



ИНФОРМАЦИИ ЗА ЛЕКАРИТЕ* И НАСОКИ ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ПАЦИЕНТИ СО МУЛТИПЛА СКЛЕРОЗА КОИ ГО ПРИМААТ ЛЕКОТ TYSABRI

***Третманот со лекот TYSABRI смее да го препише и да го надгледува само лекар специјалист, искусен во дијагноза и лекување на невролошки состојби.**

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. ПРОГРЕСИВНА МУЛТИФОКАЛНА ЛЕУКОЕНЦЕФАЛОПАТИЈА	3
2.1. Етиологија и епидемиологија	3
2.2. Патологија	4
2.3. ПМЛ кај пациенти лекувани со лекот Натализумаб	4
2.4. Ризик фактори за ПМЛ	4
2.5. Продолжување на интервалот на дозирање заради намалување на ризикот од ПМЛ.....	6
2.6. Препорачано следење на пациентите	8
2.6.1. Тестирање на анти-ЈЦВ антитела	8
2.6.2. Препорачано МРИ следење заради рано откривање на ПМЛ.....	8
2.7. ДИЈАГНОЗА НА ПМЛ	10
2.7.1. Важни размислувања.....	10
2.7.2. Клиничка проценка	11
2.7.3. Разликување на ПМЛ од рецидив на МС со магнетна резонанца (МР).....	12
2.7.4. Лабораториски испитувања	13
2.8. Управување со ПМЛ.....	14
2.8.1. Лекување на имунореконструктивен воспалителен синдром	14
2.9. ПРОГНОЗА НА ПМЛ	15
2.10. ПМЛ ДИЈАГНОСТИЦИРАН ПО ПРЕКИН НА ЛЕКУВАЊЕТО СО НАТАЛИЗУМАБ.....	15
3. ЕДУКАЦИСКИ НАСОКИ.....	16
3.1. Информирање на пациентот за користа и ризиците	16
3.2. Картица со предупредување за пациентите	16
3.3. Обрасци за лекување	17
4. ЛИТЕРАТУРА.....	17
5. ДОДАТОЦИ	19



1. ВОВЕД

Овој документ содржи насоки кои се наменети за оние лекари кои на пациентите им препишуваат лекување со 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 Додаток 3).

Се препорачува лекарите кои го препишуваат и ја следат примената со натализумаб, 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 натализумаб.

2. ПРОГРЕСИВНА МУЛТИФОКАЛНА ЛЕУКОЕНЦЕФАЛОПАТИЈА

Лекарите кои го препишуваат лекот мораат да бидат свесни дека во текот на терапијата со натализумаб може да се појави опортунистички инфекции, вклучувајќи ПМЛ. Опортунистичка инфекција се дефинира како инфекција предизвикана од организам кој генерално не предизвикува болест, или предизвикува само блага односно самоограничувачка болест, на пример езофагијална кандидијаза, инфекции со микобактерии и дисеминирани вирусни инфекции.

Пациентите и нивните негуватели треба да бидат запознаени со симптомите кои може да укажуваат на рана ПМЛ и да продолжат да бидат внимателни за време на лекувањето и 6 месеци по прекин на лекувањето (видете поглавје 3.2., Додаток 3. и Додаток 4.)

Доколку постои сомневање за опортунистичка инфекција, дозирањето со натализумаб треба да се прекине додека не се исклучи со понатамошна евалуација.

2.1. Етиологија и епидемиологија

ПМЛ е субакутна, прогресивна инфективна болест на централниот нервен систем (ЦНС) предизвикана од John Cunningham вирусот (ЈЦВ). Исто така, пријавени се и случаи настанати како последица на терапија со имunosupresivi (ИС) кај пациенти со автоимуни заболувања и кај пациенти со трансплантирани органи.

