

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tysabri 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține natalizumab 20 mg.

Atunci când este diluată (vezi pct. 6.6), soluția perfuzabilă conține aproximativ 2,6 mg per ml natalizumab.

Natalizumab este un anticorp anti- α 4-integrină umanizat recombinant produs într-o linie celulară murinică prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 2,3 mmol (sau 52 mg) sodiu (vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție incoloră, limpede până la ușor opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tysabri este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR), foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți:

- Pacienții cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare, vezi pct. 4.4 și 5.1);
- sau
- Pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadoliniu la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat, în mod continuu, de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, în centre cu acces la IRM în timp util.

Pacienților cărora li se administrează acest medicament trebuie să li se dea cardul de avertizare al pacientului și să fie informați asupra riscurilor pe care le presupune administrarea medicamentului (vezi și prospectul). După 2 ani de tratament, pacienții trebuie să fie informați din nou asupra riscurilor, în special asupra creșterii riscului de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP); pacienții și persoanele care au grijă de aceștia trebuie să fie instruiți cu privire la semnele și simptomele precoce de LMP.

Trebuie să fie disponibile resurse pentru abordarea terapeutică a reacțiilor de hipersensibilizare și acces la IRM.

Este posibil ca unii pacienți să fi fost expuși unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: mitoxantronă, ciclofosfamidă, azatioprină). Aceste medicamente pot determina imunosupresie prelungită, chiar și după întreruperea administrării. De aceea, medicul trebuie să confirme că astfel de pacienți nu sunt imunocompromiși înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Doze

Tysabri 300 mg trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă la intervale de 4 săptămâni.

Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă a beneficiului de pe urma tratamentului de peste 6 luni.

Datele privind siguranța și eficacitatea natalizumab după 2 ani de utilizare au fost obținute prin desfășurarea de studii dublu-orb, controlate. După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potențialului de beneficiu și risc. Pacienții trebuie să fie informați din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra medicamentul și prezența de anticorpi anti-virusul John Cunningham (JCV) (vezi pct. 4.4).

Readministrarea

Nu a fost determinată eficacitatea readministrării (în ceea ce privește siguranța, vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populații.

Insuficiență renală și hepatică

Nu s-au efectuat studii pentru a determina efectele insuficienței renale sau hepatice.

Mecanismul de eliminare și rezultatele obținute din farmacocinetica populațională sugerează faptul că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

Acest medicament este destinat pentru administrare intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

După diluare (vezi pct. 6.6), perfuzia trebuie administrată timp de aproximativ o oră și pacienții trebuie supravegheați în timpul perfuzării și timp de 1 oră după terminarea acesteia, pentru semne și simptome de reacții de hipersensibilizare.

După administrarea intravenoasă a primelor 12 doze de Tysabri, pacienții trebuie să fie ținuți în continuare sub observație în timpul perfuziei. Dacă pacienții nu au prezentat nicio reacție legată de perfuzie, timpul de observație după administrarea dozei poate fi redus sau eliminat în conformitate cu raționamentul clinic.

Pacienții care reîncep tratamentul cu natalizumab după o perioadă fără tratament ≥ 6 luni trebuie să fie ținuți sub observație în timpul perfuziei și timp de 1 oră după terminarea perfuziei, pentru semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate, pentru primele 12 perfuzii intravenoase după reînceperea tratamentului.

Tysabri 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat prin injectare în bolus.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

La pacienții cu risc crescut de infecții produse de germeni condiționat patogeni, inclusiv pacienții imunocompromiși (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromiși prin tratamente anterioare) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Asocierea cu alte TMB.

Malignități active cunoscute, cu excepția pacienților cu carcinom bazocelular cutanat.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Utilizarea acestui medicament a fost asociată cu o creștere a riscului de apariție a LMP, o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, cauzată de virusul JC, care poate fi letală sau poate conduce la invaliditate severă. Din cauza creșterii riscului de apariție a LMP, beneficiile și riscurile pe care le implică tratamentul trebuie reanalizate, în mod individual, de către medicul specialist și pacient; pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate, pe întreaga perioadă, și trebuie să primească, împreună cu aparținătorii acestora, un instructaj asupra semnelor și simptomelor precoce de LMP. Virusul JC cauzează și neuronopatia JCV a celulelor granulare (NCG), care a fost raportată la pacienții tratați cu acest medicament. Simptomele NCG dată de JCV sunt similare cu cele ale LMP (adică sindrom cerebelar).

Următorii factori de risc sunt asociați cu un risc crescut de LMP:

- Prezența anticorpilor anti-JCV.
- Durata tratamentului, mai ales după 2 ani. După 2 ani, toți pacienții trebuie informați din nou în legătură cu riscul de LMP pe care îl implică acest medicament.
- Utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra acest medicament.

Pacienții care sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV prezintă un risc crescut de dezvoltare a LMP, în comparație cu pacienții care nu prezintă anticorpi anti-JCV. Pacienții care prezintă toți trei factorii de risc pentru LMP (adică sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV și li s-a administrat tratament cu acest medicament mai mult de 2 ani și li s-a administrat tratament anterior cu un medicament imunosupresor) prezintă un risc semnificativ mai mare de LMP.

La pacienții tratați cu natalizumab care sunt pozitivi la anticorpii anti-JCV și care nu au utilizat anterior imunosupresoare, nivelul răspunsului de anticorpi anti-JCV (titru) este asociat cu nivelul riscului de LMP.

La pacienții care sunt pozitivi la anticorpii anti-JCV, administrarea la intervale prelungite a Tysabri (interval de administrare mediu de aproximativ 6 săptămâni) pare a fi asociată cu un risc mai scăzut de LMP comparativ cu administrarea aprobată. În cazul administrării la intervale prelungite este necesară prudență, deoarece nu a fost stabilită eficacitatea administrării la intervale prelungite și nu se cunoaște în prezent raportul beneficiu/risc asociat (vezi pct. 5.1, *Administrarea intravenoasă o dată la 6 săptămâni*). Pentru informații suplimentare, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

La pacienții considerați ca având grad înalt de risc, tratamentul cu acest medicament trebuie continuat numai în cazul în care beneficiile depășesc riscurile. Pentru estimarea riscului de LMP la diferite subgrupe de pacienți, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Testarea anticorpilor anti-JCV

Testarea anticorpilor anti-JCV oferă informații ajutătoare pentru stratificarea riscului la tratamentul cu acest medicament. Se recomandă testarea pentru anticorpii anti-JCV serici înainte de începerea tratamentului sau la pacienții cărora li se administrează medicamentul cu o stare a anticorpilor necunoscută. Pacienții care nu prezintă anticorpi anti-JCV pot, în continuare, să prezinte risc de LMP din motive cum sunt o nouă infecție cu JCV, o stare fluctuantă a anticorpilor sau un rezultat fals negativ al testului. Se recomandă retestarea pacienților care nu prezintă anticorpi anti-JCV o dată la 6 luni. Se recomandă repetarea testării la pacienții cu titru scăzut, care nu au utilizat anterior imunosupresoare, la fiecare 6 luni după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului.

