



TYSABRI[®] ▼
(natalizumab)

**ИНФОРМАЦИИ ЗА ЛЕКАРИТЕ*
И НАСОКИ ЗА ЛЕКУВАЊЕ
НА ПАЦИЕНТИ СО
МУЛТИПЛА СКЛЕРОЗА КОИ ГО
ПРИМААТ ЛЕКОТ TYSABRI[®]
(NATALIZUMAB) ▼**

***Третманот со лекот TYSABRI[®] смее да го препише и да го надгледува само лекар специјалист, искусен во дијагноза и лекување на невролошки состојби, во центри во кои е обезбеден постојан пристап до снимање со магнетна резонанца (МРИ).**

▼ Овој лек подлежи на дополнително следење. Тоа ќе овозможи побрзо препознавање на нови информации за безбедноста на лекот. Од здравствени работници се бара да ја пријават секоја сомнителност за несакана реакција на овој лек. Видете во делот 4.8 од Збирниот Извештај за особините на лекот за начинот на пријавување на несаканите реакции.



СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	3
2. ОПОРТУНИСТИЧКИ ИНФЕКЦИИ ВКЛУЧУВАЈЌИ ПМЛ)	4
2.1 Дефиниција	4
2.2 Инфекции со херпес вируси	4
2.3 Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија	4
2.3.1 Епидемиологија	4
2.3.2 Етиологија	5
2.3.3 Патологија	5
2.3.4 ПМЛ кај пациенти лекувани со лекот TYSABRI	5
2.3.5 Ризик фактори за ПМЛ	5
2.3.6 Продолжување на интервалот на дозирање заради намалување на ризикот од ПМЛ	8
2.3.7 Препорачано следење на пациентите	10
2.3.7.1 Тестирање на анти - ЈЦВ антитела	10
2.3.7.2 Препорачано МРИ следење заради рано откривање на ПМЛ	10
2.3.8 Дијагноза на ПМЛ	12
2.3.8.1 Општи принципи	12
2.3.8.2 Клиничка проценка	12
2.3.8.3 Разликување на ПМЛ од рецидив на МС со магнетна резонанца (МР)	14
2.3.8.4 Лабораториски испитувања	15
2.3.9 Управување со ПМЛ	15
2.3.9.1 Лекување на имунореконструктивен воспалителен синдром	16
2.3.10 Прогноза	17
2.3.11 ПМЛ Дијагностициран по прекин на лекување со Tysabri	18
3. ЕДУКАТИВНИ НАСОКИ	18
3.1 Информирање на пациентот за користа и ризиците	19
3.2 Картица со предупредување за пациентите	19
4. ЛИТЕРАТУРА	19
5. ДОДАТОЦИ	22
Додаток 1: Збирен извештај за особините на лекот (анг. Summary of Product Characteristics, SmPC)	
Додаток 2: Упатство за употреба: Информации за пациентот (анг. Patient Information Leaflet, PIL)	
Додаток 3: Картица со предупредување за пациентите (анг. Patient Alert Card)	
Додаток 4: Образец за почеток и продолжување на лекувањето и Образец за прекин на лекувањето (анг. Treatment Initiation Form, Continuation Forms and Discontinuation Form)	



1. ВОВЕД

Овој документ содржи насоки кои се наменети за оние лекари кои препишуваат TYSABRI® и ја следат неговата примена во согласност со одобрението за ставање на лекот во промет, како би се осигурала негова безбедна и ефикасна примена. Документот содржи информации кои треба да се употребуваат заедно со Збирниот извештај за особините на лекот (анг. Summary of Product Characteristics, SmPC) (Додаток 1) и е дополнет со обрасци за почеток, продолжување и траен прекин на лекувањето (анг. Treatment Initiation Form, Treatment Continuation Forms and Discontinuation Form) (Додаток 4). Овие насоки обезбедуваат дополнителни мерки за намалување на ризикот; примарните насоки погледнете ги во Збирниот извештај за особините на лекот.

Пакетот за лекарите вклучува и копија од Упатството за употреба на лекот (анг. Patient Information Leaflet, PIL) и Картица со предупредување за пациентот (анг. Patient Alert Card) (Додаток 2 и 3).

Се препорачува лекарите кои го препишуваат и ја следат примената на лекот TYSABRI, да ги вклучат и да ги споделат соодветните поглавја на овој документ со радиолозите вклучени во диференцијална дијагностика на прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ).

Документот со насоките за употреба првенствено се однесува на ПМЛ, која моментално претставува најважна несакана реакција кај пациентите лекувани со лекот TYSABRI® и му дава практичен совет на лекарот кој го нема во Збирниот извештај за особините на лекот (SmPC).

Други важни безбедносни информации поврзани со примена на лекот TYSABRI® и информации поврзани со избор на пациенти погодни за терапија со лекот TYSABRI® во целост се опишани во Збирниот извештај за особините на лекот (SmPC), па лекарите треба да го користат овој документ заедно со SmPC.



2. ОПОРТУНИСТИЧКИ ИНФЕКЦИИ ВКЛУЧУВАЈЌИ ПМЛ

Лекарите кои го препишуваат лекот мораат да бидат свесни дека во текот на терапијата со лекот TYSABRI може да се појави ПМЛ или други опортунистички инфекции, и при диференцијална дијагностика да ги имаат во предвид сите инфекции кои се јавуваат кај пациенти лекувани со лекот TYSABRI. Случаи на ПМЛ исто така се пријавени и кај пациенти до 6 месеци после примена на последната доза од лекот TYSABRI. Пациентите, нивните партнери/партнерки и лицата кои се грижат за нив треба да се запознаат со симптомите кои можат рано да укажат на ПМЛ и да се советуваат да бидат внимателни и до 6 месеци по трајниот прекинот на лекувањето со лекот TYSABRI (видете поглавје 3.2, Додаток 3 и Додаток 4).

Доколку се посомнева на опортунистичка инфекција, потребно е да се прекине со примена на лекот TYSABRI, се додека со понатамошна проценка на пациентот не се исклучи инфекција.

2.1 Дефиниција

Опортунистичка инфекција се дефинира како инфекција предизвикана од организам кој генерално не предизвикува болест, или предизвикува само блага односно самоограничувачка болест кај луѓе чиј имунолошки систем функционира нормално, но предизвикува потешка болест кај луѓе со ослабен имунитет.

2.2 Инфекции со херпес вируси

Лекот TYSABRI го зголемува ризикот од развој на енцефалитис, менингитис и акутна ретинална некроза предизвикани од херпес симплекс и варицела зостер вирусите.

- Енцефалитис, менингитис: по ставање на лекот во промет имало пријава на сериозни, по живот опасни и некогаш со смртен исход случаи кај пациенти со мултипла склероза (МС) кои биле лекувани со лекот TYSABRI.
- Акутна ретинална некроза: претставува ретка фулминантна, потенцијално заслепувачка вирусна инфекција на мрежницата. Во постмаркетиншкиот период се забележани ретки случаи на акутна ретинална некроза кај пациенти кои примаат TYSABRI; некои случаи се појавиле кај пациенти со херпес инфекција на централниот нервен систем (ЦНС) (на пр. херпес менингитис и енцефалитис). Пациентите кај кои се јавуваат симптоми на окото како што се намалување на острината на видот, црвенило и болка во окото треба да се упатат на преглед на мрежницата поради утврдување на акутна ретинална некроза.

2.3 Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија

2.3.1 Епидемиологија

ПМЛ е субакутна, прогресивна инфективна болест на централниот нервен систем (ЦНС) предизвикана од John Cunningham вирусот (ЈЦВ). Опишана е уште во 1930 година, а терминот прв пат е употребен во 1958 година. Прв пат е опишана како ретка компликација на лимфопролиферативни болести кај пациенти на средна возраст и кај постари [Astrom 1958]. Исто така, пријавени се и случаи настанати како последица на терапија со имunosупресиви (ИС) кај пациенти со автоимуни заболувања и кај пациенти со трансплантирани органи.

Испитувањето на преваленцата во која се користел тест на серумски анти-ЈЦВ антитела (STRATIFY JCV) на повеќе од 6000 пациенти со МС, покажала преваленца на анти-ЈЦВ антитела од околу 55%. Преваленца на анти-ЈЦВ антитела во ЕУ е забележана во распон од 48,8% до 69,5% во Европска унија во студија со пресек (cross sectional) на пациенти со МС, без разлика на лекувањето [Bozic 2014]. Во популацијата на пациенти со МС, преваленцата на анти-ЈЦВ антителата расте со возраста и е пониска кај жените за разлика од мажите во сите испитувани групи. Овие резултати се во согласност со литературата за здрава возрасна популација, користејќи слична методологија [Egli 2009; Kean 2009; Knowles 2003]. Генерално, на преваленцата на анти-ЈЦВ антитела не влијаело претходно земање на имunosупресори или претходна употреба на лекот TYSABRI, ниту времетраењето на изложеноста со TYSABRI®.



Без оглед на присуство или отсуство на ризик фактори за ПМЛ, потребен е зголемен клинички надзор и внимателност кај секој пациент лекуван со TYSABRI и во тек на 6 месеци по прекин на терапијата.

