sklerozom niti jedan ispitanik (136 ispitanika) koji je prešao s intravenske primjene natalizumaba na supkutanu primjenu nije tijekom ispitivanja imao ADA koje je moguće detektirati (vidjeti dio 5.1).

Ako se nakon otprilike 6 mjeseci liječenja sumnja na perzistirajuća antitijela na osnovi smanjene djelotvornosti ili pojave reakcija vezanih za infuziju, antitijela se mogu otkriti i potvrditi daljnjim testiranjem 6 tjedana nakon prvog pozitivnog testa. Budući da u bolesnika s perzistirajućim antitijelima djelotvornost lijeka može biti smanjena, dok incidencija reakcija preosjetljivosti ili reakcija vezanih uz infuziju može biti povećana, liječenje treba prekinuti u bolesnika koji su razvili perzistirajuća antitijela.

Infekcije, uključujući PML i oportunističke infekcije

U sklopu dvogodišnjih kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika s multiplom sklerozom, stopa infekcija bila je oko 1,5 po bolesnik-godini, u bolesnika koji su (intravenski) primali natalizumab kao i u onih koji su primali placebo. Priroda infekcija bila je slična u bolesnika koji su primali natalizumab odnosno placebo. U sklopu kliničkih ispitivanja multiple skleroze zabilježen je slučaj dijareje uzrokovane protozomom roda *Cryptosporidium*. U drugim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su slučajevi dodatnih oportunističkih infekcija, od kojih su neke bile smrtonosne. Većina bolesnika nije prekidala liječenje natalizumabom tijekom infekcija i oporavak je uslijedio nakon odgovarajućeg liječenja.

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

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

Slučajevi PML-a prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima, opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet i pasivnom praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. PML obično dovodi do teške onesposobljenosti ili smrti (vidjeti dio 4.4). Slučajevi JCV GCN-a su također prijavljeni tijekom primjene ovog lijeka nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi JCV GCN-a su slični PML-u.

Oštećenje jetre

Spontane nuspojave ozbiljnih oštećenja jetre, povišenih jetrenih enzima te hiperbilirubinemije bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Anemija i hemolitička anemija

U bolesnika koji su liječeni natalizumabom u opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su rijetki, ozbiljni slučajevi anemije i hemolitičke anemije.

Zloćudne bolesti

Nisu primijećene razlike u stopama incidencije ili prirodi zloćudnih bolesti između bolesnika koji su primali natalizumab ili placebo tijekom dvogodišnjeg liječenja. Međutim, utjecaj natalizumaba na zloćudne bolesti nije moguće isključiti bez praćenja bolesnika kroz dulje razdoblje (vidjeti dio 4.3).

Utjecaji na laboratorijske testove

U 2-godišnjem kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s multiplom sklerozom liječenje natalizumabom bilo je povezano s povećanjem broja limfocita, monocita, eozinofila, bazofila i crvenih krvnih stanica s jezgrom. Povećanje broja neutrofila nije primijećeno. Povećanje broja limfocita, monocita, eozinofila i bazofila kretalo se u rasponu od 35% do 140% za pojedine vrste stanica, ali je srednji broj stanica ostao u normalnim okvirima pri intravenskoj infuziji. Tijekom liječenja ovim lijekom primijećena su mala smanjenja hemoglobina (srednje smanjenje 0,6 g/dl), hematokrita (srednje smanjenje 2%) i broja crvenih krvnih stanica (srednje smanjenje $0,1 \times 10^6/l$). Sve promjene hematoloških varijabli vratile su se na vrijednosti prije liječenja, uglavnom unutar 16 tjedana nakon primjene zadnje doze lijeka i nisu bile povezane s kliničkim simptomima. Nakon stavljanja lijeka u promet, također su zabilježene pojave eozinofilije (broj eozinofila $>1500/mm^3$) bez kliničkih simptoma. U takvim slučajevima kada je terapija prekinuta povišene razine eozinofila vratile su se na normalne vrijednosti.