Analiza anticorpilor anti-JCV (ELISA) nu trebuie utilizată pentru diagnosticul LMP. Utilizarea plasmaferezei /schimbului plasmatic (PLEX) sau administrarea intravenoasă de imunoglobulină (IVIg) pot afecta interpretarea corectă a testării anticorpilor anti-JCV din ser. Testarea anticorpilor anti-JCV nu trebuie efectuată la pacienți timp de 2 săptămâni după efectuarea PLEX, datorită îndepărtării anticorpilor din ser, sau timp de 6 luni după administrarea IVIg (adică, 6 luni = 5x timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru imunoglobuline).

Pentru informații suplimentare privind testarea anticorpilor anti-JCV, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Selectia IRM pentru LMP

Înainte de începerea tratamentului cu acest medicament, trebuie să fie disponibilă, cu rol de referință, o examinare recentă (de regulă, în decurs de 3 luni) de IRM și să fie repetată cel puțin anual. În cazul pacienților cu risc înalt de LMP trebuie să se ia în considerare efectuarea unor examinări IRM mai frecvente (de exemplu o dată la 3 luni sau la 6 luni), folosind un protocol simplificat. Aceasta include:

- Pacienții care prezintă toți cei trei factori de risc la LMP (adică sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV și li s-a administrat tratament cu acest medicament mai mult de 2 ani și li s-a administrat tratament anterior cu un medicament imunosupresor

sau

- Pacienții cu un titru înalt al anticorpilor anti-JCV cărora li s-a administrat tratament cu acest medicament mai mult de 2 ani și nu au primit tratament anterior cu un medicament imunosupresor

Dovezile curente sugerează faptul că riscul de LMP este scăzut la un titru egal sau mai mic de 0,9 și crește substanțial în cazul valorilor peste 1,5 pentru pacienții care au urmat tratament cu acest medicament timp de mai mult de 2 ani (pentru informații suplimentare, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică).

Nu s-au efectuat studii pentru a evalua eficacitatea și siguranța natalizumabului în cazul pacienților care efectuează conversia de la TMB cu efect imunosupresor. Nu se cunoaște dacă pacienții care efectuează conversia de la aceste terapii la acest tratament prezintă un risc crescut de LMP; prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați mai frecvent (adică în mod similar pacienților care efectuează conversia de la imunosupresoare la natalizumab).

LMP trebuie luată în considerare ca diagnostic diferențial la orice pacient cu SM aflat sub tratament cu Tysabri care prezintă simptome neurologice și/sau leziuni cerebrale nou apărute conform IRM. Au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică pe baza IRM și a rezultatelor pozitive pentru ADN al JCV în lichidul cefalorahidian.

Pentru informații suplimentare privind gestionarea riscului de LMP la pacienții tratați cu natalizumab, medicii trebuie să consulte Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Dacă se suspectează LMP sau NCG dată de JCV, administrarea ulterioară trebuie întreruptă până când este exclusă LMP.

Medicul clinician trebuie să evalueze pacientul pentru a determina dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și, în caz afirmativ, dacă aceste simptome sunt tipice pentru SM sau sugerează posibilitatea LMP sau NCG dată de JCV. Dacă există îndoieli, trebuie avute în vedere evaluarea suplimentară, incluzând scanarea IRM, de preferat cu substanță de contrast (comparată cu IRM inițială dinaintea tratamentului), analiza LCR (lichid cefalorahidian) pentru ADN-ul viral al JC și repetarea evaluărilor neurologice, după cum se descrie în Informațiile pentru medic și în Ghidurile de abordare terapeutică (vezi Ghidul educațional). Odată ce medicul clinician a exclus LMP și NCG dată de JCV (dacă este necesar prin repetarea investigațiilor clinice, de imagistică și/sau de laborator, dacă suspiciunea clinică persistă), administrarea poate fi reluată.

Medicul trebuie să acorde atenție în special simptomelor care sugerează LMP sau NCG dată de JCV, pe care se poate ca pacientul să nu le observe (de exemplu: simptome cognitive, psihice sau sindrom cerebelar). De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să-și informeze partenerul sau îngrijitorii despre tratamentul lor, având în vedere că aceștia pot observa simptome de care pacientul nu este conștient.

LMP a fost raportată după întreruperea administrării acestui medicament la pacienții care nu prezentau semne care să sugereze LMP în momentul întreruperii. Pacienții și medicii trebuie urmăriți același protocol de monitorizare și să fie atenți în continuare la orice semne sau simptome noi care ar putea sugera existența LMP timp de aproximativ 6 luni de la întreruperea administrării TYSABRI.

Dacă pacientul prezintă LMP, administrarea natalizumabului trebuie oprită definitiv.

După reconstituirea sistemului imunitar la pacienții imunocompromiși cu LMP, s-au observat rezultate de îmbunătățire.

Pe baza unei analize retrospective a pacienților tratați cu natalizumab de la aprobarea sa, nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea la 2 ani după diagnosticul de LMP între pacienții care au utilizat și cei care nu au utilizat PLEX. Pentru alte considerente privind abordarea terapeutică a LMP, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

LMP și SIRI (sindrom inflamator de reconstituire imună)

SIRI apare aproape la toți pacienții cu LMP tratați cu acest medicament după retragerea medicamentului din tratament sau eliminarea sa. Se consideră că SIRI apare în urma restaurării funcției imune la pacienții cu LMP, ceea ce poate conduce la complicații neurologice grave și poate fi letal. Trebuie efectuată monitorizarea evoluției SIRI și tratarea corespunzătoare a inflamației asociate, în decursul recuperării, în urma LMP (vezi Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică pentru informații suplimentare).

Infecții, inclusiv alte infecții produse de germeni condiționat patogeni

În cazul utilizării acestui medicament, s-au raportat alte infecții produse de germeni condiționat patogeni, în special la pacienții cu Boala Crohn, care erau imunocompromiși sau la care exista o comorbiditate semnificativă; cu toate acestea, în prezent, nu poate fi exclus riscul crescut de alte infecții produse de germeni condiționat patogeni în cazul utilizării medicamentului la pacienții care nu prezintă aceste co-morbidități. De asemenea, au fost depistate infecții produse de germeni condiționat patogeni la pacienții cu SM cărora li s-a administrat acest medicament în monoterapie (vezi pct. 4.8).

Acest tratament crește riscul dezvoltării encefalitei și meningitei cauzate de virusii Herpes simplex și varicelo-zosterian. S-au raportat cazuri grave, potențial letale și uneori letale în perioada după punerea pe piață la pacienții cu scleroză multiplă care primesc tratamentul (vezi pct. 4.8). Dacă apare encefalita sau meningita herpetică, medicamentul trebuie să fie întrerupt și să fie administrat tratamentul adecvat pentru encefalită sau meningită herpetică.

Necroza retiniană acută (NRA) este o infecție virală fulminantă, cu frecvență rară, a retinei, cauzată de familia virusurilor herpetice (de exemplu virusul varicelo-zosterian). NRA a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat acest medicament și poate duce la orbire. Pacienților care prezintă simptome oculare cum sunt reducerea acuității vizuale, înroșire și durere oculară trebuie să li se facă trimitere pentru efectuarea unui screening retinian de depistare a NRA. În urma diagnosticării clinice a NRA, trebuie să se ia în considerare întreruperea administrării acestui medicament la acești pacienți.