Алгоритамот за проценка на ризик од ПМЛ (Слика 1) сумира ризик од развој на ПМЛ според статусот на анти-ЈЦВ антитела, претходно користење на ИС и времетраење на лекувањето со лекот TYSABRI® (по неколку години лечење) и го стратифицира вој ризик по вредност на индекс, кога тоа може да се примени.

- За пациенти негативни на анти-ЈЦВ антитела: Проценката за ризикот од ПМЛ е врз основа на постмаркетиншки податоци од околу 125 000 пациенти изложени на лекот TYSABRI каде е проценета инциденца на ПМЛ за пациенти негативни на анти-ЈЦВ антитела 0,1/1000. Пациенти негативни на анти-ЈЦВ антитела уште можат да имаат ризик за развој на ПМЛ од причини како што се нова ЈЦВ инфекција, варијабилен статусот на антителата или лажно негативен резултат на тестот.
- Кај пациенти позитивни на анти-ЈЦВ антитела: Проценките за ризикот добиени се со примена на метода Life табела која е заснована на податоци од повеќе групи од 21 696 пациенти кои учествувале во клинички испитувања STRATIFY-2, TOP, TYGRIS и STRATA. Проценките на ризикот според методата Life табела, се прикажуваат однапред во годишни интервали (на пр. проценката на ризикот која одговара на период од 25 до 36 месеци изложеност на лекот TYSABRI®, е ризик за развој на ПМЛ проценет за следната година за пациенти лекувани со лекот TYSABRI во период од 24 месеци). Во предвид е земено времето на лекување за секој пациент поединечно со пресметани поединечни испади (на пр. поради прекин на третманот).
- За пациенти кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела и кои претходно не примале терапија со ИС: Индексот може дополнително да го стратификува ризикот за развој на ПМЛ кај пациенти лекувани со лекот TYSABRI. Повисок индекс на анти-ЈЦВ антителата е поврзан со зголемениот ризик од ПМЛ.
- За пациенти кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела и кои претходно земале имunosупресиви: Тие пациенти се со зголемен ризик за развој на ПМЛ, бидејќи претходната примена на ИС се препознава како независен ризик фактор за развој на ПМЛ. Проценката за ризик од ПМЛ за оваа популација на пациенти се базира на податоците од клиничките испитувања со лекот TYSABRI кај кои претходната употреба на ИС се состоела од следниве 5 ИС лекови: митоксантрон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолат мофетил. Точниот механизам со кој овие 5 ИС терапии доведуваат до зголемен ризик од ПМЛ е непознат. Кај пациенти со претходна примена на ИС, актуелните податоци не покажуваат поврзаност помеѓу зголемениот индекс и ризикот за развој на ПМЛ. Постоечкото биолошко објаснување за овој ефект е непознато.

Слика 1: Алгоритам за проценка на ризик за развој на ПМЛ

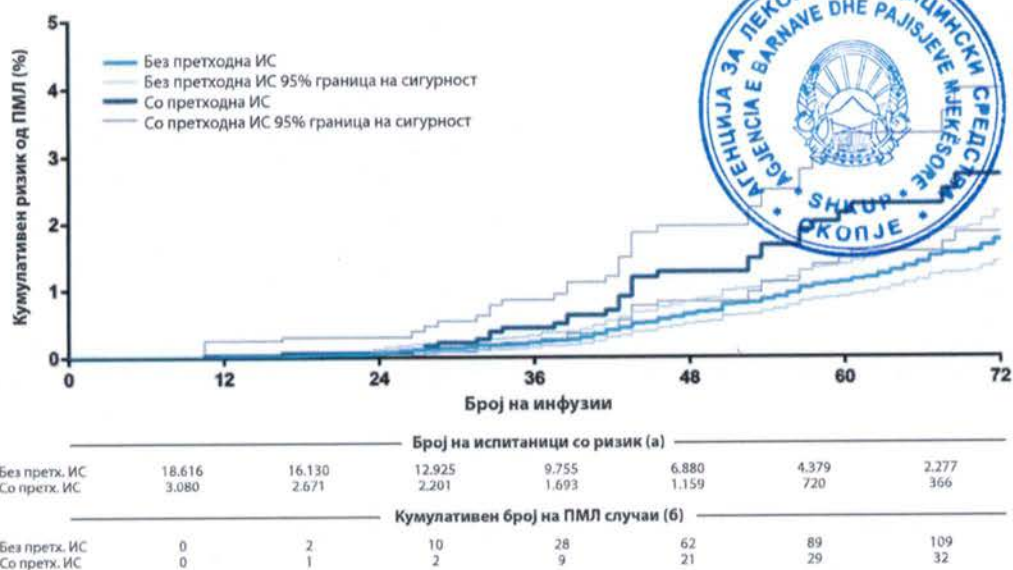


Изложување на натализумаб	Процент ризик за ПМЛ на 1000 пациенти				
	Пациенти без претходна примена на ИС				Пациенти со претходна примена на ИС
	Без вредност на индекс	Индекс на антитела $\leq 0,9$	Индекс на антитела $> 0,9 \leq 1,5$	Индекс на антитела $> 1,5$	
1 - 12 месеци	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 - 24 месеци	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 - 36 месеци	2	0,2	0,8	3	4
37 - 48 месеци	4	0,4	2	7	8
49 - 60 месеци	5	0,5	2	8	8
61 - 72 месеци	6	0,6	3	10	6

ИС=имуносупресив; ЈЦВ= John Cunningham вирус; ПМЛ=прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија. Процентот на ризикот за развој на ПМЛ кај пациенти позитивни на анти-ЈЦВ антитела добиени се со примена на Life табела која е заснована на податоци од здружени групи од 21 696 пациенти кои учествувале во клинички испитувања STRATIFY-2, TOP, TYGRIS и STRATA. Дополнителната стратификација на ризикот од ПМЛ со интервал на индекс на анти-ЈЦВ антитела за пациенти кои не земале претходно имуносупресиви, е добиено од комбинација на вкупниот годишен ризик и дистрибуција на индексот на антителата. Процентот на ризикот од ПМЛ кај пациенти со анти-ЈЦВ антитела кои претходно биле изложени на ИС засновани се на клинички податоци за лекот TYSABRI каде претходната примена на ИС се состоела од следнава ИС терапија: митоксантрон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолат мофетил. Ризик од ПМЛ кај пациенти кои се негативни на анти-ЈЦВ антитела проценет е врз основа на податоците после ставање на лекот во промет добиени од приближно 125.000 пациенти изложени на лекот TYSABRI. Изложеноста е прикажана за временски период од 72 месеци затоа што податоците за повеќе од 6 години се оскудни.

Освен тоа, некои лекари можат да ја сметаат за корисна Kaplan Meier (KM) кривата бидејќи дава визуелен приказ на кумулативниот ризик од ПМЛ во текот на времето со користење на анализата време-случка [Слика 2]. Во KM кривата, проценката за ризик од ПМЛ за одредена временска точка претставува вкупен кумулативен ризик до таа временска точка (на пр. во временска точка од 48 месеци, проценка на ризик на KM кривата претставува вкупен ризик до 48 месеци, а не ризик помеѓу 24 месеци и 48 месеци). Како на Слика 1, податоците за таа анализа се исто така добиена со здружени кохорти од 21 696 пациенти кои учествувале во клинички испитувања STRATIFY-2, TOP, TYGRIS и STRATA, па исто така се зема во предвид поединечна должина на лекување на секој пациент со пресметани поединечни испади (на пр. поради прекин на лекувањето).

Слика 2: Кумулативен ризик за развој на ПМЛ во текот на времето за пациенти кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела, стратифициран според претходниот ИС



Забелешка 1: Број на ПМЛ случаи после 72 инфузии: Без претх. ИС=11, Со претх. ИС=4. Забелешка 2: За пациентите со недостиг на податоци за анти-ЈЦВ статусот или/и за претходна употреба на ИС, се користат повеќекратни импутации за да се импутира состојбата (а) Просечен број на испитаници во студијата кои немале случување на крајот на одредено време после повеќекратни импутации, (б) Кумулативен број на ПМЛ случаи на крај на одредено време

ИЗВОР: TYSABRIMS/PRAC-ART20/PCOLEDF-TTPML-KM-PRIOFIS-MIS-V2.SAS

ИС=имуносупресив; ЈЦВ=John Cunningham вирус; ПМЛ=прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија

2.3.6 Продолжување на интервалот на дозирање заради намалување на ризикот од ПМЛ

Треба да се напомене дека единствен одобрен интервал за дозирање на TYSABRI е примена на 300 mg со интравенска инфузија еднаш на 4 недели. Да се види Збирниот извештај за особините на лекот, поглавје 4.2 (Дозирање и начин на употреба за одобрено дозирање).