ПМЛ ја зафаќа субкортикалната бела маса и ја предизвикува повторното активирање на ЈЦВ, хуманиот полиомавирус [Wolfebo 2015]. Се смета дека почетната инфекција со ЈЦВ е во тек на детството, после што вирусот примарно се задржува во бубрезите. Инфекција со архетипски вирус не предизвикува болест. Меѓутоа се смета дека мутациите во некодирачкото подрачје, а потоа во капсидното протеин-кодирачко подрачје на вирусната дезоксирибонуклеинска киселина (ДНК) водат до патогени облици кои можат да продрат во мозокот и да го инфицираат ЦНС. Во комбинација со компромитиран имунолошки систем, може да дојде до реактивација на тој неуротропен вирус, што како последица има ПМЛ.

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 возрастна популација, користејќи слична методологија [Bozic 2014]. Генерално, на преваленцата на анти-ЈЦВ антителата не влијаеле познати фактори на ризик како што се претходно земање на имunosupresivi или претходна употреба на натализумаб, нити времетраењето на изложеноста со натализумаб.



2.2. Патологија

Репликацијата на ЈЦВ во мозокот предизвикува литичка инфекција на олигодендроцитите со последична голема деструкција на миелинот. Во субкортикалната бела маса настануваат микроскопски лезии кои се зголемуваат и можат да се слеат, добивајќи карактеристичен изглед на снимката на магнетна резонанца (МР).

Освен олигодендроцитите, ЈЦВ може исто така да ги инфицира и церебралните грануларни неврони што резултира со развој на невропатија на грануларните клетки (engl. Granule cell neuronopathy, GCN) предизвикана од ЈЦВ. ЈЦВ ГЦН е поврзана со мутација на Ц – завршетокот на ЈЦВ ВР1 генот, кој го кодира главниот протеин на капсидот. ЈЦВ ГЦН може да се појави сама или во комбинација со ПМЛ. Постојат многу ретки пријави на ЈЦВ ГЦН кај пациенти кои примале натализумаб [Agnihotri, 2014; Schippling, 2013].

2.3. ПМЛ кај пациенти лекувани со лекот Натализумаб

За време на проширената студија пред ставање на лекот во промет, пријавени се 2 случаи со ПМЛ кај пациенти со МС и при целосната сигурносна евалуација откриен е дополнителен случај во клиничката студија кај пациент со Crohn-ова болест [Yousry, 2006]. Пациентите со потврдена ПМЛ во постмаркетиншки услови се следат до 24 месеци по дијагнозата. Од 839 пациенти лекувани со натализумаб со потврдена ПМЛ до 7 август 2020 година, стапката на преживување беше 76% (634 пациенти се живи), а стапката на смртност беше 24% (205 пациенти починаа).

2.4. Ризик фактори за ПМЛ

Сите достапни податоци за карактеризирање на ризикот од ПМЛ се од IV пат на администрација. Имајќи ги предвид сличните фармакодинамски профили, истиот ризик за ПМЛ и релевантните фактори на ризик се претпоставуваат за различните начини на администрација.

Следните ризик фактори се поврзани со развој на ПМЛ за време на терапија со натализумаб:

- **Присуство на анти-ЈЦВ антитела во крв или серум.** Пациентите кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела имаат поголем ризик за појава на ПМЛ од пациентите кои се негативни на анти-ЈЦВ антитела. Меѓутоа ПМЛ се јавува кај мал број на анти-ЈЦВ антитела позитивни пациенти, затоа што ЈЦВ инфекцијата е само еден од неколкуте елементи потребни за појава на ПМЛ. Анти-ЈЦВ тестот на антитела е најкорисен за стратификација на ПМЛ ризикот кога позитивниот тест се комбинира со други идентификувани ризик фактори кои се опишани во продолжение на текстот.
- **Времетраење на лекувањето.** Ризикот од ПМЛ се зголемува со должината на траењето на терапијата со натализумаб, особено после 2 години.
- **Претходно лекување со имunosупресиви.** Пациентите кои се лекувани со имunosупресиви пред почеток на лекување со натализумаб, имаат исто така зголемен ризик за развој на ПМЛ;