Trombocitopenija

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

Pedijatrijska populacija

Ozbiljne nuspojave procijenjene su u 621 pedijatrijskog bolesnika s multiplom sklerozom uključenog u metaanalizu (vidjeti također dio 5.1). Uzimajući u obzir ograničenja tih podataka, u ovoj populaciji bolesnika nisu ustanovljeni novi sigurnosni signali. U metaanalizi je zabilježen 1 slučaj herpesnog meningitisa. Metaanaliza nije pokazala slučajeve PML-a, međutim, tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi PML-a u pedijatrijskih bolesnika liječenih natalizumabom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA23

Farmakodinamički učinci

Natalizumab selektivno inhibira adhezijske molekule vezanjem za $\alpha 4$ -podjedinicu ljudskih integrina, koja je izrazito prisutna na površini svih leukocita osim neutrofila. Natalizumab se specifično veže za integrin $\alpha 4\beta 1$ te time sprječava njegovu interakciju s receptorom, vaskularnom staničnom adhezijskom molekulom-1 (engl. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) i ligandima osteopontinom i veznim segmentom-1 (engl. *connecting segment-1*, CS-1) koji predstavlja alternativno izrezanu domenu fibronektina. Natalizumab sprječava interakciju integrina $\alpha 4\beta 7$ s mukoznom adresinskom staničnom adhezijskom molekulom-1 (engl. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*, MadCAM-1). Prekid ovih molekulskih interakcija sprječava prijelaz mononuklearnih leukocita preko endotela u upaljeno tkivo parenhima. Daljnji mogući mehanizam djelovanja natalizumaba je sprječavanje upalnih reakcija u oboljelom tkivu inhibicijom interakcije između leukocita koji ekspimiraju $\alpha 4$ i njihovih liganada u izvanstaničnom matriksu i na stanicama parenhima. Natalizumab time može potisnuti upalni proces na oboljelom mjestu i inhibirati daljnji prodor imunih stanica u upaljena tkiva.

Smatra se da lezije kod multiple skleroze nastaju kada aktivirani T-limfociti prijeđu krvno-moždanu barijeru. Prijelaz leukocita preko krvnomoždane barijere uključuje interakciju između adhezijskih molekula na upalnim stanicama i endotelnim stanicama stijenke krvnih žila. Interakcija između $\alpha 4\beta 1$ i njegovih meta važan je dio patološke upale u mozgu i prekidom ovih interakcija dolazi do smanjenja upale. U normalnim okolnostima VCAM-1 nije ekspimiran u parenhimu mozga. Međutim, u prisutnosti protuupalnih citokina, dolazi do ekspresije VCAM-1 na endotelnim stanicama, a možda i na glija stanicama blizu mjesta upale. Za pojavu upale središnjeg živčanog sustava u multiploj sklerozi odgovorna je interakcija $\alpha 4\beta 1$ s VCAM-1, CS-1 i osteopontinom koja dovodi do snažne adhezije i prodora leukocita u parenhim mozga te može pokrenuti upalni proces u tkivu središnjeg živčanog sustava. Prekid molekulskih interakcija $\alpha 4\beta 1$ s njegovim metama smanjuje upalnu aktivnost prisutnu u mozgu kod multiple skleroze i inhibira daljnji prodor imunih stanica u upaljeno tkivo, čime smanjuje nastanak i povećanje lezija u multiploj sklerozi.

Na temelju PK/ $\alpha 4\beta 1$ integrin odnosa vezanja utvrđenog u ažuriranom modelu populacijske farmakokinetike/farmakodinamike, procjenjuje se da prema modelu populacijske farmakokinetike/farmakodinamike EC50 vezivanja natalizumaba za integrin $\alpha 4\beta 1$ iznosi 2,04 mg/l. Nije bilo razlike u vezanju integrina $\alpha 4\beta 1$ nakon primjene natalizumaba u dozi od 300 mg svaka 4 tjedna supkutano ili intravenski. Srednja vrijednost farmakodinamičkog učinka (zasićenost alfa-4 na mononuklearnim stanicama limfocitima) bila je slična pri intravenskoj primjeni svakih 6 tjedana i svaka 4 tjedna, s razlikom u srednjoj vrijednosti postotka zasićenosti alfa-4 u rasponu od 9 do 16%.