Моментално важечките податоци упатуваат на значително намалување на ризикот од ПМЛ кај пациенти со анти-ЈЦВ антитела кои се лекувани со TYSABRI® во просечен интервал на дозирање од приближно 6 недели во споредба со одобрениот режим на дозирање на секои 4 недели (види Збирен извештај за особините на лекот, поглавје 5.1 [Фармакодинамски ефекти]). Во склад со Збирниот извештај за особините на лекот, поглавје 4.4 (Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба), при продолжен интервал на дозирање на лекот TYSABRI потребно е да се внимава затоа што не се спроведени никакви проспективни, рандомизирани, контролирани клинички испитувања за процена на дејството при дозирање во интервали од 6 недели и не е утврден односот на користа и ризикот за ниеден друг интервал на дозирање освен за оној на секои 4 недели. Во едно проспективно, рандомизирано, контролирано клиничко испитување ('NOVA' study [109MS329], <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972) моментално се испитува ефикасноста, подносливоста и безбедноста на продолжениот интервал на дозирање на секои 6 недели кај пациенти кои се ≥ 1 година стабилни при дозирање на секои 4 недели.

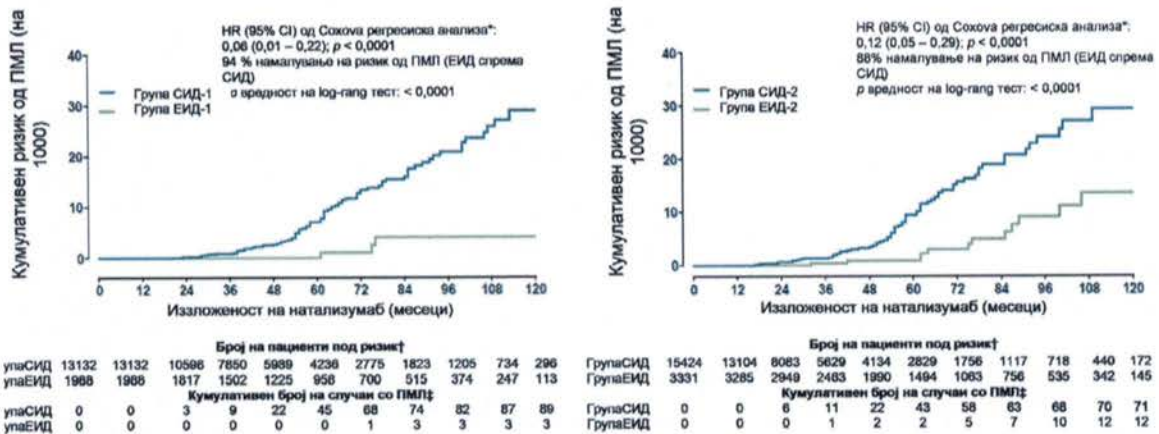
Резиме на резултати за продолжен интервал на дозирање врз основа на информации од реалниот свет

Заради споредба на ризикот од ПМЛ помеѓу пациентите кои примале одобрена доза и оние кои примале доза во продолжен интервал (ЕИД), во 2017 година спроведена е однапред одредена, ретроспективна анализа на пациентите со анти-ЈЦВ антитела кои примале TYSABRI® во Соединетите Американски Држави.

Бидејќи не постоел консензус за единствено дефинирање на праксата на ЕИД, однапред се поставени 3 дефиниции за да се опфатат различните начини на лекување, но случаи на ПМЛ забележани се само за примарната и секундарната дефиниција. Примарната дефиниција го одредува периодот на ЕИД врз основа на последните 18 месеци од примена на лекот TYSABRI®. Средниот број инфузии кај пациентите на ЕИД кои примале на почеток или после започнување на дефинираниот ЕИД период бил помеѓу 12 и 17 инфузии за време на примарната и секундарната дефиниција. Секундарната дефиниција утврдува периоди на ЕИД ≥ 6 месеци во било кој момент во текот на лекувањето, при што повеќето од опфатените пациенти на ЕИД преминале на ЕИД после > 1 година на одобрената доза (медијан 25 дози). Кај двете дефиниции пациентите на ЕИД имале просечни интервали на дозирање од приближно 6 недели. Kaplan-Meierove процени на времето до ПМЛ и ризикот од ПМЛ за ЕИД наспрема одобреното дозирање прикажани се на [Слика 3](#). Заклучокот од анализата е дека лекување на пациентите со анти-ЈЦВ антитела со ЕИД, после период на лекување со одобрениот интервал на дозирање, поврзано е со статистички и клинички понизок ризик од ПМЛ во однос на лекуваните со одобрената доза. Помеѓу тие податоци не биле достапни податоци за ефикасноста, што оневозможило било какви заклучоци во односот корист/ризик за ЕИД. Иако ризикот од ПМЛ за пациентите на ЕИД може да биде помал, кај нив е потребно да се надгледува ПМЛ според истите насоки како и кај пациентите кои примаат одобрена доза (Збирен извештај за особините на лекот, поглавје 4.4 [Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба]).



Слика3: Kaplan-Meierove процена на кумулативниот ризик од ПМЛ за анализата на примарен (А) и секундарен (Б) ЕИД



CI=интервал на доверливост; ЕИД=продолжен интервал на дозирање; HR=Однос на ризик; ПМЛ=прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија; СИД=стандарден интервал на дозирање.

* Сохов модел на СИД спрема ЕИД како коваријабилни ги опфаќа возраста, полот, претходна примена на терапија со имуносупресиви, групата ЕИД/СИД и календарска година од почеток на терапија со TYSABRI®.

†Број на пациенти кои и понатаму биле во испитувањето и немале ПМЛ на крајот од наведениот период. ‡Кумулативен број на случаи со ПМЛ на крајот од наведениот период.

Резултати од податоците за моделирање на ефикасноста

Претходните модели на изложеност / одговор [Muralidharan 2017] сугерираат дека ефикасноста ќе биде пониска кај пациенти кои започнуваат терапија со TYSABRI® во дози различни од 300 mg на секои 4 недели. Независните публикации известуваат за ефикасноста на третманот во подолги интервали на дозирање во клиничката пракса кај популацијата на пациенти кои првично примале дози во интервали од 4 недели и последователно се префрлиле на подолги интервали на дозирање [Bomprezzi and Pawate 2014; Yamount 2018; Zhovtis Ryerson 2016]. Ажурираното моделирање на фармакокинетичките (PK) / фармакодинамичките (PD) својства / ефикасност од клиничките испитувања, спроведени од носителот на одобрувањето за ставање на лекот во промет, укажува дека ефикасноста на дозирањето во интервали од 6 недели е слична на одобрената доза доколку пациентите се префрлат на дозирање во интервали од 6 недели по ≥1 година на лекување со одобрената доза. Заради испитување на ризикот од повторна појава на активност на МС кај пациенти со различни телесни тежини (40 - 59 kg, 60 - 79 kg, 80 - 99 kg, 100 - 120 kg) и интервали на дозирање (еднаш на 5 недели, еднаш на 6 недели, еднаш на секои 7 недели и еднаш на секои 8 недели) развиени се модели на PK / ПД / ефикасност од податоците на RESTORE испитувањето (n = 175), кое ги вклучувало само пациентите кои се ≥ 1 година лекувани со одобрената доза без рецидиви во претходната година. Овие модели сугерираат дека ризикот од повторна активност на МС кај пациенти кои се префрлаат на подолг интервал на дозирање се зголемува со зголемување на телесната тежина (особено ≥ 80 kg) и должината на интервалот на дозирање (особено ≥ 7 недели) [Chang, 2019]. Не се спроведени никакви проспективни испитувања за валидација на овие модели. Се препорачува лекарите да следат потенцијални знаци на повторување на активност на МС кај сите пациенти кои ќе го променат интервалот на дозирање на ист начин како кај пациенти кои се префрлаат на друга терапија и да се потпишат на информациите во Збирниот извештај за особините на лекот и овој документ. Почесто следење се препорачува кај пациентите со поголема телесна тежина (≥ 80 kg) или со подолг интервал на дозирање (≥ 7 недели).



2.3.7 Препорачано следење на пациентите

2.3.7.1 Тестирање на анти-ЈЦВ антитела

Тестирањето на серумски анти-ЈЦВ антитела дава дополнителни информации за степенот на ризик при терапија со лекот TYSABRI®. Се препорачува тестирање на серумски анти-ЈЦВ антитела пред почетокот на терапија со лекот TYSABRI или кај пациенти кои примаат TYSABRI со непознат статус на антитела. Кај пациенти негативни на анти-ЈЦВ антителата уште постои ризик за развој на ПМЛ поради причина како што е нова инфекција со ЈЦВ, варијабилен статус на антитела или лажно негативен резултат на тестот. Се препорачува повторно тестирање на пациентите кои се негативни на анти-ЈЦВ антитела и пациентите со низок индекс кои не се претходно третирани со имunosупресиви на секои 6 месеци откако ќе поминат 2 години од лекувањето поради информирање за соодветно МР следење на пациентот.

Сите пациенти кои во било кој момент имаат позитивен тест на анти-ЈЦВ антитела се сметаат како ризик група за развој на ПМЛ, без разлика на претходните или дополнителни резултати од тестирања на антитела.