Пациентите кои ги имаат сите три ризик фактори за појава на ПМЛ (пр. примале терапија со натализумаб подолго од 2 години, претходно примале имunosупресивна терапија и се позитивни на анти-ЈЦВ антитела) имаат поголем ризик за развој на ПМЛ. Кај пациентите кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела и лекувани се со натализумаб, а не примале претходно терапија со ИС, нивото на анти-ЈЦВ антителата (индекс) поврзано е со нивото на ризик за развој на ПМЛ (т.е ризикот е повисок кај оние со повисок индекс на антитела во споредба со оние кои имаат низок индекс). Моментално достапните докази упатуваат на тоа дека ризикот од ПМЛ е низок доколку индексот е помал или еднаков на 0,9 и се зголемува значително над 1,5 за пациентите кои биле на терапија со натализумаб повеќе од 2 години [Hooft, 2017].

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

Алгоритмот 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 натализумаб (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 податоци од околу 125 000 пациенти изложени на натализумабкаде 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, варијабилан 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 натализумаб, е ризик за развој на ПМЛ проценет за наредната година за пациенти лекувани со натализумаб 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). Повисокиот индекс на антитела против ЈЦВ е поврзан со зголемен ризик од ПМЛ.
- За пациенти кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела и кои претходно земале имуносупресиви: 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 натализумаб кај кои претходната употреба на ИС се состоела од следниве 5 ИС лекови: митоксантрон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолат мофетил. Точниот механизам со кој пред употребата на овие 5 ИС терапии доведуваат до зголемен ризик од ПМЛ за време на лекувањето со натализумаб 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. Понатамошното раслојување на ризикот од РМЛ со интервал на индекс на антитела против ЈЦВ за пациенти без претходна употреба на ИС беше изведено од комбинирање на севкупниот годишен ризик со дистрибуцијата на индексот на антитела.

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

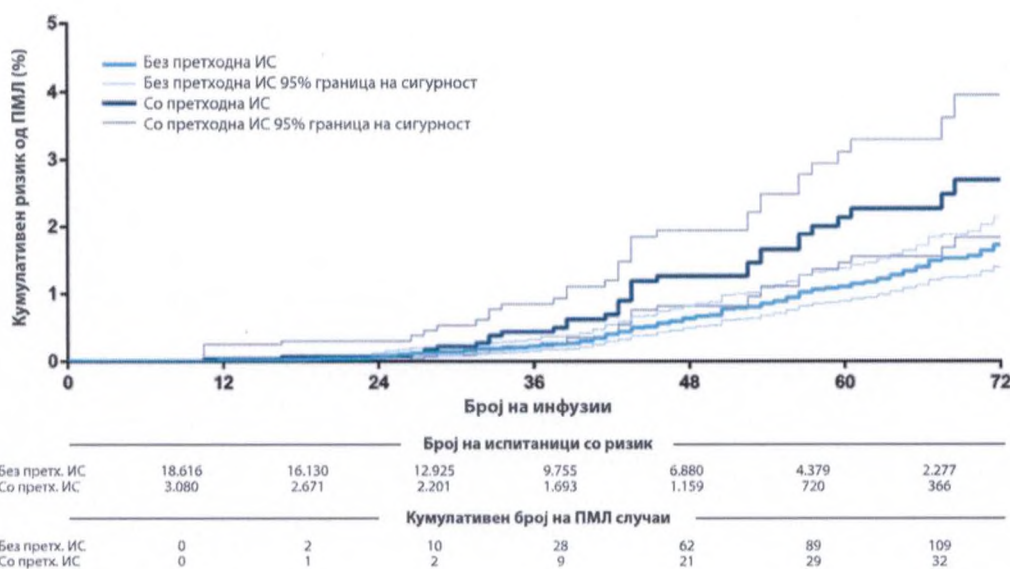


Изложување на натализумаб	Проценет ризик за ПМЛ на 1000 пациенти				
	Пациенти без претходна примена на ИС				Пациенти со претходна примена на ИС
	Без вредност на индекс	Индекс на антитела $\leq 0,9$	Индекс на антитела $> 0,9 \leq 1,5$	Индекс на антитела $> 1,5$	
1 - 12 месеци	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 - 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	10
61 - 72 месеци	6	0,6	3	10	12

