



Podgorica, 07.06.2017.

Pismo zdravstvenim radnicima o najnovijim informacijama u vezi sa minimizacijom rizika od PML-a, nakon primjene lijeka TYSABRI® (natalizumab)

Poštovani,

Glosarij d.o.o. kao nosilac dozvole za stavljanje u promet lijeka TYSABRI® (natalizumab) u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS), želi da Vas podsjeti na ključne mjere minimizacije rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod pacijenata koji su na terapiji lijekom TYSABRI®, kao i da Vas obavijesti o važnim novim mjerama koje mogu pomoći u ranijem prepoznavanju PML-a, sa ciljem daljeg poboljšanja ishoda kod onih pacijenata koji razviju PML.

Sažetak:

- Nedavne analize upućuju na to da:
 - Rano otkrivanje PML-a je povezano s boljim ishodima
 - PML koji je pri postavljanju dijagnoze klinički asimptomatski, na MR snimanju može predstavljati unilobularnu bolest češće nego simptomatski PML, s višom stopom preživljavanja i boljim kliničkim ishodom
- Kod pacijenata s većim rizikom od PML-a treba razmotriti češća MR snimanja (npr. svakih 3-6 mjeseci) pomoću skraćenog MR protokola (FLAIR, T2-mjerene i DW slike)
- Kod pacijenata koji prethodno nijesu primili imunosupresivnu terapiju i pozitivni su na anti - JCV antitijela, nivo odgovora anti - JCV antitijela (indeks) povezan je sa nivoom rizika od PML-a.
 - Trenutni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak pri vrijednosti indeksa $\leq 0,9$, a znatno se povećava pri vrijednostima iznad 1,5, kod pacijenata koji se liječe lijekom TYSABRI® duže od 2 godine.
- Pacijenti s većim rizikom od PML uključuju one koji su:
 - Pozitivni na anti-JV antitijela, primali su terapiju lijekom TYSABRI® duže od 2 godine i prethodno su primili imunosupresivnu terapiju ili
 - Imaju visok odgovor anti-JCV antitijela (indeks), primali su terapiju lijekom TYSABRI® duže od 2 godine i nemaju prethodno iskustvo primjene imunosupresivne terapije
- Kod pacijenata s niskim indeksom vrijednosti anti-JCV antitijela i bez prethodne primjene imunosupresiva, nakon što prođu 2 godine od početka liječenja lijekom TYSABRI®, treba ponavljati test na antitijela svakih 6 mjeseci.

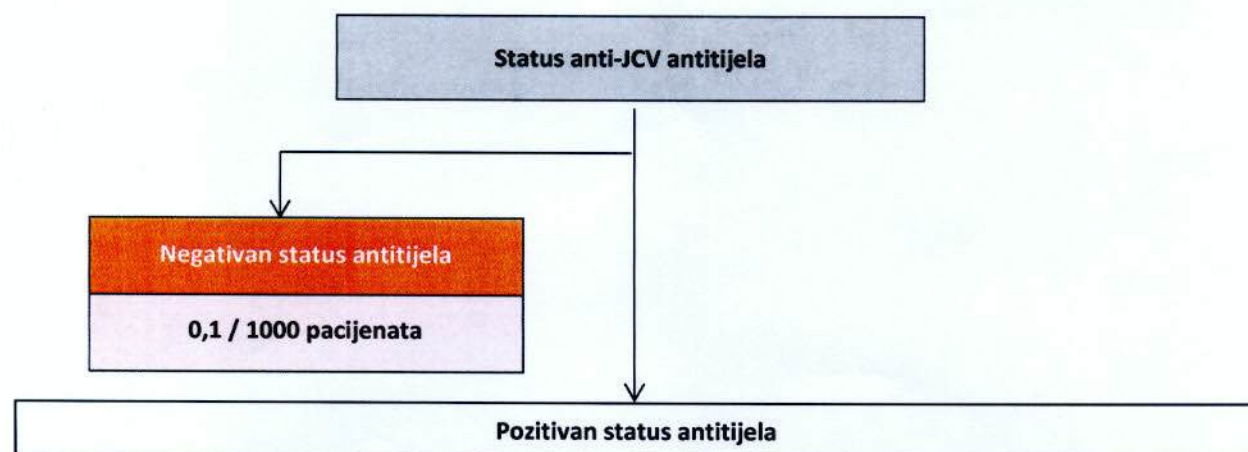
Dalje detaljne preporuke biće obuhvaćene edukativnim materijalom, koji je u pripremi i biće distribuiran odvojeno. Za sažetak preporuka pogledajte Dodatak 1.