Medicii care îl prescriu trebuie să fie conștienți de posibilitatea apariției altor infecții produse de germeni condiționat patogeni în timpul tratamentului și trebuie să le includă în diagnosticul diferențial al infecțiilor care apar la pacienții tratați cu natalizumab. Dacă se suspectează o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, administrarea trebuie întreruptă temporar, până când astfel de infecții pot fi excluse prin evaluări suplimentare.

Dacă la pacienții cărora li se administrează acest medicament apare o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, administrarea medicamentului trebuie oprită definitiv.

Îndrumări educaționale

Toți medicii care intenționează să prescrie medicamentul trebuie să se asigure că sunt familiarizați cu Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Medicii trebuie să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu natalizumab împreună cu pacienții și să le furnizeze cardul de avertizare al pacientului. Pacienții trebuie instruiți ca în cazul în care apare vreo infecție, să își informeze medicul că sunt în tratament cu acest medicament.

Medicii trebuie să-și sfătuiască pacienții privind importanța utilizării neîntrerupte, în special în primele luni de tratament (vezi hipersensibilitatea).

Hipersensibilitate

Utilizarea acestui medicament a fost asociată cu reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții sistemice grave (vezi pct. 4.8). De regulă, aceste reacții apar în timpul perfuzării sau până la o oră după terminarea acesteia. Cel mai mare risc de hipersensibilitate a fost prezent la perfuzările inițiale și la

pacienții reexpuși la tratament după o scurtă expunere inițială (una sau două perfuzii) și o perioadă extinsă (cel puțin trei luni) fără tratament. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate trebuie avut în vedere la fiecare perfuzie administrată.

Pacienții trebuie supravegheați în timpul perfuzării și timp de o oră după terminarea acesteia (vezi pct. 4.8). Trebuie să fie disponibile resurse pentru managementul reacțiilor de hipersensibilitate.

Administrarea acestui produs trebuie să fie întreruptă și tratamentul adecvat trebuie să fie început la primele simptome sau semne de hipersensibilitate.

La pacienții care au prezentat o reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu natalizumab trebuie oprit definitiv.

Tratament simultan cu imunosupresoare

Siguranța și eficacitatea acestui medicament în asociere cu alte imunosupresoare și tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate crește riscul de infecții, inclusiv infecții produse de microbi condiționat patogeni și este contraindicată (vezi pct. 4.3).

În studiile clinice de fază 3 pentru SM efectuate cu natalizumab administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, tratamentul concomitent al recidivelor cu o cură scurtă de corticosteroizi nu a fost asociat cu un risc crescut de infecție. Cure scurte de corticosteroizi pot fi utilizate în asociere cu acest medicament.

Tratament anterior cu imunosupresoare sau terapii imunomodulatoare

Pacienții cu un istoric de tratament cu medicamente imunosupresoare prezintă un risc crescut de LMP. Nu s-a efectuat studii pentru a evalua eficacitatea și siguranța medicamentului în cazul pacienților care efectuează conversia de la TMB cu efect imunosupresor. Nu se cunoaște dacă pacienții care efectuează conversia de la aceste terapii la acest medicament prezintă un risc crescut de LMP; prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați mai frecvent (adică în mod similar pacienților care efectuează conversia de la imunosupresoare la acest medicament; vezi Selecția IRM pentru LMP).

Este necesară prudență la pacienții cărora li s-au administrat imunosupresoare anterior, pentru a lăsa suficient timp în scopul apariției recuperării funcției imune. Medicii trebuie să evalueze individual fiecare caz, pentru a determina dacă există dovezi ale unui status imunocompromis înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Atunci când pacienții efectuează conversia de la o altă TMB la acest medicament, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și modul de acțiune al celeilalte terapii trebuie avute în vedere pentru a evita un efect imun aditiv, minimizând totodată riscul de reactivare a bolii. Se recomandă o hemoleucogramă completă (inclusiv numărul de limfocite) înainte de începerea tratamentului, pentru a avea siguranța că efectele imune ale terapiei anterioare (adică citopenia) s-au rezolvat.

Pacienții pot să efectueze direct conversia de la beta interferon sau glatiramer acetat la natalizumab, cu condiția să nu existe semne de anomalii relevante legate de tratament, de exemplu, neutropenie și limfopenie.

Atunci când se efectuează conversia de la dimetil fumarat, perioada de eliminare trebuie să fie suficientă pentru ca numărul de limfocite să revină la normal înainte de începerea tratamentului.

După întreruperea administrării de fingolimod, numărul limfocitelor revine treptat în intervalul normal în termen de 1 până la 2 luni după încetarea terapiei. Perioada de eliminare trebuie să fie suficientă pentru ca numărul de limfocite să revină la normal înainte de începerea tratamentului.

Teriflunomida se elimină lent din plasmă. Fără o procedură de eliminare accelerată, clearance-ul plasmatic al teriflunomidei poate dura de la câteva luni până la 2 ani. Se recomandă o procedură de eliminare accelerată, așa cum este definită în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru teriflunomidă sau, ca alternativă, perioada de eliminare nu trebuie să fie mai scurtă de 3,5 luni. Se recomandă prudență în ceea ce privește potențialele efecte imune concomitente atunci când pacienții efectuează conversia de la teriflunomidă la acest medicament.

Alemtuzumab are efecte imunosupresoare prelungite profunde. Întrucât nu se cunoaște durata efectivă a acestor efecte, nu se recomandă începerea tratamentului cu acest medicament după alemtuzumab, cu excepția cazurilor în care beneficiile depășesc în mod clar riscurile pentru fiecare pacient în parte.

Imunogenitatea

Exacerbările bolii sau evenimentele legate de perfuzare pot indica sintetizarea anticorpilor împotriva natalizumab. În aceste cazuri, trebuie evaluată prezența anticorpilor și dacă aceștia rămân pozitivi la un test de confirmare după cel puțin 6 săptămâni, tratamentul trebuie întrerupt, având în vedere că persistența anticorpilor este asociată cu o reducere substanțială a eficacității acestui medicament și un risc crescut de reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8).

Deoarece pacienții care au avut o expunere inițială scurtă la acest medicament și apoi au trecut printr-o perioadă lungă fără tratament sunt expuși unui risc crescut de a sintetiza anticorpi împotriva natalizumab și/sau de hipersensibilitate după reluarea administrării, trebuie evaluată prezența anticorpilor și dacă aceștia rămân pozitivi la un test de confirmare după cel puțin 6 săptămâni, pacientul nu trebuie să mai primească tratament cu natalizumab (vezi pct. 5.1).

Evenimente hepatice

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate reacții adverse grave, spontane, de afectare hepatică (vezi pct. 4.8). Aceste afectări hepatice pot să apară oricând în timpul tratamentului, chiar după prima doză. În unele cazuri, reacția a reapărut când s-a reluat tratamentul. Unii pacienți cu valori anormale ale testelor hepatice în antecedente, au prezentat o accentuare a valorilor anormale ale testelor hepatice în cursul tratamentului. Acești pacienți trebuie monitorizați adecvat pentru a se evidenția afectarea funcției hepatice și trebuie instruiți să își contacteze medicul în cazul apariției de semne și simptome sugestive de afectare hepatică, cum sunt icterul și vărsăturile. Administrarea acestui medicament trebuie întreruptă în caz de afectare hepatică semnificativă.