Тестирањето треба да се изведува исклучиво со соодветен и валиден тест, како на пр. STRATIFY JCV® DxSelect™ [Lee 2013]. Тестот на анти-ЈЦВ антитела не треба да се користи за поставување на дијагноза ПМЛ. Тестирање на анти-ЈЦВ антитела не треба да се прави за време на измена на плазма или најмалку 2 недели после измена на плазмата (PLEX) заради отстранување на антителата од серумот.

2.3.7.2 Препорачано МРИ следење заради рано откривање на ПМЛ

Во клиничка пракса МРИ снимањето се покажало како корисна алатка за следење на пациентите со МС. МР може да помогне во разликување на лезија на ПМЛ од МС плакови кај пациенти кои развиваат нови невролошки симптоми или знаци кога се на терапија. Често МРИ следење на пациентите со висок ризик на ПМЛ може да доведе до рано дијагностицирање на ПМЛ и подобар клинички резултат [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Препораките за МРИ следењето се сумирани во продолжение:

а) Пред почеток на лекување со лекот TYSABRI® неодамнешен (обично не постар од 3 месеци) комплетен МР скен (Табела 1) треба да биде достапен како референца и треба да се повторува барем еднаш годишно. Кај сите пациенти кои примаат Tysabri, лекарите треба да анализираат целосни годишни скенирања на МР за какви било знаци на ПМЛ.

б) Кај пациенти со зголемен ризик за појава на ПМЛ, треба да се прават почести МРИ снимања (пр.секои 3-6 месеци) користејќи скратен протокол (Табела 1). Тоа вклучува:

- Пациенти кои ги имаат сите три ризик фактори за развој на ПМЛ (т.е. имаат позитивни анти-ЈЦВ антитела и се на терапија повеќе од 2 години со лекот TYSABRI и примале претходно имunosупресивна терапија)

или

- Пациенти кои имаат висок индекс на анти-ЈЦВ антитела, а примале терапија повеќе од 2 години со лекот TYSABRI, но немаат претходно историја за имunosупресивна терапија.

Моменталните докази укажуваат на тоа дека ризикот за развој на ПМЛ е низок кога вредноста на индексот е еднаква или под 0,9, а значајно се зголемуваат кај вредности над 1,5 кај пациенти кои примаат TYSABRI повеќе од 2 години. При донесување на одлука од МРИ следењето треба да се земат во предвид наведените претпоставки дека за пациентите со вредност на индекс помеѓу 0,9 и 1,5 се препорачува слободно мислење на лекарот во донесување на овие одлуки.

Краток преглед на препорачаното следење е прикажан на Слика 4.





ДВИ = дифузно пондирано снимање; ФЛАИР = потиснување на сигналот на флуидот во инверзна секвенца; ЈЦВ = John Cunninghamov вирус; МР = снимање со магнетна резонанца

Табела 1: Протоколи за МР снимање

Јачина на полето на скенерот > 1.5 T, дебелина на слојот ≤ 5 мм, без празнини и со покриеност на целиот мозок. Аксијални слики пропишани со субкалозална линија.

Комплетен МР протокол (основни и редовни годишни прегледи за сите пациенти)	Скратен МР протокол (следење на безбедност кај високо ризични пациенти)
<ul style="list-style-type: none"> • Сагитален и аксијален 2D FLAIR или 3D FLAIR • Аксијална FSE PD/T2 • Аксијален DWI со ADC • Аксијален SE T1-пондиран предконтрастен и постконтрастен или 3D T1-пондиран предконтрастен и постконтрастен • Инјекција Gd 0,1 mmol/kg во тек на 30 секунди • 5 мин. растојание после инјекција на контраст 	<ul style="list-style-type: none"> • Сагитален и аксијален 2D FLAIR или сагитален 3D FLAIR со аксијален и коронален реформат • Аксијална FSE PD/T2 • Аксијален DWI со ADC



2D = дводимензионални; 3D = тродимензионални; ADC = коефициент на дифузија; DWI = дифузно пондирано снимање; FLAIR = потиснување на сигналот на флуидот во инверзна секвенца; FSE = брз spin echo; Gd = гадолиниум; MRI = снимање со магнетна резонанца; SE = spin echo.

Ако се откријат МРИ лезии кои укажуваат на ПМЛ, комплетниот МРИ протокол треба да се прошири и на контрастно подобро Т1 пондирано снимање за откривање на воспалителни карактеристики и можно поклопување на ПМЛ и имуно реконструктивен воспалителен синдром поврзан со ПМЛ и инфламаторен синдром на имунска реконституција поврзан со ПМЛ, посебно во текот на следењето. Исто така се препорачува со барањето за МРИ следење, лекарите кои го следат пациентот да го информираат и радиологот дека диференцијално дијагностички треба да го разгледа и ПМЛ или други опортунистички инфекции.

2.3.8 ДИЈАГНОЗА НА ПМЛ

Изјавата за консензус за дијагностички критериуми за ПМЛ која ја објави American Academy of Neurology (Американската невролошка академија) бара клинички, радиографски и вирусолошки наоди или типични хистопатолошки наоди и присутност на ЈЦВ [Berger, 2013]. Овие критериуми ја елиминираат потребата за биопсија на мозокот, но за дефинитивна дијагноза на ПМЛ бараат компатибилни клинички наоди и наоди од МР како и откривање на ДНК на ЈЦВ во цереброспиналната течност (CSF) со верижна реакција на полимераза (PCR); меѓутоа, врз основа на алтернативниот класификациски систем, на лекарите им се советува кај пациентите со МС лекувани со лекот TYSABRI®, дијагнозата ПМЛ може да ја сметаат за потврдена и без клинички симптоми [Dong-Si 2012; Dong-Si 2014] (видете поглавје 2.3.8.4).

По добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат несакани реакции. Со пријавувањето на несакани реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавувате во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.

2.3.8.1 Општи принципи

Сите пациенти кои се лекуваат со TYSABRI треба редовно клинички да се следат заради рано откривање на промени во невролошкиот статус. **Ако кај пациент кој е на терапија со лекот TYSABRI се развие било кој нов невролошки симптом, како дијагноза секогаш треба да се земе во предвид ПМЛ.**

Пациентите, нивните партнери и лицата кои се грижат за нив, треба да бидат известени за симптомите кои би можеле да се појават, а се индикативни за раната фаза на ПМЛ (видете поглавје 3.2, Додаток 3 и Додаток 4) и да се советуваат дека поради овие симптомите потребно е посебно внимание во периодот на лекување со лекот TYSABRI®, како и најмалку уште 6 месеци по последната доза на TYSABRI® (ПМЛ е пријавен и до 6 месеци по последната доза на лекот TYSABRI® кај пациенти кои немале наоди кои упатуваат на ПМЛ до моментот на престанок на земање на лекот).

Во сите случаи каде е индицирано понатамошно испитување поради промена на невролошкиот статус или промени во МР на мозокот, потребно е привремено да се прекине терапијата со лекот TYSABRI® и да не се воведува повторно се додека со сигурност не се исклучи патологија која не е поврзана со МС. Знаејќи ја фармакодинамиката на лекот, не се очекува со привремениот прекин на терапијата со лекот TYSABRI во краток временски период (денови или недели) да се намали неговата терапевтска ефикасност (види поглавје 2.3.6). TYSABRI® смее повторно да се воведо само ако со сигурност се исклучи дијагноза на ПМЛ (ако е потребно, да се повтори клиничката проценка, МР и лабораториските испитувања, ако и понатаму постои сомневање за ПМЛ).

Одлуката за привремен прекин на терапијата со лекот TYSABRI може да се темели на иницијалната клиничка слика, МРИ наодите, развој на симптоми или знаци и/или одговор на примена на кортикостероиди.

Доколку се потврди ПМЛ, TYSABRI® треба трајно да се исклучи од лекувањето.

2.3.8.2 Клиничка проценка

Сите нови или рецидивирачки симптоми мора итно и внимателно да се евалуираат, за да се открие основната патологија, а кај пациентите чија МС е под контрола, при такви промени треба да се помисли на ПМЛ (или друга опортунистичка инфекција). Важно е да се напомене дека за дијагноза на ПМЛ не мора да има присуство на новонастанати невролошки симптоми (во присуство на



други позитивни докази), а пријавени се и случаи на асимптоматски ПМЛ. Кај асимптоматските пациенти со висок и низок ризик, секоја нова сомнителна лезија на препорачана МРИ проценка за следење на ризик за појава на ПМЛ, треба внимателно да се процени, особено кога е извршен скратен протокол (видете поглавје 2.3.8.3). Во табела 2 се наведени клиничките карактеристики кои помагаат при диференцирање на МС од ПМЛ. Треба да се напомене дека во табелата не се наведени сите обележја и дека помеѓу симптомите на овие две клинички состојби може да има многу преклопувања. **Лекарите треба да бидат свесни дека клиничката слика на ПМЛ, а и на другите опортунистички инфекции тешко ќе ја разликуваат од онаа на МС, посебно во раниот стадиум.** Важно е да се знаат анамнестичките податоци и карактеристиките на раните и моменталните симптоми затоа што тоа ќе го олесни згрижувањето на пациентот лекуван со лекот TYSABRI®.