Klinička djelotvornost

Na temelju sličnosti u farmakokinetici i farmakodinamici između intravenske i supkutane primjene, u nastavku su navedeni podaci o djelotvornosti iz ispitivanja primjene intravenske infuzije kao i podaci za bolesnike koji primaju supkutanu injekciju.

Kliničko ispitivanje AFFIRM

Djelotvornost monoterapije za intravensku infuziju ocijenjena je jednim randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjem u trajanju od dvije godine (ispitivanje AFFIRM) u bolesnika s RRMS-om koji su doživjeli barem 1 klinički relaps u godini prije pristupanja ispitivanju te koji su prema Kurtzkeovoj proširenoj ljestvici za procjenu nesposobnosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) ocijenjeni s bodovima između 0 i 5. Medijan dobi bio je 37 godina, a medijan trajanja liječenja 5 godina. Bolesnici su nasumično raspodijeljeni u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala natalizumab od 300 mg (n = 627) i skupinu koja je primala placebo (n = 315) svaka 4 tjedna do ukupno 30 infuzija. Neurološka ispitivanja provedena su svakih 12 tjedana te kod sumnje na relaps. Magnetske rezonancije za T1 lezije utvrđene gadolinijem (Gd) i za T2 hiperintenzivne lezije napravljene su jedanput godišnje.

Značajke i rezultati ispitivanja prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Ispitivanje AFFIRM: osnovne značajke i rezultati		
Dizajn	Monoterapija; randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano paralelnom placebo skupinom u trajanju od 120 tjedana	
Ispitanici	Relapsno-remitentna multipla skleroza (prema McDonaldovim kriterijima)	
Liječenje	Placebo/natalizumab 300 mg i.v. svaka 4 tjedna	
Ishod nakon prve godine	Stopa relapsa	
Ishod nakon dvije godine	Progresija EDSS-a	
Sekundarni ishodi ispitivanja	Varijable dobivene na osnovi stope relapsa / varijable dobivene na osnovi magnetske rezonancije	
Skupine ispitanika	Placebo	Natalizumab
Randomizacija	315	627
Broj ispitanika na kraju prve godine	296	609
Broj ispitanika na kraju druge godine	285	589
Medijan dobi (raspon)	37 (19-50)	36 (18-50)
Medijan trajanja MS u godinama (raspon)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Medijan vremena od postavljanja dijagnoze u godinama (raspon)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Medijan broja relapsa u prethodnih 12 mjeseci (raspon)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Medijan (raspon) EDSS bodova na početku	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
REZULTATI		
Godišnja stopa relapsa		
Nakon jedne godine (primarni ishod)	0,805	0,261
Nakon dvije godine	0,733	0,235
Jedna godina	Omjer stope relapsa 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
Dvije godine	Omjer stope relapsa 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Bez relapsa		
Nakon jedne godine	53%	76%
Nakon dvije godine	41%	67%

Tablica 2. Ispitivanje AFFIRM: osnovne značajke i rezultati		
Onesposobljenost		
Udio progresije bolesti ¹ (potvrđeno nakon 12 tjedana; primarni ishod)	29%	17%
	Omjer hazarda 0,58, CI _{95%} 0,43 ; 0,73, p < 0,001	
Udio progresije bolesti ¹ (potvrđeno nakon 24 tjedna)	23%	11%
	Omjer hazarda 0,46, CI _{95%} 0,33 ; 0,64, p < 0,001	
Magnetska rezonancija (0-2 godine)		
Medijan % promjene volumena T2 hiperintenzivnih lezija	+8,8%	-9,4% (p < 0,001)
Srednja vrijednost broja novih ili novorastućih T2 hiperintenzivnih lezija	11,0	1,9 (p < 0,001)
Srednja vrijednost broja T1 hipointenzivnih lezija	4,6	1,1 (p < 0,001)
Srednja vrijednost broja lezija utvrđenih gadolinijem	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ Progresija onesposobljenosti određena je kao povećanje za najmanje 1,0 EDSS bod u odnosu na početne EDSS bodove $\geq 1,0$ u trajanju barem 12 ili 24 tjedna ili kao povećanje za najmanje 1,5 EDSS bod u odnosu na početne EDSS bodove $= 0$ u trajanju barem 12 ili 24 tjedna.		