Trombocitopenie

Trombocitopenia, inclusiv purpura trombocitopenică imună (PTI), a fost raportată în cazul utilizării de natalizumab. Întârzierea diagnosticului și tratamentului trombocitopeniei poate duce la sechele grave și cu risc vital. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat medicului lor dacă manifestă orice semne de sângerare neobișnuită sau prelungită, peteșii sau apariție spontană de echimoze. Dacă se identifică trombocitopenie, trebuie luată în considerare încetarea administrării de natalizumab.

Oprirea tratamentului

Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conștient că natalizumab rămâne în sânge și are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab. Expunerea concomitentă în această perioadă, pentru medicamente cum sunt interferonul sau glatiramer acetatul, nu a fost asociată în studiile clinice cu riscuri privind siguranța. Nu există date disponibile la pacienții cu SM în ceea ce privește expunerea concomitentă cu medicație imunosupresoare. Utilizarea acestor medicamente curând după întreruperea administrării natalizumab poate determina un efect imunosupresor suplimentar. Acest lucru trebuie luat în considerare cu atenție, de la caz la caz, și poate fi adecvată o perioadă de eliminare a natalizumab. În cadrul studiilor clinice, curele scurte de steroizi utilizați pentru tratarea recidivelor nu au fost asociate cu infecții mai puternice.

Conținut de sodiu

Înainte de diluare, acest medicament conține 52 mg sodiu per flacon de medicament, o cantitate echivalentă cu 2,6% din doza zilnică maximă recomandată de OMS, de 2 g pentru un adult. de sodiu

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Natalizumab este contraindicat în combinație cu alte TMB (vezi pct. 4.3.).

Imunizări

Într-un studiu randomizat, deschis, efectuat la 60 de pacienți cu SM recidivantă nu au existat diferențe semnificative în răspunsul imun umoral la rapelul cu antigen (anatoxină tetanică) și s-a observat numai un răspuns imun umoral puțin mai lent și mai redus la un neoantigen (hemocianină de Limulus) la pacienții care au fost tratați cu acest medicament timp de 6 luni, comparativ cu un grup de control netratat. Nu au fost studiate vaccinuri cu virusuri vii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei și posibila revenire a activității bolii după oprirea medicamentului.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Datele provenite din studii clinice, un registru de sarcină prospectiv, cazurile apărute ulterior punerii pe piață și literatura de specialitate disponibilă nu sugerează existența unui efect al expunerii la natalizumab asupra rezultatului sarcinii.

În formă completă, registrul de sarcină prospectiv pentru Tysabri a inclus 355 de sarcini cu rezultat cunoscut. Au existat 316 nou-născuți vii, dintre care la 29 s-a raportat existența malformațiilor congenitale. Din acestea 29, 16 au fost clasificate ca malformații majore. Frecvența de apariție a malformațiilor corespunde valorilor similare raportate în alte registre de sarcină care au inclus paciente cu SM. Nu există dovezi privind existența unui model specific al malformațiilor congenitale cu acest medicament.

Nu există studii adecvate și bine controlate pentru tratamentul cu natalizumab la femeile gravide.

La sugarii ale căror mame au fost expuse la natalizumab în timpul sarcinii, după punerea pe piață, au fost raportate trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea numărului de trombocite și a hemoglobinei la nou-născuții ale căror mame au fost expuse la natalizumab în timpul sarcinii.

Acest medicament trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar în mod clar. Dacă o femeie rămâne gravidă în timp ce i se administrează natalizumab, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu natalizumab.

Alăptarea

Natalizumab se excretă în laptele uman. Nu se cunoaște efectul natalizumab asupra nou-născuților/sugarilor. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu natalizumab.

Fertilitatea

S-a observat scăderea fertilității femelelor de cobai într-un studiu cu doze mai mari decât doza umană; natalizumab nu a afectat fertilitatea masculilor. Se consideră improbabil ca natalizumab să afecteze performanța fertilității la oameni ca urmare a dozei maxime recomandate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tysabri are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Poate apărea amețeală în urma administrării acestui medicament (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

În studiile controlate cu placebo, la 1617 pacienți cu SM tratați cu natalizumab timp de până la 2 ani (placebo: 1135), au apărut evenimente adverse care au determinat întreruperea tratamentului la 5,8% dintre pacienții tratați cu natalizumab (placebo: 4,8%). După perioada de 2 ani a acestor studii, 43,5% dintre pacienții tratați cu natalizumab au raportat reacții adverse la medicament (placebo: 39,6%).

În studiile clinice la 6786 pacienți cărora li s-a administrat natalizumab (administrat prin perfuzie intravenoasă și injecție subcutanată), cele mai frecvente reacții adverse au fost : dureri de cap (32%), rinofaringită (27%), oboseală (23%), infecție a tractului urinar (16%), greață (15%), artralgie (14%) și amețeală (11%) asociate cu administrarea natalizumabului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse survenite în timpul studiilor clinice, studiilor de siguranță post-autorizare și raportările spontane sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos. În clasele de organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate sub următoarele titluri: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1\ 000$); Foarte rare ($< 1/10\ 000$), Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea MEDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse				
	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Infecții și infestări</i>	Rinofaringită Infecții ale tractului urinar	Infecție cu virusul herpetic	Leucoencefalopatie multifocală progresivă	Herpes oftalmic	Meningoencefalită herpetică Neuropatie a celulelor granulare cauzată de virusul JC Retinopatie herpetică necrozantă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		Hipersensibilitate	Reacție anafilactică Sindromul inflamator de reconstituire imună		

Clasificarea MEDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse				
	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Anemie	Trombocitopenie Purpură trombocitopenică imună (PTI) Eozinofilie	Anemie hemolitică Eritrocite nucleate	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Hiperbilirubinemie	Leziuni hepatice
<i>Investigații</i>		Niveluri crescute ale enzimelor hepatice Anticorpi specifici anti-medicament prezente			
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Reacție asociată perfuziei	Vărsături			
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Dispnee			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Greață	Vărsături			
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Oboseală	Pirexie Frisoane Reacție la locul de perfuzare Reacție la locul de injectare	Edem facial		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie		Angioedem	
<i>Tulburări vasculare</i>		Hiperemie la nivelul feței și gâtului			
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeală Cefalee				
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Artralgie				

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Reacții asociate perfuzării (RAP)

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 2 ani, la pacienții cu SM, un eveniment legat de perfuzare a fost definit ca un eveniment advers care apare în timpul perfuzării sau timp de 1 oră după terminarea perfuzării. Acestea au apărut la 23,1% dintre pacienții cu SM tratați cu natalizumab (placebo: 18,7%). Evenimentele raportate mai frecvent în cazul natalizumab decât în cazul placebo au inclus amețeală, greață, urticarie și frisoane.