ИС = имуносупресив; ЈЦВ = John Cunningham вирус; ПМЛ = прогресивна мултифокална лейкоенцефалопатија. 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 добиени 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



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

Забелешка: Број на ПМЛ случаи после 72 инфузии: Без претх. ИС=11, Со претх. ИС=4.

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/PCOLED/F-TTPML-KM-PRIOFIS-MIS-V2.SAS

2.5. Продолжување на интервалот на дозирање заради намалување на ризикот од ПМЛ

Треба да се напомене дека стандардниот интервал за дозирање (СИД) на натализумаб е примена на 300 mg еднаш на 4 недели.

Анализата на пациенти на натализумаб позитивни за анти-ЈЦВ антитела во САД (TOUCH регистар) упатуваат на значително намалување на ризикот од повразан ПМЛ кај пациенти со анти-ЈЦВ антитела кои се лекувани со натализумаб во просечен интервал на дозирање од приближно 6 недели (Q6W), таканаречено продолжен интервал дозирање (ПИД), во споредба со одобриениот 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 натализумаб 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 Q6W и не е утврден односот на користа и ризикот за ниеден друг интервал на дозирање освен за оној на Q4W. Во едно проспективно, рандомизирани, контролирани клиничко испитување ('NOVA' Napaka! Sklicna hiperpovezava ni ve-ljavna. Study 101MS329, <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.

Сите достапни информации до денес за ефикасноста и безбедноста на ПИД доаѓаат од евалуација на IV пати на администрација. Нема достапни податоци ниту за безбедноста ниту за ефикасноста на ПИД со ос начин.

на администрација и затоа не се утврдени ниту придобивките ниту ризиците од ПИД СС.

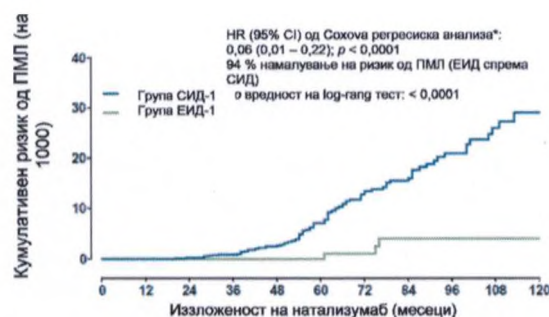
Резиме на резултати за продолжен интервал на дозирање врз основа на информации од реалниот свет

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

Направени се три различни анализи на ПИД наспроти стандардниот интервал на дозирање. Секоја анализа претставува различно реално сценарио за клиничка пракса за продолжување на интервалот помеѓу дозите. Анализите користеа различни критериуми за вклучување (дефиниции) за пациенти на ПИД врз основа на бројот на дози кои се примени во одредени временски периоди за тестирање на различни хипотези за потенцијалниот ефект на ПИД врз ризикот од ПМЛ. Случаи на ПМЛ со ПИД се забележани само за примарни и секундарни дефиниции.