U podskupini bolesnika u kojih je postojala indikacija za liječenje brzonapredujućeg RRMS-a (bolesnici s dva ili više relapsa i jednom ili više lezija utvrđenih gadolinijem) godišnja stopa relapsa iznosila je 0,282 za skupinu koja je primala natalizumab (n = 148) i 1,455 za skupinu koja je primala placebo (n = 61) (p < 0,001). Omjer hazarda od progresije onesposobljenosti bio je 0,36 (95% CI : 0,17, 0,76) p = 0,008. Ovi rezultati dobiveni su na osnovi *post hoc* analize te ih treba oprezno protumačiti. Podaci o težini relapsa prije uključivanja bolesnika u ispitivanje nisu dostupni.

Program opažanja za Tysabri

Interim analiza rezultata (od svibnja 2015.) dobivenih u multicentričnom ispitivanju faze 4 s jednom skupinom ispitanika (n = 5770) u programu opažanja za Tysabri koji je u tijeku pokazala je da se u bolesnika koji prelaze s beta interferona (n = 3255) ili glatirameracetata (n = 1384) na Tysabri, zadržalo značajno smanjenje godišnje stope relapsa (p < 0,0001). Srednje vrijednosti EDSS bodova ostale su stabilne 5 godina. Sukladno rezultatima djelotvornosti opaženim u bolesnika koji su na Tysabri prelazili s beta interferona ili glatirameracetata, za one u kojih je prijelaz bio s fingolimoda (n = 147) na ovaj lijek opaženo je značajno smanjenje godišnje stope relapsa, što je ostalo stabilno 2 godine, a srednje vrijednosti EDSS bodova ostale su slične od početka do 2. godine. Kod interpretacije tih rezultata u ovoj podskupini bolesnika treba uzeti u obzir ograničenu veličinu uzorka i kraće trajanje izloženosti natalizumabu.

Pedijatrijska populacija

Provedena je metaanaliza na podacima nakon stavljanja lijeka u promet za 621 pedijatrijskog bolesnika s multiplom sklerozom liječenog natalizumabom (medijan dobi 17 godina, raspon dobi 7 do 18 godina, 91% u dobi ≥ 14 godina). U toj analizi, ograničena podskupina bolesnika s podacima dostupnim prije liječenja (158 od 621 bolesnika) pokazala je smanjenje godišnje stope relapsa od 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) prije liječenja do 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Produljeni interval doziranja

Tijekom unaprijed određene, retrospektivne analize američkih bolesnika pozitivnih na anti-JCV antitijelo koji intravenski primaju Tysabri (registar TOUCH), rizik od PML-a usporedio se između bolesnika liječenih prema odobrenom intervalu doziranja i bolesnika liječenih prema produljenom

intervalu doziranja kako je utvrđeno tijekom zadnjih 18 mjeseci izloženosti (EID, prosječni interval doziranja od otprilike 6 tjedana). Većina (85 %) bolesnika liječenih prema EID-u primalo je odobrene doze ≥ 1 godine prije prelaska na EID. Analiza je pokazala manji rizik od PML-a u bolesnika liječenih prema EID-u (omjer hazarda = 0,06; 95% CI omjera hazarda = 0,01 – 0,22). Djelotvornost ovog lijeka primijenjenog prema EID-u nije utvrđena, pa je omjer koristi i rizika EID-a nepoznat (vidjeti dio 4.4).