Reacții de hipersensibilitate

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 2 ani, la pacienții cu SM, au apărut reacții de hipersensibilitate în cazul a până la 4% dintre pacienți. Au apărut reacții anafilactice/anafilactoide în cazul a mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat acest medicament. De regulă, reacțiile de hipersensibilitate au apărut în timpul perfuzării sau timp de până la 1 oră după terminarea acesteia (vezi pct. 4.4). În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, au existat raportări de reacții de hipersensibilitate, care au apărut cu unul sau mai multe dintre următoarele simptome asociate: hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, durere la nivelul toracelui, disconfort la nivelul toracelui, dispnee, angioedem, în plus față de simptomele mai obișnuite, cum sunt erupția cutanată trecătoare și urticaria.

Imunogenitatea

La 10% dintre pacienți au fost depistați anticorpi împotriva natalizumab, în cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 2 ani pentru pacienți cu SM. Aproximativ 6% dintre pacienți au sintetizat anticorpi persistenți anti-natalizumab (un test pozitiv reproductibil la retestarea efectuată la cel puțin 6 săptămâni mai târziu). S-au depistat anticorpi cu o singură ocazie la alte 4% dintre pacienți. Anticorpii persistenți au fost asociați cu o reducere substanțială a eficacității natalizumabului și cu o incidență crescută a reacțiilor de hipersensibilitate. Alte reacții legate de perfuzare, asociate cu anticorpii persistenți, au inclus frisoane, greață, vărsături și hiperemie (vezi pct. 4.4).

Dacă după aproximativ 6 luni de tratament este suspectată persistența anticorpilor, fie datorită eficacității reduse, fie datorită apariției evenimentelor legate de perfuzare, aceștia pot fi depistați și confirmați printr-un test ulterior la 6 săptămâni după primul test pozitiv. Având în vedere că eficacitatea poate fi redusă sau incidența reacțiilor de hipersensibilitate legate de perfuzare poate crește la pacienții cu anticorpi persistenți, tratamentul trebuie întrerupt în cazul acestora.

Infecții, inclusiv LMP și infecții produse de germeni condiționat patogeni

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 2 ani la pacienți cu SM, rata infecțiilor a fost de aproximativ 1,5 per pacient-an, atât în cazul pacienților tratați cu natalizumab, cât și al celor cărora li s-a administrat placebo. În general, natura infecțiilor a fost similară la pacienții tratați cu natalizumab și la cei cărora li s-a administrat placebo. S-a raportat un caz de diaree cauzată de *cryptosporidium* în cadrul studiilor clinice pentru SM. În cadrul altor studii clinice, s-au raportat cazuri de alte infecții produse de germeni condiționat patogeni, din care câteva au fost fatale. Majoritatea pacienților nu a întrerupt tratamentul cu natalizumab în timpul infecțiilor, iar vindecarea a avut loc după administrarea de tratament adecvat.

În studiile clinice, infecțiile cu virusul herpetic (virusul varicelo-zosterian, virusul Herpes simplex) au apărut puțin mai frecvent la pacienții tratați cu natalizumab decât la cei cărora li s-a administrat placebo. În experiența dobândită imediat după punerea pe piață a medicamentului, cazuri grave, potențial letale și uneori letale de encefalită și meningită cauzate de virusul Herpes simplex sau varicelo-zosterian au fost raportate la pacienții cu scleroză multiplă care au primit natalizumab. Durata tratamentului cu natalizumab înainte de debut a variat de la câteva luni la câțiva ani (vezi pct. 4.4).

În experiența după punerea pe piață, au fost observate cazuri rare de NRA la pacienții cărora li s-a administrat acest medicament. Unele cazuri au apărut la pacienți cu infecții herpetice la nivelul sistemului nervos central (SNC) (de exemplu meningită și encefalită herpetică). Cazurile grave de NRA, care au afectat unul sau ambii ochi, au cauzat orbire la unii pacienți. Tratamentul raportat în aceste cazuri a inclus tratament antiviral și, în unele cazuri, intervenție chirurgicală (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri de LMP din studii clinice, studii observaționale efectuate după punerea pe piață și supraveghere pasivă realizată după punerea pe piață. De regulă, LMP determină invaliditate severă sau deces (vezi pct. 4.4). Au fost raportate cazuri de NCG dată de JCV și după punerea pe piață a Tysabri. Simptomele NCG dată de JCV sunt similare cu cele ale LMP.

Evenimente hepatice

În perioada după punerea pe piață, au fost raportate cazuri spontane de afectare hepatică gravă, valori serice crescute ale enzimelor hepatice și hiperbilirubinemie (vezi pct. 4.4).

Anemie și anemie hemolitică

În studiile observaționale efectuate după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare, grave, de anemie și anemie hemolitică la pacienți tratați cu acest medicament.

Malignități

Nu s-a observat nicio diferență între ratele de incidență sau în natura malignităților la pacienții tratați cu natalizumab și cei tratați cu placebo de-a lungul a 2 ani de tratament. Cu toate acestea, este necesară observarea de-a lungul unor perioade mai lungi de tratament înainte de a putea fi exclus orice efect al natalizumab asupra malignităților (vezi pct. 4.3).

Efecte asupra analizelor de laborator

În cadrul unor studii clinice controlate, cu durata de 2 ani, efectuate la pacienți cu SM, tratamentul cu natalizumab a fost asociat cu creșteri ale limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor, bazofilelor și eritrocitelor nucleate din circulație. Nu s-au observat creșteri ale neutrofilelor. Creșterea față de valorile inițiale a numărului limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor și bazofilelor a variat între 35% și 140% pentru tipurile individuale de celule, dar numărul mediu al celulelor a rămas între limitele normale în cazul administrării intravenoase. În timpul tratamentului cu forma intravenoasă a acestui medicament, s-a observat o mică scădere a hemoglobinei (reducere medie de 0,6 g/dl), a hematocritului (reducere medie de 2%) și a numărului de eritrocite (reducere medie $0,1 \times 10^6/l$). Toate modificările variabilelor hematologice au revenit la valorile de dinainte de tratament, de regulă, în 16 săptămâni de la ultima doză de medicament și aceste modificări nu au fost asociate cu simptome clinice. În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, au existat de asemenea rapoarte de eozinofilie (numărul de eozinofile $> 1500/mm^3$) fără simptome clinice. În situațiile în care tratamentul a fost întrerupt, valorile ridicate ale eozinofilelor au revenit la normal.

Trombocitopenie

În experiența după punerea pe piață, au fost raportate trombocitopenie și purpură trombocitopenică imună (PTI) cu categoria de frecvență „mai puțin frecvente”.

Copii și adolescenți

Evenimentele adverse grave au fost evaluate la 621 pacienți copii și adolescenți cu SM incluși în cadrul unei meta-analize (vezi și pct. 5.1). Sub rezerva limitărilor acestor date, nu s-au identificat semnale noi referitoare la siguranță la această grupă de pacienți. A fost raportat 1 caz de meningită herpetică în cadrul meta-analizei. Nu au fost identificate cazuri de LMP în cadrul meta-analizei; cu toate acestea, LMP a fost raportată la pacienții copii și adolescenți tratați cu natalizumab după punerea pe piață.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat mai jos.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Siguranța dozelor mai mari de 300 mg nu a fost evaluată adecvat. Doza maximă de natalizumab care poate fi administrată în siguranță nu a fost stabilită.