Табела 2. Клинички карактеристика на МС и ПМЛ

	Карактеристики кои упатуваат на:	
	МС	ПМЛ
Почеток	Акутен	Субакутен
Развој	<ul style="list-style-type: none"> Во тек на часови и денови Нормално се стабилизираат Спонтано поминуваат и без лекување 	<ul style="list-style-type: none"> Со недели Прогресивни
Клиничка слика	<ul style="list-style-type: none"> Диплопија Парестезија Парапареза Оптички невритис Миелопатија 	<ul style="list-style-type: none"> Афазија Промени во однесувањето или когнитивни промени и невропсихолошки промени Ретрохијазмален виден дефицит Хемипареза Напади Атаксија (за GCN)

GCN = неуронпатија на гранулирани клетки; MRI = снимање со магнетна резонанца; МС = мултипла склероза; ПМЛ = прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија.

Напомена: ПМЛ може да се препознае и по други клинички карактеристики кои не се наведени во оваа табела. ПМЛ може да се открие со МР снимање пред појава клиничките на симптоми

Референца: [Kappos 2011]

Ако диференцијално дијагностички се зема во предвид ПМЛ, треба што побрзо да се направи понатамошна обработка, вклучувајќи МРИ (Табела 3) и лумбална пункција како и испитување на цереброспиналната течност (CSF). Дозирањето на лекот TYSABRI® треба да се прекине се додека не се исклучи ПМЛ (или некоја друга опортунистичка инфекција).

Симптомите на ПМЛ ја одразуваат мултифокалната шема на демиелинација. Во напредната фаза на инфекција, влошувањето на визуелните, моторните и когнитивните функции е скоро секогаш присутно, а чести се зголемување на лезиите, кортикално слепило, изразена слабост (на пр. хемипареза) и нарушувања во однесувањето. Други симптоми се сензорни дефицити, вертиго и епилептични напади [Berger 1998]. Овие симптоми и нивниот развој можат да помогнат во диференцијацијата на ПМЛ од типични симптоми на МС рецидив, но може да има и преклопување.

Симптомите на ЈЦВ GCN слични се со симптомите на ПМЛ (т.е. церебрален синдром). Кај ЈЦВ GCN сериските МР снимки на мозокот покажуваат сериозна прогресивна церебеларна атрофија во тек на неколку месеци, а во CSF се детектира ДНК на ЈЦВ. Слично како и при развој на нови невролошки симптоми кои укажуваат на ПМЛ, терапијата со лекот TYSABRI® треба да се прекине ако се посомнева на ЈЦВ GCN и / или на ПМЛ и трајно да се прекине ако се потврди дијагнозата.



2.3.8.3 Разликување на ПМЛ од рецидив на МС со магнетна резонанца (MP)

За добивање на најдобри можни слики кои ќе помогнат во донесување на клиничката одлука, односно за помош при донесување на клиничката одлука, при следење на пациент кој се лекува со лекот TYSABRI, се препорачува комплетен MP протокол (Табела 1), по можност со и без контраст [Yousry et al. 2006; Yousry, 2012]. Потиснување на сигналот на течноста во инверзна секвенца (FLAIR) е најосетлива секвенца за откривање на ПМЛ [Wattjes 2015]. Diffusion-weighted секвенците може исто така да бидат од помош во разликување на нови лезии од хронични МС наслаги и МРИ промени во однос на претходните скенирања [Wattjes et al., 2015; Mader et al., 2003]. Секвенциските параметри на MP за секој MP апарат треба да се изберат така да се добие најдобар можен приказ на анатомијата на ЦНС и на МС лезиите. Доследно придржување до стандардниот MP протокол помага во препознавање на раните промени во MP наодот (Табела 3).

Табела 3. Карактеристики на MP наодот

Во табелата се прикажани карактеристики на MP наод кои треба да се земат во предвид при диференцијална дијагностика на МС и ПМЛ

Параметри	Мултиплекс склероза	ПМЛ
Локализација на лезии	Фокално, перивентрикуларно или длабоко во белата маса. Лезиите можат да се најдат на сите подрачја на мозокот, оптички нерви и рбетен мозок.	Асиметрични, фокални или мултифокални. Субкортикална или дифузна бела маса, кортикална сива маса и длабоко во сива маса, мозочно стебло, средна петелка на малиот мозок. ПМЛ не е забележан во рбетниот мозок ни во оптичките нерви.
Облик и граници на лезиите	Елипсовидни или во облик на пламен; остри рабови; чест перилезиски едем	Неправилен облик, прстенеста проекција кон кортексот. Слабо изразени рабови кон белата маса, остра граница кон сивата маса.
Начин на ширење	Иницијално се зголемуваат во текот на наредните денови или недели, а следи намалување во тек на неколку месеци.	Прогресивно зголемување во големината.
Ефект на маса	Големите акутни лезии може да покажат ефект на маса	Нема ефект на масата.
T2 секвенца	Хомоген хиперинтензитет со околен едем	Дифузен хиперинтензитет, често со имклузии на микроцистични пункти. Перилезиски нодули во близина на примарната лезија (галаксија млечен пат).
T1 секвенца	Акутни лезии: хипоинтензивни или изоинтензивни; интензитетот на сигналот со време расте	Изоинтензивни до хипоинтензивни на почетокот, интензитетот на сигналот се намалува со времето.
FLAIR секвенца	Хиперинтензивни, остро ограничени.	Хиперинтензивни. Најосетлива секвенца за детекција на ПМЛ.
Со појачан контраст во акутни лезии	Хомоген нодуларен прстен или отворено прстенесто појачување, одговара на обликот и големината на лезијата. Повлекување за 1-2 месеци.	43% од лезиите покажуваат појачување во време на појава на нехомогеност или нодуларен изглед. Појачувањето не одговара на обликот и големината на лезијата. Појачувањето е зголемено со ИРИС
DWI	Хиперинтензивни акутни лезии. Изоинтензивни хронични лезии	Акутните ПМЛ лезии се хиперинтензивни. Се разликуваат нови ПМЛ лезии во склоп на хронична WM болест. Нема ограничување на ADC.
Атрофија	Дифузна атрофија со прогресивна МС болест	Во зафатените регии пост ПМЛ- ИРИС енцефаломалација и дифузна атрофија на мозокот.

ADC = коефициент на дифузија; DWI = дифузно пондирано снимање; FLAIR = потиснување на сигналот на течност во инверзна секвенца; ИРИС = имунорекострукциски воспалителен синдром; MP = снимање со магнетна резонанца; МС = мултипла склероза; ПМЛ = прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија.

Референци: [Kappros 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry 2012]

2.3.8.4 Лабораториски испитувања

Дијагноза за ПМЛ се потврдува со детекција на ЈЦВ ДНА со ПЦР во цереброспиналната течност кај симптоматски или асимптоматски пациенти со МР наод кој одговара на ПМЛ. Негативен ЈЦВ ПЦР наод не ја исклучува дијагнозата на ПМЛ, затоа што лезиите со мал волумен се поврзани со помал број на копии на вирусот. Зависно од клиничката слика и достапност на апарат за МР, добро е анализата на ЦСФ да се изврши рано [Wijburg 2018]. Ако наодот ДНК на ЈЦВ во ЦСФ е негативен, а клинички или МР наодот укажува на ПМЛ и покрај тоа што ПЦР резултатот од локална или референтна лабораторија е негативен на ДНК на ЈЦВ се препорачува да се повтори лумбалната пункција. Биопсија на мозокот заради откривање на ЈЦВ треба да се земе во предвид ако ЈЦВ ДНА не се открие во повторениот ЦСФ, а особено ако резултатот е базиран на тестот со ограничена осетливост со лимит на детекција (LoD) повисок од 11 копии/ml.

Анализата треба да се изврши со метод на квантитативна PCR во реално време (eng. *quantitative real time PCR*), која овозможува најголема чувствителност и специфичност, а се препорачува користење на LoD тест од најмалку 11 копии/ml. Ова ниво на детекција е дијагностички релевантно со оглед на тоа дека е ПМЛ потврден кај пациенти со низок број на копии во цереброспиналниот ликвор. Примероците на ЦСФ треба што поскоро да се анализираат за да се олесни дијагнозата на ПМЛ.

Носителот на одобрението за ставање на лек во промет не може да сертифицива ни една лабораторија. Сепак на Носителот на одобрение ми е позната централна лабораторија (Unilabs, Copenhagen, Danska) со можност за спроведување на PCR методата во реално време специфично за детекција на ЈЦВ ДНА во цереброспинален ликвор.

Тестот во реално време во Unilabs е развиен и квалификуван во „Translational Sciences“ одделот на ностелот на одобрение, и е проследен до Unilabs на валидација и клиничка употреба. Тој тест во реално време во Unilabs има LoD од 11 копии/ml.