Dodatne informacije o bezbjednosnom pitanju

Od ranije je poznato da je rizik od PML-a kod pacijenata koji primaju TYSABRI® veći kod pacijenata koji su pozitivni na serumsku anti-JCV antitijela, kod pacijenata koji su prethodno bili izloženi imunosupresivnoj terapiji, i sa produženjem izloženosti lijeku TYSABRI® (naročito nakon 2 godine).

Najnovije procjene rizika za PML kod pacijenata liječenih lijekom TYSABRI® su dostupne iz nekoliko velikih kliničkih ispitivanja (vidjeti dolje). Za pacijente bez prethodne primjene imunosupresiva, tabela sada uključuje informacije o vezi između odgovora anti-JCV antitijela (indeks) i rizika od razvoja PML-a.

Slika 1 Najnovije procjene rizika od PML-a kod pacijenata liječenih lijekom TYSABRI®



| Izlaganje natalizumabu | Procijenjen rizik od PML-a na 1000 pacijenata | | | | |
|------------------------|---|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | Pacijenti bez prethodne primjene IS-a | | | | Pacijenti s prethodnom primjenom IS-a |
| | Bez vrijednosti indeksa | Indeks antitijela ≤ 0,9 | Indeks antitijela > 0,9 ≤ 1,5 | Indeks antitijela > 1,5 | |
| 1 - 12 mjeseci | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,3 |
| 13 - 24 mjeseci | 0,6 | 0,1 | 0,3 | 0,9 | 0,4 |
| 25 - 36 mjeseci | 2 | 0,2 | 0,8 | 3 | 4 |
| 37 - 48 mjeseci | 4 | 0,4 | 2 | 7 | 8 |
| 49 - 60 mjeseci | 5 | 0,5 | 2 | 8 | 8 |
| 61 - 72 mjeseci | 6 | 0,6 | 3 | 10 | 6 |

Procjene rizika od PML-a kod pacijenata pozitivnih na anti-JCV antitijela dobijene su primjenom metode *Life* tabele na temelju udružene kohorte od 21 696 pacijenata, koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Dalja stratifikacija rizika od PML-a prema intervalu indeksa anti-JCV antitijela za pacijente bez prethodne primjene imunosupresiva, izvedena je iz kombinacije ukupnog godišnjeg rizika s distribucijom indeksa antitijela. Rizik od PML-a kod

pacijenata negativnih na anti-JCV antitijela, procijenjen je na temelju postmarketinških podataka od približno 125 000 pacijenata. izloženih ovom lijeku.

Informacije za ljekare i smjernice za liječenje sadrže iscrpne informacije o dijagnozi, stratifikaciji rizika i liječenju PML-a i biće ažurirane s procjenom rizika od PML-a, u različitim podgrupama pacijenata. Obrasci početka i nastavka liječenja i Kartica s upozorenjem za pacijenta se takođe ažuriraju, a uvodi se i Obrazac trajnog prekida liječenja.

Sažetak karakteristika lijeka (SmPC) i Uputstvo za pacijenta (PIL) će se takođe ažurirati sa najnovijim informacijama.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

▼ **Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka.**

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka, u skladu sa Zakonom o lijekovima (Službeni list CG br. 56/11 i 06/13) prijavite CALIMS pomoću odgovarajućeg obrasca, koji možete preuzeti sa web portala CALIMS (www.calims.me), a poslati na jedan od sljedećih načina:

- **poštom:** Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A, 81000 Podgorica
- **telefaksom:** 020 310 581
- **elektronskom poštom:** nezeljenadejstva@calims.me
- **putem IS zdravstvene zaštite** (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavu neželjenih dejstava).