Примарната дефиниција ја идентификуваше ПИД врз основа на последните 18 месеци од изложеноста на натализумаб. Анализите покажаа дека поголемиот дел од пациентите со ПИД примиле СИД во текот на првите 18 месеци од изложувањето на натализумаб. Во последните 18 месеци од лекувањето со натализумаб, просечниот број на дози примени од пациентите со ПИД беше 13 или приближно една доза на секои 42 дена (6 недели). Секундарната дефиниција идентификуваше ПИД периоди од ≥ 6 месеци кои се случуваат во секое време во текот на историјата на лекувањето, при што повеќето пациенти се вклучија во префрлување на ПИД по > 1 година од СИД (просечни 25 инфузии). Проценките на Kaplan-Meierovce за времето до ПМЛ и веројатноста за развој на ПМЛ за ПИД наспроти СИД се претставени на [Слика 3](#). Заклучокот од анализите е дека лекувањето на пациентите со анти-ЈСВ антитела со ПИД, после период од лекувањето со СИД е поврзан со помал ризик од ПМЛ од лекувањето со СИД. Податоците за ефикасноста не беа достапни во оваа база на податоци, спречувајќи какви било заклучоци за придобивките/ризиците од ЕИД. И покрај тоа што ризикот од ПМЛ кај пациенти со ЕИД може да биде помал според оваа анализа, пациентите третирани со ЕИД треба да добијат мониторинг за ПМЛ следејќи ги истите упатства како оние што се предвидени за пациентите третирани во согласност со СИД.

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



		Број на пациенти под ризик†											
улаСИД	13132	13132	10596	7850	5999	4236	2775	1823	1205	734	296		
улаЕИД	1988	1988	1817	1502	1225	958	700	515	374	247	113		
		Кумулативен број на случаи со ПМЛ‡											
улаСИД	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	89		
улаЕИД	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3		

		Број на пациенти под ризик†											
ГрупаСИД	15424	13104	8083	5629	4134	2629	1756	1117	718	440	172		
ГрупаЕИД	3331	3285	2949	2463	1990	1494	1063	756	535	342	145		
		Кумулативен број на случаи со ПМЛ‡											
ГрупаСИД	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70	71		
ГрупаЕИД	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12	12		

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

*Сохов модел на СИД спрема ПИД како коваријабили ги опфаќа возраста, полот, претходна примена на терапија со имunosupresivi, групата ПИД/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

Моделите на фармакокинетиката (ФК), фармакодинамиката (ФД) и ефикасноста од податоците од клиничките испитувања кои ги развиваше Биоген сугерираат дека ефикасноста на дозирањето Q6W е слична со ефикасноста на СИД кај пациенти кој биле префрлени на ПИД по ≥ 1 година од лекувањето со СИД [Chang 2020].

Согласно тоа, објавено е дека лекувањето во подолги интервали на дозирање во клиничката пракса има слична ефикасност кај пациентите кои првично примале Q4W и последователно се префрлиле на подолги интервали на дозирање [Bomprezzi and Pawate 2014; Yamount 2018; Zhovtis Ryerson 2016]. 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 (Q5W, Q6W, Q7W, и Q8W) развиени се модели на ФК / ФД / ефикасност од податоците на RESTORE испитувањето (n = 175) [Fox 2014], кое ги вклучувало само пациентите кои се ≥ 1 година лекувани со СИД без рецидиви во претходната година. Овие моделирања сугерираат дека ризикот од повторна активност на МС кај пациенти кои се префрлаат на подолг интервал на дозирање се зголемува со должината на интервалот на дозирање (особено ≥ 7 недели) и телесната тежина (особено ≥ 80 kg) [Chang, 2019]. Не се спроведени никакви проспективни испитувања за валидација на овие модели. Се препорачува лекарите да следат сите пациенти кои се префрлаат на подолги интервали на дозирање, а особено оние пациенти со поголема телесна тежина (≥ 80 kg), за потенцијални знаци на враќање на активност на болеста МС. Претходните модели на изложеност/одговор [Muralidharan 2017] сугерираа дека ефикасноста би била помала доколку пациентите започнат со лекување со натализумаб со дозирање различно од 300 mg Q4W, но овие модели не претставуваат исходи поврзани со започнување на лекувањето со натализумаб како Q4W дозирање и подоцна префрлување на подолги интервали на дозирање.