ЦСФ анализите на ЈЦВ ДНК се состојат од земање на примероци и праќање во референтната лабораторија. Сите детали за постапката на собирање, ракување и праќање на примероците во референтна централната лабораторија можете да ги добиете од носителот на дозвола за лекот во Република Северна Македонија, Медис Македонија ДООЕЛ Скопје, на е-маил: info@medis.mk

2.3.9 Управување со ПМЛ

Имунолошка реконституција

Достапните податоци укажуваат дека раното препознавање на ПМЛ е важно за оптимален клинички исход [Clifford 2015; Crowder 2005; Dong-Si 2015; Dong-Si 2014; Geschwind 2001; Prosperini 2016; Shitrit 2005] и штом се посомнева на ПМЛ треба веднаш да се прекине со TYSABRI® [Clifford 2015; Grebencicova и Berger 2018].

Забележана е и брза елиминација на лекот TYSABRI® со помош на PLEX и /или имуноадсорпција (ИА) со цел да се забрза обновата на имунолошкиот систем [Clifford 2015]. Треба внимателно да се разгледа потребата за PLEX и ако се примени, пациентот треба внимателно да се следи заради појава на ИРИС (видете поглавје 2.3.9.1) кој ги зафаќа речиси сите пациенти третирани со PLEX заради ПМЛ поврзан со лекот TYSABRI®, па изгледа дека се случува почесто отколку кај пациентите кои не се третирани со PLEX [Carruthers and Berger 2014; Clifford 2010]. Врз основа на ретроспективна анализа на пациенти кои се лекувани со натализумаб од кога е одобрен, не е забележана разлика во двогодишно преживување по дијагноза на ПМЛ меѓу пациентите кои примиле PLEX и оние кои не примиле. Лекарите би требало да направат медицинска проценка при разгледување на можноста за примена на PLEX за третман на ПМЛ.

Антивирусни и други адјувантни лекови

До сега ниту едно клиничко испитување не покажало корисни ефекти на антивирусните средства во третман на ПМЛ. Мефлокин, антимальаричен кинолон, докажано ја инхибира репликацијата на ЈЦВ во клеточни култури [Brickelmaier 2009], а постојат и анегдотални извештаи за негова примена во лекување на ПМЛ со повolen исход [Calic 2015; Clifford 2010; Fabis-Pedrini 2016; Gheuens 2012; Lauda 2015; Lindá and von Heijne 2013; Schröder 2010; Wenning 2009]. Меѓутоа ретроспективните студии не успеале да докажат бенефит од неговата употреба [Blankenbach 2019; Stefoski 2019; Tan 2011]. Исто така, меѓународното рандомизирано клиничко испитување за лекување на ПМЛ со мефлокин е прекинато порано откако прелиминарните анализи не докажале ин vivo антивирусна активност на ЈЦВ, нити ефект на клиничката попреченост, параметрите на МР снимките или



преживувањето; меѓутоа, бидејќи поголем број на пациентите биле ХИВ позитивни, обмислена анализа на пациенти со ПМЛ кои не биле поврзани со ХИВ не била возможна [Clifford 2013].

Миртазапин е антагонист на 5HT_{2A} рецепторите на серотонин кој се употребува за лекување на психијатриски нарушувања. Ин витро испитувања докажале дека ЈЦВ го користи 5HT_{2A} рецепторот на серотонинот и сијалилирани олигосахариди за влез во клетката и дека антагонистите на 5HT_{2A} рецепторите на серотонин можат да ја инхибираат инфекцијата со ЈЦВ во хуманите глијални клетки [Elphick 2004]. Затоа за лекување на ПМЛ е употребуван миртазапин врз основа на тоа дека може да спречи ширење на вирусот. Меѓутоа постојат и ин витро докази дека диви и мутирани типови на ЈЦВ користат алтернативни несијалилирани патишта за да ја инфицираат клетката [Geoghegan 2017]. Исто како и кај мефлокинонот, анегдотални извештаи упатуваат на бенефит од миртазепинот во третман на ПМЛ поврзан со лекот TYSABRI® [Calic 2015; Clifford 2010; Fabis-Pedrini 2016; Gheuens 2012; Lauda 2015; Lindå and von Heijne 2013; Schröder 2010; Wenning 2009]. Меѓутоа со ретроспективни анализа не се докажала корист [Blankenbach 2019; Stefoski 2019; Tan 2011], иако авторите на првата анализа [Jamiloux 2016] упатуваат дека миртазепинот би можел да го зголеми преживувањето кај ПМЛ поврзан со терапија со TYSABRI®, врз основа на зголемена стапка на едногодишно преживување кај 16 пациенти лекувани со миртазапин во споредба со претходно пријавената стапка на едногодишно преживување кај 336 пациенти кај кои лекувањето со миртазапин не е проценето [Dong-Si 2015].

За третман на ПМЛ поврзан со лекот TYSABRI® се користел фактор на стимулација на колонии гранулоцити. Во еден медицински центар, 17 пациенти се третирани со филграстим за да се стимулира имунолошка активација. Осум пациенти примиле и PLEX, а ИРИС е пријавен кај повеќето пациенти во испитувањето. Функциските резултати биле мешовити [Stefoski 2019].

Пријавена е примена на други антивирусни средства во извештаи кај поединечни случаи или серии со мал број случаи на ПМЛ кој е поврзан со лекот TYSABRI® [Eckert 2018; Pavlovic 2015; Williamson and Berger 2017].

2.3.9.1 Лекување на имунореконструктивен воспалителен синдром

Клиничкото невролошко влошување кај пациент со ПМЛ и/или ЈЦВ ГЦН може да биде предизвикано од ЈЦВ- посредувано уништување на ЦНС ткивото или после обнова на имуната функција со интрацеребрална воспалителна имунореакција позната како Инфламаторен синдром на имунска реконструкција (ИРИС). На ИРИС обично се сомнева кога болниот со ПМЛ покажува знаци на клиничко влошување кое обично, но не секогаш, е пратено со гадолиниеви зголемувања на ПМЛ лезиите, со или без ефект на масата, на кранијалната МР. Клиничкото влошување е резултат на локална воспалителна реакција, вклучувајќи и едем, а се манифестира како влошување на невролошките симптоми вклучувајќи хемипареза, атаксија, абнормалност во говорот, нарушување на видот, когнитивни и промени во однесувањето, напади (зависно од локацијата на ИРИС). Можни се тешки последици, вклучувајќи кома и смрт. Иако може да се очекува дека количината на ЈЦ вирусот во цереброспиналната течност ќе се намалува кај ИРИС, исто така е можно да порасне заради попуштање на крвно-мозочната бариера и отпуштање на ЈЦВ од клетките кои се лизирани во текот на ИРИС.

Кај болни лекувани со TYSABRI, ИРИС се јавува во тек на неколку дена до недели после отстранување на TYSABRI со измена на плазма (PLEX) или имуноадсорпција (IA). Иако воспалителната реакција што следува после имуната реконституција може да биде нужен чекор за отстранување на клетките инфицирани со ЈЦВ, може да биде потребно и лекување на активната имуна реакција заради превенција на потенцијалната штета предизвикана со ИРИС [Talan, 2009; Talan and Hirsch 2009] која може да биде животно-загрозувачка па е потребно згрижување во единица за интензивно лекување. Заради тоа после PLEX или IA, редовно клиничко следење на болниот, вклучувајќи МР мониторинг, може да биде корисно за рано откривање на ИРИС. Дијагнозата и третманот на ИРИС е контраверзно прашање и не постои консензус во врска со лекувањето. Меѓутоа во последно време се сугерира дека кортикостероидите би можеле да бидат корисни во лекување на ИРИС особено кај пациенти со тежок или животно-загрозувачки ИРИС [Calabrese 2011; Clifford 2015; Clifford 2010; Scarpazza 2017a; Tan 2011; Tan 2009].

Следните режими за лекување на ИРИС со стероиди се опишани во литературата:

- 1) Орален преднизон 1.5 mg/kg/ден x 2 пати неделно со постепено намалување на дозата во период на 2 месеци



2) Интравенски метилпреднизолон (1g/дневно во тек на 3 или 5 дена) со постепено намалување на оралната доза во период на 2 месеци

Ако дојде до понатамошно влошување во тек на намалување на дозата на стероидите и се процени дека тоа е поради продолжена или нова воспалителна реакција, би можело да бидат потребни поголеми дози на стероиди. Профилактичкото лекување со стероиди моментално не се препорачува [Antoniol 2012; Scarpazza 2017a; Stefoski 2019; Tan 2011]. Бидејќи научното и медицинското знаење забрзано расте, вклучувајќи ги и дијагностичките критериуми и третманот на ИРИС, Ве молиме за најновите информации за препораки во лекувањето, контактирајте го носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија, Медис Македонија ДООЕЛ Скопје на е-маил: info@medis.mk

Други терапии

Имало извештаи за употреба на маравиорок, кој го блокира воспалението на ткивата посредуван со Ц-Ц хемокински рецептор тип 5, со цел превенција и лекување на ИРИС кај пациенти со ПМЛ поврзан со лекот TYSABRI® [Bsteh 2017; Giacomini 2014; Hodecker 2017]. Меѓутоа нивниот ефект на клиничкиот исход е спорен [Scarpazza 2017b; Stefoski 2019]. Дополнително, рандомизирано, плацебо контролирано испитување на маравиорок кај ХИВ позитивни пациенти не покажало заштита од ИРИС по почеток на антиретровиралната терапија [Sierra-Madero 2014].