Nu există un antidot în caz de supradozaj cu natalizumab. Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentului și tratament de susținere a funcțiilor vitale după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente imunosupresive, medicamente imunosupresive selective, codul ATC: L04AA23.

Efecte farmacodinamice

Natalizumab este un inhibitor selectiv al moleculelor de adeziune și se leagă de subunitatea $\alpha 4$ a integrinelor umane, care este puternic exprimată pe suprafața tuturor leucocitelor, cu excepția neutrofilelor. În mod specific, natalizumab se leagă de $\alpha 4\beta 1$ integrină, blocând interacțiunea acesteia cu receptorul său înrudit, molecula 1 de adeziune exprimată pe celulele vasculare (VCAM-1) și ligandază osteopontinul, și un domeniu de conexiune alternativ al fibronectinei, segmentul de legare - 1 (SL-1). Natalizumab blochează interacțiunea $\alpha 4\beta 7$ integrinei cu molecula 1 de adeziune exprimată pe celulele de aderență de la nivelul mucoasei (MadCAM-1). Inhibarea acestor interacțiuni moleculare previne migrarea transendotelială a leucocitelor mononucleare în țesutul parenchimal inflammat. Un mecanism suplimentar de acțiune al natalizumab poate fi cel de a suprima reacțiile inflamatoare în curs din țesuturile afectate prin inhibarea interacțiunii dintre leucocitele pe care se află exprimată subunitatea $\alpha 4$ cu liganzii lor, în matricea extracelulară și pe celulele parenchimale. În acest fel, natalizumab poate acționa astfel încât să suprimă activitatea inflamatorie prezentă la locul afecțiunii și să inhibe recrutarea suplimentară a celulelor imunitare în țesutul inflammat.

În SM, se crede că leziunile apar atunci când limfocitele T activate traversează bariera hematoencefalică (BHE). Migrarea leucocitelor dincolo de BHE implică interacțiunea dintre moleculele de adeziune exprimate pe celulele inflamatorii și celulele endoteliale ale peretelui vascular. Interacțiunea dintre $\alpha 4\beta 1$ și țintele sale este o componentă importantă a inflamației patologice în creier și inhibarea acestor interacțiuni determină reducerea inflamației. În condiții normale, VCAM-1 nu este exprimată în parenchimul cerebral. Totuși, în prezența citokinelor pro-inflamatorii, exprimarea VCAM-1 este stimulată pe celulele endoteliale și, posibil, pe celulele gliale de lângă locurile inflamației. În configurația inflamației sistemului nervos central (SNC) în SM, interacțiunea $\alpha 4\beta 1$ cu VCAM-1, SL-1 și osteopontin, mediază adeziunea fermă și transmigrarea leucocitelor în parenchimul cerebral și poate perpetua cascada inflamatoare în țesutul SNC. Blocarea interacțiunilor moleculare ale $\alpha 4\beta 1$ cu țintele sale reduce activitatea inflamatorie prezentă în creier în SM și inhibă recrutarea

suplimentară a celulelor imunitare în țesutul inflamăat, reducând astfel formarea sau lărgirea leziunilor SM.

Eficacitate clinică

Studiul clinic AFFIRM

Eficacitatea ca unic tratament a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 2 ani (studiu AFFIRM) la pacienți cu SMRR care au prezentat cel puțin 1 recidivă clinică în anul anterior înrolării și au avut un scor al Scalei stării de invaliditate extinsă Kurtzke (SSIE) situat între 0 și 5. Valoarea mediană a vârstei a fost de 37 de ani, cu o durată mediană a bolii de 5 ani. Pacienții au fost randomizați pe baza unui raport de 2:1 pentru a li se administra Tysabri 300 mg (n = 627) sau placebo (n = 315) la intervale de 4 săptămâni, până la 30 de perfuzări. S-au efectuat evaluări neurologice la intervale de 12 săptămâni și la momentele suspectării de recidive. S-au efectuat anual evaluări IRM pentru leziuni evidențiate cu gadoliniu (Gd) în ponderație T1 și leziuni T2 hiperintense.

Caracteristicile și rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Studiul AFFIRM: Rezultate și caracteristici principale		
Design	Monoterapie; studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, cu durată de 120 de săptămâni	
Subiecți	SMRR (Criteriile McDonald)	
Tratament	Placebo / natalizumab 300mg i.v. la intervale de 4 săptămâni	
Obiectiv final la un an	Rata de recidivă	
Obiectiv final la doi ani	Progresie pe SSIE	
Obiective finale secundare	Variabile derivate ale ratei de recidivă / Variabile derivate IRM	
Subiecți	Placebo	Natalizumab
Randomizați	315	627
Finalizare 1 an	296	609
Finalizare 2 ani	285	589
Vârsta în ani, mediană (interval)	37 (19-50)	36 (18-50)
Istoric SM în ani, mediană (interval)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Timp scurs de la diagnosticare, în ani, mediană (interval)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidive în ultimele 12 luni, mediană (interval)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
SSIE-valori inițiale, mediană (interval)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
REZULTATE		
Rata anuală de recidivă		
După un an (obiectiv final principal)	0,805	0,261
După doi ani	0,733	0,235
Un an	Raportul frecvențelor 0,33 $\hat{I}_{95\%}$ 0,26 ; 0,41	
Doi ani	Raportul frecvențelor 0,32 $\hat{I}_{95\%}$ 0,26 ; 0,40	
Fără recidive		
După un an	53%	76%
După doi ani	41%	67%

Tabelul 2. Studiul AFFIRM: Rezultate și caracteristici principale		
Invaliditate		
Proporția progresiei ¹ (confirmare la 12 săptămâni; rezultat principal)	29%	17%
	Rata riscului 0,58 Î _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Proporția progresiei ¹ (confirmare la 24 săptămâni)	23%	11%
	Rata riscului 0,46 Î _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
IRM (0-2 ani)		
% median de modificare a volumului leziunilor T2 hiperintense	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Număr mediu al leziunilor T2 hiperintense noi sau nou-lărgite	11,0	1,9 (p<0,001)
Număr mediu al leziunilor T1 hipointense	4,6	1,1 (p<0,001)
Număr mediu al leziunilor evidențiate cu Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progresia invalidității a fost definită ca o creștere de cel puțin 1,0 puncte pe SSIE de la o valoare inițială SSIE ≥1,0 persistentă timp de 12 sau 24 de săptămâni sau o creștere de cel puțin 1,5 puncte pe SSIE de la o valoare inițială SSIE =0 persistentă timp de 12 sau 24 de săptămâni.		

La subgrupul pacienților indicați pentru tratamentul SMRR cu evoluție rapidă (pacienți cu 2 sau mai multe recidive și 1 sau mai multe leziuni Gd+), rata de recidivă anualizată a fost de 0,282 la grupul tratat cu natalizumab (n = 148) și de 1,455 la grupul la care s-a administrat placebo (n = 61) (p < 0,001). Rata riscului pentru progresia invalidității a fost de 0,36 (Î_{95%}: 0,17, 0,76) p = 0,008. Aceste rezultate au fost obținute la analiza *post hoc* și trebuie interpretate cu precauție. Nu există informații disponibile privind severitatea recidivelor înainte de includerea pacienților în studiu.