Djelotvornost je prilagođena bolesnicima koji prijeđu na dulje doziranje nakon ≥ 1 godine odobrenog doziranja ovog lijeka pri intravenskoj primjeni i u kojih u godinu dana prije prelaska nije došlo do relapsa. Trenutačni farmakokinetički/farmakodinamički statistički modeli i simulacije upućuju na to da bi rizik od aktivnosti multiple skleroze u bolesnika koji prijeđu na duži interval doziranja mogao biti veći u bolesnika čiji je interval doziranja ≥ 7 tjedana. Ti rezultati nisu validirani prospektivnim kliničkim ispitivanjima.

Nema dostupnih kliničkih podataka o sigurnosti i djelotvornosti ovog doziranja s produljenim intervalima za supkutani put primjene.

Kliničko ispitivanje REFINE (supkutana formulacija, populacija koja je prethodno liječena natalizumabom [intravenska infuzija] najmanje 12 mjeseci)

Supkutana primjena procijenjena je u fazi 2, randomiziranog, slijepog ispitivanja u paralelnim skupinama (ispitivanje REFINE) u kojem se ispitivala sigurnost, podnošljivost i djelotvornost više režima primjene natalizumaba (300 mg intravenski svaka 4 tjedna, 300 mg supkutano svaka 4 tjedna, 300 mg intravenski svakih 12 tjedana, 300 mg supkutano svakih 12 tjedana, 150 mg intravenski svakih 12 tjedana i 150 mg supkutano svakih 12 tjedana) u odraslih ispitanika (n = 290) s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom, a koje je provedeno tijekom razdoblja od 60 tjedana. Ispitanici su primali natalizumab najmanje 12 mjeseci, a 12 mjeseci prije randomizacije nisu imali relaps. Primarni cilj ovog ispitivanja bilo je istraživanje učinaka više režima natalizumaba na aktivnost bolesti i sigurnost u ispitanika s RRMS-om. Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bio je kumulativni broj kombiniranih jedinstvenih aktivnih (CUA) MR lezija (zbroj novih Gd+ lezija na magnetskoj rezonanciji mozga i nove ili novo povećane T2 hiperintenzivne lezije koje nisu povezane s Gd+ na ponderiranim T1 snimkama). Srednja vrijednost CUA za skupinu sa supkutanom primjenom 300 mg svaka 4 tjedna bila je niska (0,02) i usporediva s vrijednosti skupine s intravenskom primjenom od 300 mg svaka 4 tjedna (0,23). Vrijednost CUA za skupinu s primjenom svakih 12 tjedana bila je značajno veća od skupine s primjenom svaka 4 tjedna što je rezultiralo ranim prekidom sudjelovanja skupine s primjenom svakih 12 tjedana. Nisu obavljene službene usporedbe djelotvornosti zbog istraživačke prirode ovog ispitivanja.

Kliničko ispitivanje DELIVER (supkutana formulacija, u bolesnika koji prethodno nisu liječeni natalizumabom)