2.6. Препорачано следење на пациентите

2.6.1. Тестирање на анти-ЈЦВ антитела

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

Во клиничката студија STRATIFY-1, приближно 11% од пациентите секоја година го менуваа серостатусот од негативен на анти-JCV антитела во позитивен. Приближно 12-16% го менуваат серостатусот од негативен на антитела во позитивен во анализата од втората генерација пријавени во податоците од реалниот свет на Unilabs во просечно времетраење од 12 месеци. Во клиничката студија STRATIFY-2, приближно 6% од пациентите секоја година го менуваа серостатусот од позитивни анти-JCV антитела во негативни.

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. Употребата на плазмафереза/плазма размена (PLEX) или интравенски имуноглобулин (IVIg) може да влијае на значајното толкување на серумското тестирање на анти-JCV антитела. Пациентите не треба да се тестираат за анти-JCV антитела во рок од 2 недели од PLEX поради отстранување на антителата од серумот, или во рок од 6 месеци од третманот со IVIg (т.е. 6 месеци = 5x полуживот за имуноглобулин).

2.6.2. 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:



1. Пред почеток на лекување со натализумаб 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 натализумаб, лекарите треба да анализираат целосни годишни скенирања на МР за какви било знаци на ПМЛ.

2. 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 натализумаб и примале претходно имunosупресивна терапија)

или

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

3. МР треба да се изврши при првиот знак на какви било симптоми кои укажуваат на можноста за ПМЛ.

Моменталните докази укажуваат на тоа дека ризикот за развој на ПМЛ е низок кога вредноста на индексот е помала или еднаква на 0.9, а значајно се зголемуваат кај вредности над 1.5 кај пациенти кои примаат натализумаб повеќе од 2 години. При донесување на одлука од МРИ следењето треба да се зема во предвид наведените информации 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.

Слика 4: Препорачано следење на пациентите



ДВИ = дифузно пондирано снимање; ФЛАИР = потиснување на сигналот на флуидот во инверзна секвенца; ЈЦВ = John Cunningham 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 ¹	Скратен МР протокол ²
- 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	- Сагитален и аксијален 2D FLAIR или сагитален 3D FLAIR со аксијален и коронален реформат - Аксијална FSE PD/T2 - Аксијален DWI со ADC

¹Основни и редовни годишни прегледи за сите пациенти

²Следење на безбедност кај високо ризичните пациенти

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 T1 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.

2.7. ДИЈАГНОЗА НА ПМЛ

Изјавата за консензус за дијагностички критериуми за ПМЛ 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 натализумаб, дијагнозата ПМЛ може да ја сметаат за потврдена и без клинички симптоми [Dong-Si 2012; Dong-Si 2014] (видете поглавје 2.7.4).

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/>.

2.7.1. Важни размислувања

Сите пациенти кои се лекуваат со натализумаб треба редовно клинички да се следат заради рано откривање на промени во невролошкиот статус. Ако кај пациент кој е на терапија со лекот натализумаб 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 4) и да добијат совет дека поради овие симптомите потребно е посебно внимание во периодот



на лекување со натализумаб, како и најмалку уште 6 месеци по последната доза на натализумаб (ПМЛ е пријавен и до 6 месеци по последната доза на натализумаб 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 натализумаб 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 натализумаб во краток временски период (денови или недели) да се намали неговата терапевтска ефикасност (види [поглавје 2.5](#)). Натализумаб смее повторно да се воведо само ако со сигурност се исклучи дијагноза на ПМЛ (ако е потребно, да се повтори клиничката процена, МР и лабораториските испитувања, ако и понатаму постои сомневање за ПМЛ).

Одлуката за привремен прекин на терапијата со натализумаб 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, натализумаб треба трајно да се исклучи од лекувањето.

2.7.2. Клиничка проценка

Сите нови или рецидивирачки симптоми мора итно и внимателно да се евалуираат, за да се открие основната патологија. Кај пациентите чија МС е под контрола со натализумаб, 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 МРИ треба внимателно да се процени, особено кога е извршен скратен протокол (видите [поглавје 2.7.3](#)). Во [табела 2](#) се наведени клиничките карактеристики кои помагаат при диференцирање на МС лезии 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, и на другите опортунистички инфекции тешко ќе ја разликуваат од онаа на МС, особено во раниот стадиум на ПМЛ.** Важно е да се знаат анамнестичките податоци и карактеристиките на раните и моменталните симптоми затоа што тоа ќе го олесни згрижувањето на пациентот.