Programul de observație cu Tysabri (TOP)

Analiza intermediară a rezultatelor (disponibile în luna mai 2015) provenite din Programul de observație cu Tysabri (TOP) aflat în desfășurare, un studiu de fază 4, multicentric, cu un singur grup (n = 5 770), a demonstrat că pacienții care efectuează conversia de la beta-interferon (n = 3 255) sau glatiramer acetat (n = 1 384) la Tysabri au manifestat o scădere semnificativă, susținută a ratei de recidivă anualizate (RRA) (p < 0,0001). Scorurile EDSS medii au rămas stabile pe o perioadă de 5 ani. În acord cu rezultatele de eficacitate observate la pacienții care efectuează conversia de la beta-interferon sau glatiramer acetat la Tysabri, la pacienții care efectuează conversia de la fingolimod (n = 147) la acest medicament, s-a observat o scădere semnificativă a ratei de recidivă anualizate (RRA), care a rămas stabilă pe o perioadă de 2 ani, iar scorurile EDSS medii au rămas similare de la momentul inițial până în Anul 2. Dimensiunea limitată a eșantionului și durata scurtă a expunerii la natalizumab pentru acest subgrup de pacienți trebuie avute în vedere în interpretarea acestor date.

Copii și adolescenți

A fost desfășurată o meta-analiză după punerea pe piață, utilizând date de la 621 de pacienți copii și adolescenți cu SM (vârsta mediană 17 ani, intervalul de vârstă a fost între 7 și 18 ani, 91% cu vârsta ≥14 ani), tratați cu natalizumab. În cadrul acestei analize, un subgrup limitat de pacienți (158 dintre cei 621 de pacienți), pentru care au fost disponibile date înainte de tratament, s-a evidențiat o reducere a RRA de la 1,466 (Î_{95%}: 1,337; 1,604) înainte de tratament la 0,110 (Î_{95%}: 0,094; 0,128).

Interval extins de dozare

Într-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienților anti-JCV pozitivi, aflați în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registrul TOUCH), a fost comparat riscul de LMP între pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele aprobate și pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele prelungite așa cum s-a identificat în ultimele 18 luni de expunere (EID = intervale extinse de dozare, intervale de administrare medii de aproximativ 6 săptămâni). Majoritatea (85%) pacienților cu administrare EID fuseseră tratați cu dozele administrate la intervalele aprobate timp de ≥ 1 an înainte de trecerea la administrare EID. Analiza a demonstrat o reducere a riscului de LMP la pacienții tratați cu EID (rata riscului = 0,06, ÎI 95% al ratei riscului = între 0,01 și 0,22).

A fost realizat un model al eficacității pentru pacienții care au trecut la intervale de administrare mai lungi după ≥ 1 an de administrare intravenoasă aprobată a acestui medicament și care nu au prezentat nicio recădere în anul anterior trecerii. Modelele statistice actuale de farmacocinetică/farmacodinamică și de simulare indică faptul că riscul de activitate a bolii SM pentru pacienții care trec la intervale de administrare mai lungi poate fi mai mare pentru pacienții care folosesc intervale de administrare ≥ 7 săptămâni. Nu au fost finalizate studii clinice prospective care să valideze aceste constatări.

Eficacitatea natalizumabului în cazul administrării cu EID nu a fost stabilită; prin urmare, raportul beneficiu/risc al EID nu este cunoscut (vezi *Administrarea intravenoasă o dată la 6 săptămâni*).

Administrarea intravenoasă o dată la 6 săptămâni

Eficacitatea și siguranța au fost evaluate în cadrul unui studiu prospectiv, randomizat, intervențional, controlat, în regim deschis, în regim orb pentru evaluator, internațional, de fază 3 (NOVA, 101MS329), care a inclus subiecți cu SM recidivantă remitentă conform criteriilor McDonald 2017, cărora li s-a administrat natalizumab intravenos la fiecare șase săptămâni. Studiul a fost conceput pentru a estima diferența de eficacitate dintre schemele de administrare o dată la 6 săptămâni și o dată la 4 săptămâni.

Studiul a randomizat 499 subiecți cu vârsta cuprinsă între 18-60 ani, cu un scor EDSS $\leq 5,5$ la selecție, cărora li s-a administrat tratament cu natalizumab pe o perioadă de cel puțin 1 an, pe cale intravenoasă, o dată la 4 săptămâni și care erau stabili din punct de vedere clinic (nicio recidivă în ultimele 12 luni, nicio leziune T1 evidențiată cu gadoliniu (Gd) la selecție). În cadrul studiului, subiecții care au efectuat conversia la administrarea o dată la 6 săptămâni după cel puțin un an de tratament cu natalizumab i.v. o dată la 4 săptămâni au fost evaluați comparativ cu subiecții care au continuat tratamentul i.v. o dată la 4 săptămâni.

Subgrupurile de date demografice la momentul inițial, reprezentate de vârstă, sex, durata expunerii la natalizumab, țară, greutatea corporală, statusul anti-JCV și numărul de recidive din intervalul de un an anterior primei doze, numărul de recidive pe durata tratamentului cu natalizumab, numărul de TMB anterioare și orice tip de TMB anterior au fost similare între grupurile de tratament cu administrare o dată la 6 săptămâni și o dată la 4 săptămâni.

Design	Monoterapie; studiu de fază 3b, prospectiv, randomizat, intervențional, controlat, în regim deschis, în regim orb pentru evaluator, internațional	
Subiecți	SMRR (Criteriile McDonald)	
Administrarea tratamentului (partea 1)	Natalizumab o dată la 4 săptămâni 300 mg i.v.	Natalizumab o dată la 6 săptămâni 300 mg i.v.
Randomizați	248	251

REZULTATE		
Populația IDTm ^a pentru partea 1 în săptămâna 72	242	247
Leziuni T2 noi/recent extinse (N/RE) de la momentul inițial până în săptămâna 72		
Subiecți cu număr de leziuni = 0	189 (78,1%)	202 (81,8%)
= 1	7 (3,6%)	5 (2,0%)
= 2	1 (0,5%)	2 (0,8%)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8%)
lipsă	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Media ajustată a leziunilor T2 hiperintense N/RE (criteriu de evaluare principal)*	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
Î 95% ^{b,c}	p = 0,0755	
Proporția de subiecți care au dezvoltat leziuni T2 N/RE	4,1%	4,3%
Proporția de subiecți care au dezvoltat leziuni T1 hiperintense	0,8%	1,2%
Proporția de subiecți care au dezvoltat leziuni evidențiate cu Gd	0,4%	0,4%
Rata anuală de recidivă ajustată	0,00010	0,00013
Proporția de subiecți fără recidivă**	97,6%	96,9%
Proporția fără înrăutățirea confirmată a scorului EDSS la 24 săptămâni	92%	90%
<p>^a Populația cu intenție de tratament modificată (IDTm), care a inclus toți participanții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de tratament de studiu (natalizumab SID sau natalizumab EID) și care au avut cel puțin 1 rezultat ulterior momentului inițial la următoarele evaluări ale eficacității clinice: Evaluările IRM ale eficacității, recidivele, scalele EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI.</p> <p>^b Estimat utilizând regresia binomială clasificată în funcție de tratament și având drept covariabile greutatea corporală la momentul inițial (≤80 față de >80 kg), durata expunerii la natalizumab la momentul inițial (≤3 față de >3 ani) și regiunea (America de Nord, Marea Britanie, Europa și Israel, și Australia).</p> <p>^c Leziunile observate sunt incluse pentru analiză indiferent de evenimentele intercurrente, iar valorile care lipsesc din motive de eficacitate sau siguranță (6 subiecți au efectuat conversia la administrarea o dată la 4 săptămâni și câte 1 subiect repartizat la administrarea o dată la 6 săptămâni și la administrarea o dată la 4 săptămâni a încetat tratamentul) sunt imputate conform celui mai nefavorabil caz înregistrat la subiecții aflați sub tratament la aceeași vizită din același grup de tratament sau, altminteri, prin imputare multiplă.</p> <p>* Diferența numerică observată cu privire la leziunile N/RE între cele două grupuri de tratament a fost pe seama numărului mare de leziuni apărute la doi subiecți din grupul cu administrare o dată la 6 săptămâni – un subiect care a dezvoltat leziuni la trei luni după oprirea tratamentului și un al doilea subiect care a fost diagnosticat cu LMP asimptomatică în săptămâna 72.</p> <p>** Recidive – recidivele clinice au fost evaluate conform definiției ca simptome neurologice nou apărute sau recurente neasociate cu febră sau infecție, având o durată minimă de 24 de ore.</p>		