Djelotvornost i sigurnost natalizumaba za supkutanu primjenu u MS populaciji koja prethodno nije liječena natalizumabom procijenjena je u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 1, u kojem se određivao raspon doza (DELIVER). 12 ispitanika s RRMS-om i 14 ispitanika sa sekundarno progresivnim MS-om bilo je uključeno u skupinu koja je lijek primala supkutano. Primarni cilj ispitivanja bio je usporedba farmakokinetike i farmakodinamike jednokratnih supkutanih ili intramuskularnih doza od 300 mg natalizumaba i intravenskih infuzija doza od 300 mg natalizumaba u bolesnika s multiplom sklerozom. Sekundarni ciljevi uključivali su ispitivanje sigurnosti, podnošljivosti i imunogenosti ponovljenih supkutanih i intramuskularnih doza natalizumaba. Eksplorativna mjera ishoda ovog ispitivanja obuhvaćala je broj novih Gd+ lezija na magnetnoj rezonanciji mozga od početka do 32. tjedna. Nijedan od ispitanika liječenih natalizumabom nije imao Gd+ lezije nakon početka ispitivanja, bez obzira na stadij bolesti (RRMS ili sekundarna progresivna MS), dodijeljeni put primjene ili prisutnost Gd+ lezija na početku. U populacijama s RRMS-om i sekundarnim progresivnim MS-om došlo je do relapsa u 2 bolesnika iz skupine koja je primala 300 mg natalizumaba supkutano u odnosu na 3 bolesnika u skupini koja je primala 300 mg natalizumaba intravenskom infuzijom. Male veličine uzoraka te varijabilnost među bolesnicima i u pojedinog bolesnika onemogućuju značajne usporedbe podataka o djelotvornosti među skupinama.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika natalizumaba nakon supkutane primjene procijenjena je pomoću dva ispitivanja. Ispitivanje DELIVER bilo je ispitivanje faze 1, randomizirano, otvoreno ispitivanje s rasponom doza za procjenu farmakokinetike supkutanog i intramuskularnog natalizumaba u ispitanika s multiplom sklerozom (RRMS ili sekundarni progresivni MS) ($n = 76$) (vidjeti dio 5.1 za opis ispitivanja REFINE).

Ažurirana analiza populacijske farmakokinetike provedena je na 11 ispitivanja (provedeno sa supkutano i intravenski primijenjenim natalizumabom) i podacima sa serijskim farmakokinetičkim uzorkovanjem mjereno prema industrijskom standardnom testu. Obuhvaćala je više od 1286 ispitanika koji su primali doze u rasponu od 1 do 6 mg/kg te fiksne doze od 150/300 mg.

Apsorpcija

Apsorpcija od mjesta ubrizgavanja do sistemske cirkulacije nakon s.c. primjene opisana je kao apsorpcija prvog reda s modelom procjenog kašnjenja od 3 sata. Nisu utvrđene kovarijate.

Bioraspoloživost natalizumaba nakon supkutane primjene bila je 84%, kako je procijenjeno ažuriranom analizom populacijske farmakokinetike. Nakon supkutane primjene 300 mg natalizumaba, vršne vrijednosti (C_{max}) bile su dostignute do približno 1 tjedna (t_{max} : 5,8 dana, raspon od 2 do 7,9 dana).

Srednja vrijednost C_{max} za sudionike s RRMS-om iznosila je 35,44 $\mu\text{g/ml}$ (raspon od 22,0 do 47,8 $\mu\text{g/ml}$) što je jednako 33 % vršnih vrijednosti dostignutih nakon intravenske primjene.

Višestruke supkutane doze od 300 mg primijenjene svaka 4 tjedna rezultirale su usporedivim C_{trough} do 300 mg primijenjeno intravenski svaka 4 tjedna. Predviđeno vrijeme do stanja dinamičke ravnoteže iznosilo je približno 24 tjedna. I u intravenskoj i u supkutanoj primjeni natalizumaba (svaka 4 tjedna) vrijednosti C_{trough} rezultirale su usporedivim vezanjem integrina $\alpha 4\beta 1$.

Distribucija

Intravenski i supkutani put primjene imali su iste farmakokinetičke parametre dispozicije (CL , V_{ss} i $t_{1/2}$) i iste skupove kovarijati kako je opisano u ažuriranoj analizi populacijske farmakokinetike.

Medijan volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 5,58 l (5,27 – 5,92 l, 95-postotni interval pouzdanosti).

Eliminacija

Procjena medijana populacije za linearni klirens bila je 6,21 ml/h, (5,60 – 6,70 ml/h, 95-postotni interval pouzdanosti), a procijenjeni medijan poluvijeka bio je 26,8 dana. Devedeset peti percentil intervala terminalnog poluvijeka je od 11,6 do 46,2 dana.