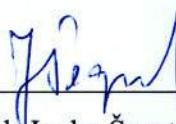
Kada prijavljujete neželjena dejstva, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datumu ispoljavanja neželjenog dejstva i datumu primjene lijeka pod sumnjom.

Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Tysabri®, možete prijaviti i odgovornom licu za farmakovigilancu u kompaniji Glosarij d.o.o.

Kontakt osoba: Mr ph Janka Šegrt

e-mail: janka.segrt@glosarij.me

S poštovanjem,


Mr ph Janka Šegrt



Odgovorna osoba za farmakovigilancu

Dodatak 1

Sažetak najnovijih preporuka za minimizaciju rizika od PML-a za lijek TYSABRI® (natalizumab)

Preporučuju se sljedeće mjere za minimizaciju rizika od PML-a:

- **Prije početka liječenja lijekom TYSABRI®:**
 - Savjetujte pacijente i staratelje o riziku od PML-a, koristeći Obrazac početka liječenja
 - Informišite ih o mogućim ranim kliničkim simptomima, na koje moraju obratiti pažnju i o potrebi da ih hitno prijave ako se dogode
 - Obavite početni test na anti-JCV antitijela radi stratifikacije rizika od PML-a. Prije početka liječenja, nedavni (obično unutar 3 mjeseca) početni MR treba biti dostupan kao referenca.
- **Tokom liječenja lijekom TYSABRI®:**
 - Klinički pratite pacijente u redovnim intervalima, zbog moguće pojave znakova i simptoma nove neurološke disfunkcije (npr. motoričkih, kognitivnih ili psihijatrijskih simptoma)
 - Obavite MR snimanje mozga prema cjelokupnom protokolu najmanje jednom godišnje za vrijeme trajanja liječenja.
 - Razmotrite PML u diferencijalnoj dijagnozi svakog pacijenta kod kojeg su prisutni neurološki simptomi i/ili nove moždane lezije u MR-u. Imajte na umu da su prijavljeni slučajevi asimptomatskog PML-a na temelju MR-a i pozitivnog JCV DNK-a u cerebrospinalnom likvoru
 - Obavite testiranje na anti-JCV antitijela svakih 6 mjeseci kod pacijenata koji su negativni na antitijela. Pacijente s niskom vrijednošću indeksa i bez iskustva prethodne primjene imunosupresiva, nakon što prođu 2 godine od početka liječenja lijekom TYSABRI®, treba takođe ponoviti testirati svakih 6 mjeseci
 - Nakon 2 godine liječenja, ponovo informišite pacijente o riziku od PML-a s lijekom TYSABRI®.

Za pacijente s većim rizikom od PML-a:

Treba razmotriti češće MR snimanje mozga radi otkrivanja PML-a (npr. svakih 3-6 mjeseci) koristeći se skraćenim MR protokolom (koji uključuje FLAIR, T2-mjerene i DW slike): ranije otkrivanje PML-a kod asimptomatskih pacijenata je povezano s poboljšanim ishodima PML-a

- Ako se sumnja na PML, MR protokol treba proširiti kako bi uključio kontrastom pojačano T1-mjereno snimanje i treba uzeti u obzir ispitivanje cerebrospinalnog likvora na prisutnost JCV DNK-a koristeći ultrasenzitivni PCR test
- Povremeno je kod PML-a, naročito kod pacijenata s malim lezijama, u MR-u primijećena zahvaćenost isključivo sive mase.

Ako se u bilo kojem trenutku posumnja na PML:

- Prekinite liječenje lijekom TYSABRI® i istražite na odgovarajući način, sve dok se ne isključi PML

Nakon trajnog prekida liječenja lijekom TYSABRI®:

- Savjetujte pacijente i staratelje da i dalje budu svjesni rizika od PML-a, do 6 mjeseci nakon trajnog prekida, koristeći Obrazac trajnog prekida liječenja
- Postojeći protokol MR nadzora treba nastaviti još 6 mjeseci, jer je PML identifikovan kod pacijenata tokom tog vremenskog perioda, nakon završetka liječenja lijekom TYSABRI®.