Табела 2. Клинички карактеристика на МС и ПМЛ

	Карактеристики кои упатуваат на:	
	МС	ПМЛ
Почеток	Акутен	Субакутен
Развој	- Во тек на часови и денови - Нормално се стабилизираат - Спонтано поминуваат и без лекување	- Со недели - Прогресивни
Клиничка слика	- Диплопија - Парестезија - Парапареза - Оптички невритис - Миелопатија	- Афазија - Промени во однесувањето или когнитивни промени и невропсихолошки промени - Ретрохијазмален виден дефицит - Изразена слабост - Хемипареза - Сензорен дефицит - Вртоглавица - Напади - Атаксија (за GCN)

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

Забелешка: 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. Може да се појави одредено преклопување на клиничките карактеристики на МС и ПМЛ.

Референца: [Kappros 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 натализумаб треба да се прекине се додека не се исклучи ПМЛ (или некоја друга опортунистичка инфекција).

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. Натализумаб треба да се прекине ако се потврди нева на ЈЦВ GCN и / или на ПМЛ и трајно да се прекине ако се потврди дијагнозата.

2.7.3. Разликување на ПМЛ од рецидив на МС со магнетна резонанца (МР)

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 сонатализумаб, се препорачува комплетен МР 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 МР за секој МР апарат треба да се изберат така да се добие најдобар можен приказ на анатомијата на ЦНС и на МС лезиите. Доследно придржување до стандардниот МР протокол помага во препознавање на раните промени во МР наодот (Табела 3).



Табела 3. Карактеристики на МР наодот

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

Параметри	Мултипла 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	Неправилан 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 околн едем	Дифузен хиперинтензитет, често со имклузии на микроцистични пунктати. 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 сигнал на течност во инверзна секвенца; ИРИС = имунореконструкциски воспалителен синдром; МР = снимање со магнетна резонанца; МС = мултипла склероза; ПМЛ = прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија.

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

2.7.4. Лабораториски испитувања

Дијагноза за ПМЛ се потврдува со детекција на ЈЦВ ДНА со ПЦР во цереброспиналната течност кај пациенти со соодветни и поврзани наоди 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 (*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.

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.

2.8. Управување со ПМЛ

Имунолошка реконституција

Достапните податоци укажуваат дека раното препознавање на ПМЛ е важно за оптимален клинички исход [Clifford 2015; Kappos 2019].

Пријавено е дека PLEX и/или имуноадсорпција (IA) брзо го отстрануваат натализумаб од организмот со цел да се забрза обновување на имунолошката контрола на ЦНС. Сепак, врз основа на ретроспективна анализа на пациентите третирани со натализумаб, не беше забележана разлика во 2-годишното преживување по дијагнозата на ПМЛ помеѓу пациентите кои примале PLEX и оние кои не примале [Karras 2019]. Лекарите треба да користат медицинска проценка кога размислуваат за употреба на PLEX за лекување на ПМЛ. И, ако се користи PLEX, пациентите треба внимателно да се следат за развојот на IRIS (види Дел 2.1.8.1), кој се јавува кај скоро сите пациенти третирани со PLEX и се чини дека се јавува побрзо отколку кај пациенти кои не се лекуваат со PLEX [Carruthers and Berger 2014; Clifford 2010].

Антивирусни и други адјувантни лекови

До сега ниту едно клиничко испитување не покажало корисни ефекти на антивирусните средства во третман на ПМЛ. Извештаите од реалниот свет за исходите на ПМЛ поврзани со употребата на антивирусни лекови, вклучувајќи мефлокин, миртазапин и филграстим, се мешани и несоодветни за да се препорача каков било пристап на лекување [Kappos 2019; Williamson and Berger 2017].