Populacijskom analizom 1286 bolesnika ispitan je utjecaj odabranih kovarijati poput tjelesne težine, dobi, spola, te prisutnosti anti-natalizumab antitijela i formulacije na farmakokinetiku. Utvrđeno je da samo tjelesna težina, prisutnost anti-natalizumab antitijela i formulacija koja se koristila u ispitivanjima faze 2 utječu na uklanjanje natalizumaba. Klirens natalizumaba povećavao se s tjelesnom težinom manje nego linearno, na način da je promjena tjelesne težine za $\pm 43\%$ dovela do promjene klirensa za samo -38% do 36% . Prisutnost perzistirajućih anti-natalizumab antitijela povećalo je klirens natalizumaba oko 2,54 puta, što je u skladu sa smanjenim koncentracijama natalizumaba u serumu primijećenim u bolesnika s trajno prisutnim antitijelima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U skladu s farmakološkim djelovanjem natalizumaba, u ispitivanjima *in vivo* primijećeno je promijenjeno kretanje limfocita kako se povećavao broj bijelih krvnih stanica i kako se povećavala težina slezene. Te promjene su reverzibilne i nemaju nikakve štetne toksikološke posljedice.

U ispitivanjima na miševima primjena natalizumaba nije dovela do povećanja i metastaziranja tumorskih stanica melanoma i limfoblastičke leukemije.

Klastogeni ili mutageni učinci natalizumaba nisu primijećeni u Amesovom testu ili testovima ljudskih kromosomskih aberacija. Natalizumab nije imao utjecaja na ispitivanja *in vitro* proliferacije α 4-integrin-pozitivne tumorske linije ili citotoksičnosti.

Smanjenje plodnosti ženki zamorca primijećeno je u jednom ispitivanju kod doza viših od ljudskih doza; natalizumab nije utjecao na plodnost mužjaka.

Utjecaj natalizumaba na reprodukciju ocijenjen je u 5 ispitivanja, 3 na zamorcima i 2 na majmunima *cynomolgus*. Ta ispitivanja nisu dokazala teratogene učinke ili utjecaj na rast mladunčadi. U jednom ispitivanju na zamorcima zabilježeno je malo smanjenje preživljenja mladunčadi. U ispitivanju na majmunima broj pobačaja bio je udvostručen u skupinama koje su primale 30 mg/kg natalizumaba u odnosu na kontrolne skupine. To je bio rezultat visoke incidencije pobačaja u prvoj skupini majmuna koji su primali lijek, a koja nije primijećena u drugoj skupini. Utjecaj na stope pobačaja nije zabilježen u drugim ispitivanjima. Ispitivanje na trudnim majmunima *cynomolgus* ukazalo je na promjene u fetusu vezane za natalizumab poput blage anemije, smanjenog broja trombocita, povećane težine slezene te smanjene težine jetre i timusa. Te promjene bile su povezane s povećanom ekstramedularnom hematopoezom u slezeni, atrofijom timusa i smanjenom jetrenom hematopoezom. Broj trombocita također je bio smanjen u mladunčadi majki koje su primale natalizumab sve do poroda, no nije bilo znakova anemije. Sve promjene primijećene su kod doza viših od ljudske doze te su se povukle nakon uklanjanja natalizumaba iz tijela.

U majmuna *cynomolgus* koji su primali natalizumab sve do poroda, niske razine natalizumaba pronađene su u majčinom mlijeku nekih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev klorid
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati štrcaljku u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjene štrcaljke se mogu držati u originalnom pakiranju do 24 sata na sobnoj temperaturi (do 25 °C). Štrcaljke se ne smiju vraćati u hladnjak. Za zagrijavanje napunjenih štrcaljki nemojte koristiti vanjske izvore topline, poput vruće vode.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaka napunjena štrcaljka sastoji od napunjene štrcaljke od stakla (tip 1A) s gumenim čepom i termoplastičnim krutim štitnikom igle te sadrži 1 ml otopine. Na štrcaljku je pričvršćena igla od 27 G. Svaka napunjena štrcaljka ima sustav zaštite igle koji će automatski prekriti izloženu iglu kad je klip potpuno pritisnut.

Veličina pakiranja: dvije napunjene štrcaljke po kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/346/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipnja 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05/2022

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.