Кај пациентите со ПМЛ поврзан со лекот TYSABRI® имало обиди ИРИС да се успори и лекува со интравенски имуноглобулини. Меѓутоа, податоците се ограничени на неколку извештаи за случаи, а клиничките исходи не се конзистентни [Calic 2015; Clifford 2010; Kuhle 2011; Lauda 2015; Thaker 2014].

Со ИРИС се поврзани и епилептични напади па при лекување на пациентите од ИРИС треба да се земе во предвид и тој ризик [Dahlhaus 2013; Hoepner 2014; Mitsikostas 2014]. Миртазапин и мефлокин можат да го намалат прагот за епилептични напади [Dahlhaus 2013; Hoepner 2014], а превентивно лекување со антиепилептици во некои случаи се покажало корисно [Hoepner, 2014].

Бидејќи научното и медицинското знаење постојано се развива, вклучувајќи ги и дијагностичките критериуми и третманот на ПМЛ и ИРИС, Ве молиме за најновите информации за лекувањето, контактирајте го носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија, Медис Македонија ДООЕЛ Скопје на е-маил: info@medis.mk

2.3.10 ПРОГНОЗА

Подобреното преживувањето од ПМЛ после терапија со лекот TYSABRI® поврзано е со помлада возраст во моментот на дијагностицирање ПМЛ, помала функционална онеспособеност пред дијагноза на ПМЛ, помала количина на ЈЦВ во моментот на дијагноза ПМЛ како и локализирана зафатеност на мозокот на МР снимките при поставување на дијагнозата [Dong-Si 2015]. Според извештаите, пациентите кои биле без симптоми при дијагноза на ПМЛ имаат подобро преживување и помала функционална онеспособеност од пациентите со симптоми при дијагноза на ПМЛ [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. За информации поврзани со исходот од PLEX видете поглавје 2.3.9.

Асимптоматска ПМЛ (во споредба со симптоматска ПМЛ)

Пријавени се случаи на асимптоматска ПМЛ, на која прво се сомневало на основа на МР наодот, а подоцна се потврдило со позитивен ЈЦВ ДНА во ЦСФ.

Во споредба со симптоматските ПМЛ болни, кај асимптоматските ПМЛ болни имало пократко време од моментот кога се посомневало на ПМЛ до дијагнозата на ПМЛ (медијан од 11 дена спрема 30 дена, ретроспективно). Покрај тоа, асимптоматските пациенти со ПМЛ имале повеќе локализиран ПМЛ на МРИ на мозокот во време на сомнеж во споредба со симптоматски пациенти со ПМЛ. Во споредба со симптоматските болни, асимптоматските ПМЛ болни имале повисоки пропорции на унилобарни ПМЛ лезии на МР во време на поставување на дијагнозата (56,2% спрема 36,9%). Од друга страна 18,8% од асимптоматските пациенти имале раширен ПМЛ на МРИ во однос на 40,8% од симптоматски пациенти.

Асимптоматски пациенти со ПМЛ исто така имале зголемена стапка на преживување во споредба со симптоматските пациенти (92,2% во однос на 73,1%).



2.3.11 ПМЛ ДИЈАГНОСТИЦИРАН ПО ПРЕКИН НА ЛЕКУВАЊЕТО СО ЛЕКОТ TYSABRI®

Додека повеќето случаи на ПМЛ се појавиле во текот на лекувањето со лекот TYSABRI, пријавени се и случаи идентификувани повеќе од 4 недели после последната примена инфузија. Од 566 потврдени случаи на ПМЛ пријавени до 4 јуни 2015, развојот на ПМЛ бил познат за 98% (555 случаи). Седумдесет и четири случаи (13%) имале појава на ПМЛ повеќе од 4 недели после последната примена инфузија на лекот TYSABRI. Осум пациенти (11%) биле асимптоматски и почетниот сомнеж за ПМЛ се појавил на основа на МРИ наодот. Девет пациенти (12%) умреле и 65 пациенти (88%) биле живи за времето на анализата. Изложеноста на лекот TYSABRI била во распон од 8 до 90 месеци (средна вредност 43 месеци и медијан 42,5 месеци), со тоа да повеќето пациенти (81%; 60 од 74) примале терапија повеќе од 24 месеци. Времето помеѓу последната инфузија на лекот TYSABRI и развојот на ПМЛ било во распон од 1 до 6 месеци, со средна вредност и медијан од 2,1 односно 1,8 месеци; во повеќето случаи (88%; 65 од 74) се појавил во рок од 3 месеци после последната инфузија со лекот TYSABRI.

Со оглед на тоа дека ПМЛ е пријавен после прекин на примена на лекот TYSABRI кај пациенти кои немале наоди кои упатуваат на ПМЛ во моментот на прекин, пациентите и лекарите треба да бидат внимателни поради појава на било какви нови знаци или симптоми кои можат да укажат на ПМЛ. Пациентите треба да продолжат со истиот протокол на МР следење поврзано со нивното ниво на ризик за развој на ПМЛ отприлика 6 месеци по прекилот на терапијата, земајќи ги во предвид и префрлувањата на други терапии за МС кои го менуваат текот на болеста, а кои се поврзани со потенцијален или идентификуван ризик за развој на ПМЛ.

3. ЕДУКАЦИСКИ НАСОКИ

Лекарот мора да го информира пациентот за користа и ризиците од примена на лекот TYSABRI и да му даде **Картица со предупредување за пациентот** (видете [Додаток 3](#)) пред почеток на терапијата и потоа редовно да го советува за ризиците од ПМЛ. Пациентот и лекарот треба да потпишат образци за почеток и продолжување на лекувањето. Потпишаните документи лекарот треба да ги архивира заедно со останатата документација за пациентот. Заради зголемен ризик од појава на ПМЛ при продолжено траење на лекувањето, користа и ризикот од лекувањето со TYSABRI треба да бидат индивидуално преиспитани од страна на лекарот специјалист и пациентот. Пациентот мора повторно да биде информиран за ризиците од ПМЛ при лекувањето со лекот TYSABRI после 24 месеци, а него и неговите партнери и негуватели треба да ги информираат за раните знаци и симптоми на ПМЛ. Пациентите на кои им е прекилото лекувањето со лекот TYSABRI исто така треба да се известат дека случаи на ПМЛ се јавиле кај пациенти до 6 месеци по последната доза на лекот TYSABRI. Во такви ситуации треба да се продолжи со истиот протокол на следење во тек на шест месеци по прекин на примена на лекот TYSABRI. Образците за почеток и продолжување на лекување и образец за прекин на лекувањето се наоѓаат во [Додаток 4](#).

3.1 Информирање на пациентот за користа и ризиците

Во Упатството за употреба на лекот кое се наоѓа во секое пакување на лекот TYSABRI, објаснети се користа и ризикот со речник кој е посебно прилагоден на пациентите, за да можат да го разберат упатството (тоа е потврдено со тестирање на разбирливоста на текстот кај болни со МС). Примерок од упатството е вклучен во овој документ ([Додаток 2](#)), така да лекарите можат да се запознаат со истото пред да го советуваат пациентот за лекувањето со лекот TYSABRI.

Лекарите треба да им објаснат на пациентите колку е важно да не се прекинува терапијата, особено во првите месеци.

Лекарите треба да ги советуваат трудниците околу примената на лекот TYSABRI во текот на бременоста, земајќи ја во предвид клиничката состојба на пациентките. Оваа расправа за бенефициите во однос на ризикот исто така би требала да вклучи можноста за повторна појава на болеста после прекилот на лекот TYSABRI, како и дека новороденчињата на пациентките кои биле изложени на лекот TYSABRI во третиот триместар од бременоста треба да се следат поради можни хематолошки абнормалности.



Дополнително, локално одобриениот образец за почеток и продолжување на лекувањето после 24 месеци, како и образец за траен прекин на лекувањето кој посебно го опишува ризикот од ПМЛ при лекување со лекот TYSABRI и важност за следење заради ПМЛ, се наоѓаат во Додаток 4. Обрасците би требало да им се дадат на болните и да се поразговара за нив пред почеток на лекувањето, после 24 месеци од лекувањето и после прекин на лекувањето, да се осигура потполна информираност на болниот за ризиците од ПМЛ. Лекарот треба да задржи еден примерок од овие обрасци, а 1 примерок треба да му се даде на пациентот.

3.2 Картица со предупредување за пациентите

На пациентите треба да им се даде Картица со предупредување за пациентот која треба да ја пополнат и да ја носат со себе.

Картицата ги потсетува пациентите дека заради ризикот од ПМЛ поврзан со лекување со лекот TYSABRI мораат да се јават на лекар ако сметаат дека МС од која боледуваат се влошува или ако тие или друг член од нивното семејство забележат нов симптом пр. промена во расположението, однесувањето, меморијата, моторна слабост, потешкотии во говорот или комуникацијата. Партнерите на пациентите или оние кои се грижат за нив, исто така треба да се запознаат со информациите во Картицата со предупредување за пациентот.