2.8.1. Лекување на имунореконструктивен воспалителен синдром

ИРИС се јавува кај скоро сите пациенти со ПМЛ асоцирани со натализумаб после повлекување или прекинување на лекот. Се смета дека ИРИС е резултат на обновување на имунолошката функција кај пациенти со ПМЛ, што може да доведе до сериозни невролошки компликации и може да биде фатално. Треба да се спроведе мониторинг за развој на ИРИС и соодветен третман на поврзаното воспаление за време на опоравувањето од ПМЛ.

На ИРИС обично се сомнева кога болниот со ПМЛ покажува знаци на клиничко влошување кое обично, но не секогаш, е пратено со гадолиниевы 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.

Може да биде потребно и лекување на активната имуна реакција заради превенција на потенцијалната штета предизвикана со ИРИС [Elston and Thaker, 2009], но може да биде живото-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 живото загрозувачки ИРИС [Clifford 2015]. Следните режими за лекување на ИРИС со стероиди се опишани во литературата:



- 1) Орален преднизон 1.5 mg/kg/ден во 2 недели 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 [Williamson and Berger 2017].

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 2017].

2.9. ПРОГНОЗА НА ПМЛ

Подобреното преживувањето од ПМЛ после терапија со натализумаб 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 2.1.8.

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%).

2.10. ПМЛ ДИЈАГНОСТИЦИРАН ПО ПРЕКИН НА ЛЕКУВАЊЕТО СО НАТАЛИЗУМАБ

ПМЛ е пријавен после прекин на примена на натализумаб. Пациентите и лекарите треба да бидат внимателни поради појава на било какви нови знаци или симптоми кои можат да укажат 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 ризик за развој на ПМЛ.

До 7 август 2020 година, пријавени се вкупно 102 потврдени случаи на ПМЛ кај пациенти кои кои почетокот на ПМЛ се случил повеќе од 4 недели по последната инфузија на натализумаб. Од 102 случаи каде што е познато времето од последната инфузија до почетокот на ПМЛ, поголемиот дел од случаите (80,0%) се случиле или пред или во рок од 3 месеци од последната инфузија, а 101 случај (99%) се случиле во рок од 6 месеци од последната инфузија.



3. ЕДУКАЦИСКИ НАСОКИ

Заради зголемен ризик од појава на ПМЛ при продолжено траење на лекувањето, користа и ризикот од лекувањето со натализумаб 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 натализумаб 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 прекинато лекувањето со натализумаб исто така треба да се известат дека случаи на ПМЛ се јавиле кај пациенти до 6 месеци по последната доза на натализумаб и треба да се продолжи со истиот протокол на следење во тек на шест месеци по прекин на примена на натализумаб.

Пациентите исто така треба да бидат информирани за зголемениот ризик од опортунистички инфекции.

Обрасците 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 натализумаб, 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 натализумаб.

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 натализумаб 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 прекиноот на натализумаб, како и дека новороденчињата на пациентките кои биле изложени на натализумаб 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 натализумаб и важност за следење заради ПМЛ, се наоѓаат во **Додаток 4**. Обрасците треба да се потпишат и 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.

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 натализумаб, затоа што знаците и симптомите кои укажуваат на опортунистички инфекции, вклучивајќи ПМЛ (пр. промена на расположение, однесување и меморија, моторна слабост, потешкотии во говорот и комуникацијата) 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 ги внесат 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 лекари. 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.



3.3. Обрасци за лекување

Обрасците за лекување (видете Додаток 4) се вклучени во комплетниот едукациски материјал за Тусабри. Дополнителни обрасци може да се нарачаат од носителот на одобрението за ставање на лекот во промет; деталите за контакт се содржани во материјалите.

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://mal-med.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, Schluep M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-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, Iglseder 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 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 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, Klose 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, Haghighi A, Laubenberger 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, Ryschkewitsch 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)

 **MEDIS** Therapeutics



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

EdT-MK-TYS-0622-001