Картицата со предупредување за пациентот исто така има препорака за болните да ја сочуваат картицата уште 6 месеци по последната доза на лекот TYSABRI, затоа што знаците и симптомите кои укажуваат на ПМЛ можат да се појават и до 6 месеци по прекин на терапијата, па пациентите и нивните партнери и негуватели да ги пријават сите сомнителни промени во невролошкиот статус во текот на тој временски период.

На картицата има простор за контакт податоци, така да болните можат во секое време да го изнесат она што ги загрижува. Нивните лекари при издавање на Картицата треба да ги запишат тие податоци.

Картицата со предупредување за пациенти (видете Додаток 3) е вклучена во комплетот за лекарите. Дополнителни картици како и останати едукативни материјали, може да се нарачаат од носителот на одобрение за ставање на лекот во промет Медис Македонија ДООЕЛ Скопје, Тел: +389 2 311 77 74 или на е-маил: info@medis.mk.

Пријава на несакани реакции

По добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат несакани реакции. Со пријавувањето на несакани реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавувате во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.

4. ЛИТЕРАТУРА

Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.

Antoniol C, Jilek S, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effective BML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.

Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP, Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958;81(1):93-111.

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.

Berger JR, Khalili K. The pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Discov Med*. 2011;12(67):495-503.

Berger JR, Pall L, Lanska D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*. 1998;4(1):59-68.

Blankenbach K, Schwab N, Hofner B, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany. *Neurology*. 2019;92(19):e2232-e2239. Epub 2019/04/05.



- Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(5):227-31.
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol.* 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.
- Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1840-1849.
- Bsteh G, Auer M, Iglseider S, et al. Severe early natalizumab-associated PML in MS: Effective control of PML-IRIS with maraviroc. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(2):e323. Epub 2017/02/08.
- Calabrese L. A rational approach to PML for the clinician. *Cleve Clin J Med.* 2011;78 Suppl 2:S38-41.
- Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci.* 2015;22(3):598-600. Epub 2014/12/15.
- Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.
- Chang I, Muralidharan K, Campbell IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. Presented at the European Academy of Neurology – 5th Congress (2019); Oslo, Norway.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol.* 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010;9(4):438-446.
- Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol.* 2013;19(4):351-8. Epub 2013/06/04.
- Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant.* 2005;5(5):1151-8.
- Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(10):1068-74. Epub 2013/04/19.
- Dong-Si T. Classification of Natalizumab Case Reports with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurology.* 2012;1(78).
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol.* 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.
- Eckert S, Weinstock-Guttman B, Kolb C, et al. Treatment of natalizumab-induced PML with cidofovir or CMX001 (brincidofovir) and mirtazapine (P5.380). *Neurology.* 2018;90(15 Supplement):P5.380.
- Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis.* 2009;199(6):837-46.
- Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science.* 2004;306(5700):1380-3.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS.* 2009;20(4):221-4.
- Fabis-Pedrini MJ, Xu W, Burton J, et al. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab immunomodulatory therapy with treatment. *J Clin Neurosci.* 2016;25:145-7. Epub 2015/11/02.
- Fernández O. Best practice in the use of natalizumab in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(2):69-79.
- Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology.* 2014;82(17):1491-8.
- Geoghegan EM, Pastrana DV, Schowalter RM, et al. Infectious Entry and Neutralization of Pathogenic JC Polyomaviruses. *Cell Rep.* 2017;21(5):1169-1179.
- Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, et al. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for the therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol.* 2001;7(4):353-7.
- Gheuens S, Smith DR, Wang X, et al. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology.* 2012;78(18):1390-3. Epub 2012/04/18.
- Ghezzi A, Grimaldi LM, Marrosu MG, et al. Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group—Italian Neurological Society. *Neurol Sci.* 2011;32(2):351-8.
- Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I, et al. Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370(5):486-8.
- Gorelik L, Reid C, Testa M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) development is associated with mutations in JC virus capsid protein VP1 that change its receptor specificity. *J Infect Dis.* 2011;204(1):103-14.



- Grebenciucova E, Berger JR. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Clin.* 2018;36(4):739-750.
- Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol.* 2011;258(11):1920-8. Epub 2011/06/07.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017 Epub 2017/09/29.
- Hodecker SC, Stürner KH, Becker V, et al. Maraviroc as possible treatment for PML-IRIS in natalizumab-treated patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(2):e325. Epub 2017/02/08.
- Hoepner R, Dahlhaus S, Kollar S, et al. Prophylactic antiepileptic treatment reduces seizure frequency in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(1):3-6.
- Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Mirtazapine. *Clin Drug Investig.* 2016;36(10):783-9.
- Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):745-58.
- Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):431-41.
- Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS pathogens.* 2009;5(3):e1000363.
- Khalili K, White MK, Lublin F, et al. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(13):985-90.
- Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* 2003;71(1):115-23.
- Kuhle J, Gosert R, Bühler R, et al. Management and outcome of CSF-JC virus PCR-negative PML in a natalizumab-treated patient with MS. *Neurology.* 2011;77(23):2010-6. Epub 2011/11/09.
- Lauda F, Fangerau T, Javaheripour-Otto K, et al. Natalizumab-associated cerebellar PML: a case report on how to slow down IRIS. *J Neurol.* 2015;262(4):1055-7. Epub 2015/02/07.
- Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol.* 2013;57(2):141-6.
- Lindä H, von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol.* 2013;4:11. Epub 2013/02/18.
- Mader I, Herrlinger U, Klohe U, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology.* 2003;45(10):717-21. Epub 2003/08/27.
- Maginnis MS, Nelson CD, Atwood WJ. JC polyomavirus attachment, entry, and trafficking: unlocking the keys to a fatal infection. *J Neurovirol.* 2015;21(6):601-13. Epub 2014/07/31.
- Mitsikostas DD, Mastorodemos V, Tsagournizakis M, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in Greece. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(2):203-10. Epub 2013/09/24.
- Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.
- Neu U, Maginnis MS, Palma AS, et al. Structure-function analysis of the human JC polyomavirus establishes the LSTc pentasaccharide as a functional receptor motif. *Cell Host Microbe.* 2010;8(4):309-19.
- Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(6):255-73.
- Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.
- Purohit B, Ganewatte E, Kollias SS. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Case Report Highlighting Clinical and MRI Features. *Malays J Med Sci.* 2016;23(5):91-95. Epub 2016/10/05.
- Reid CE, Li H, Sur G, et al. Sequencing and analysis of JC virus DNA from natalizumab-treated PML patients. *J Infect Dis.* 2011;204(2):237-44.
- Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:3-9.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *J Neurol Sci.* 2017b;378:233-237. Epub 2017/05/12.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler.* 2019;1352458519854162. Epub 2019/05/30.
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.* 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.



- Schröder A, Lee DH, Hellwig K, et al. Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis. Arch Neurol. 2010;67(11):1391-4. Epub 2010/07/12.
- Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. Transpl Int. 2005;17(11):658-65.
- Sierra-Madero JG, Ellenberg S, Rassool MS, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of a Chemokine Receptor 5 (CCR5) Antagonist to Decrease the Occurrence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infection: The CADIRIS Study. Lancet HIV. 2014;1(2):e60-e67.
- Stefoski D, Balabanov R, Waheed R, et al. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(5):923-931. Epub 2019/04/08.
- Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, et al. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. The Journal of general virology. 2003;84(Pt 6):1499-504.
- Talan J. HAART Therapy for HIV-AIDS Prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Neurology Today. 2009;9(4):1-27.
- Tan I, McArthur J, Clifford D, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. Neurology. 2011;77(11):1061-7.
- Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. Neurology. 2009;72(17):1458-64.
- Thaker AA, Schmitt SE, Pollard JR, et al. Natalizumab-induced progressive multifocal leukoencephalopathy. Clin Nucl Med. 2014;39(7):e365-6.
- Van Loy T, Thys K, Tritsmans L, et al. Quasispecies analysis of JC virus DNA present in urine of healthy subjects. PLoS One. 2013;8(8):e70950. Epub 2013/08/15.
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. Curr Opin Neurol. 2014;27(3):260-70.
- Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. Nat Rev Neurol. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.
- Wenning W, Haghikia A, Laubenberg J, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. N Engl J Med. 2009;361(11):1075-80.
- White MK, Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy—revisited. J Infect Dis. 2011;203(5):578-86.
- Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2018;75(7):827-833.
- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. Neurotherapeutics. 2017;14(4):961-973.
- Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. Mult Scler Relat Disord. 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.
- Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2006;354(9):924-33.
- Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2012;72(5):779-87.
- Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(8):885-9. Epub 2016/02/25.

5. ДОДАТОЦИ

- Додаток 1: Збирен извештај за особините на лекот (Summary of Product Characteristics, SmPC)**
- Додаток 2: Упатство за употреба: Информации за пациентот (Patient Information Leaflet, PIL)**
- Додаток 3: Картица со предупредување за пациентот (Patient Alert Card)**
- Додаток 4: Образец за почеток и продолжување на лекувањето и Образец за прекин на лекувањето**



TYSABRI[®]
(natalizumab)



M E D I S

Медис Македонија ДООЕЛ Скопје
Ул. Наум Наумовски Борче 50/2-6, 1000 Скопје