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă repetată a unei doze de 300 mg natalizumab la pacienții cu SM, valoarea medie a concentrației serice maxime observată a fost de 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. La starea de echilibru, media valorilor minime ale concentrațiilor de natalizumab de-a lungul perioadei de administrare a variat de la 23 $\mu\text{g/ml}$ la 29 $\mu\text{g/ml}$ în cazul administrării o dată la 4 săptămâni. În orice moment, concentrațiile medii imediat înainte de administrarea dozei din schema de administrare o dată la 6 săptămâni au fost cu aproximativ 60 până la 70% mai mici decât cele pentru schema de administrare o dată la 4 săptămâni. Timpul preconizat până la atingerea stării de echilibru a fost de aproximativ 24 de săptămâni. Analiza de farmacocinetică populațională a inclus 12 studii și 1781 subiecți cărora li s-au administrat doze cuprinse între 1 și 6 mg/kg și doze fixe de 150/300 mg.

Distributie

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru a fost de 5,96 l (4,59–6,38 l, interval de încredere de 95%).

Eliminare

Estimarea mediană a populației pentru clearance-ul liniar a fost de 6,1 ml/oră (5,75–6,33 ml/oră, interval de încredere de 95%) și timpul de înjumătățire plasmatică median a fost de 28,2 zile. Intervalul celei de-a 95-a percentile al timpului de înjumătățire terminal este de la 11,6 până la 46,2 zile.

Analiza populațională a 1781 pacienți a explorat efectele covariabilelor selectate, inclusiv greutatea corpului, vârsta, sexul, prezența anticorpilor anti-natalizumab și formula asupra farmacocineticii. S-a constatat că numai greutatea corporală, prezența anticorpilor anti-natalizumab și formula utilizată în studiile de fază 2 influențează eliminarea natalizumab. Clearance-ul natalizumabului a crescut cu greutatea corporală într-un mod mai puțin decât proporțional, astfel încât o modificare de +/-43% a greutății a determinat o modificare a clearance-ului de numai -33% până la 30%. Prezența anticorpilor anti-natalizumab persistenți a determinat creșterea clearance-ului natalizumabului de aproximativ 2,45 ori, în concordanță cu valorile reduse ale concentrațiilor serice de natalizumab observate la pacienții pozitivi la anticorpi persistenți.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica natalizumab la pacienții copii și adolescenți cu SM nu a fost stabilită.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii privind farmacocinetica natalizumab la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii privind farmacocinetica natalizumab la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

În concordanță cu activitatea farmacologică a natalizumab, s-a observat circulația alterată a limfocitelor pe măsura creșterii leucocitelor, precum și creșterea greutății splinei, în majoritatea studiilor *in vivo*. Aceste modificări au fost reversibile și nu s-a demonstrat că ar avea consecințe toxicologice adverse.

În studiile efectuate la șoareci, creșterea și metastazarea melanomului și a celulelor tumorale ale leucemiei limfoblastice nu au fost crescute datorită administrării de natalizumab.

Nu s-au observat efecte clastogene sau mutagene ale natalizumab în testul Ames) sau în testele aberațiilor cromozomiale umane. Nu s-au observat efecte ale natalizumab în analizele *in vitro* ale proliferării sau citotoxicității liniei tumorale pozitive la α 4-integrină.

S-au observat reduceri ale fertilității femelelor de cobai într-un studiu cu doze mai mari decât doza umană; natalizumab nu a afectat fertilitatea masculilor.

Efectul natalizumab asupra reproducerii a fost evaluat în cadrul a 5 studii, 3 la cobai și 2 la maimuțe *cynomolgus*. Aceste studii nu au evidențiat nicio dovadă a efectelor teratogene sau a efectelor asupra dezvoltării puilor. În cadrul unui studiu la cobai s-a observat o mică reducere a supraviețuirii puilor. În cadrul unui studiu efectuat la maimuțe, numărul avorturilor s-a dublat în cazul grupurilor de tratament cu natalizumab 30 mg/kg comparativ cu grupurile de control similare. Acesta a fost rezultatul unei incidențe crescute a avorturilor în cazul grupurilor tratate din prima cohortă, care nu a fost observat la a doua cohortă. Nu s-au observat efecte asupra ratelor de avort în niciun alt studiu. Un studiu la maimuțele *cynomolgus* gestante a demonstrat modificări legate de natalizumab asupra fătului, care au inclus anemie ușoară, reducerea numărului trombocitelor, creșterea greutateii splinei și reducerea greutateii ficatului și a timusului. Aceste modificări au fost asociate cu hematopoieza extramedulară splenică, atrofia timusului și hematopoieză hepatică redusă. Numărul trombocitelor a fost, de asemenea, redus, la puii născuți din mame tratate cu natalizumab până la naștere; cu toate acestea, nu a fost evidențiată anemie la acești pui. Toate modificările au fost observate la doze mai mari decât doza umană și au fost reversibile după clearance-ul natalizumab.

La maimuțele *cynomolgus* tratate cu natalizumab până la naștere, la unele dintre ele au fost detectate concentrații reduse de natalizumab în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu, monobazic, monohidrat

Fosfat de sodiu, dibazic, heptahidrat

Clorură de sodiu

Polisorbat 80 (E 433)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Tysabri 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani

Soluție diluată

După diluare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată trebuie păstrată între 2 °C și 8 °C și perfuzată în decurs de 8 ore de la diluare. Perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare dinaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (între 2 °C și 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

15 ml concentrat într-un flacon (sticlă tip I) cu dop (cauciuc clorbutilic) și o capsă (aluminiu) cu capac demontabil, fără filet.

Mărimea ambalajului: un flacon per cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare:

- Verificați ca flaconul să nu conțină particule înainte de diluare și administrare. Dacă se observă particule sau lichidul din flacon nu este incolor, limpede sau ușor opalescent, flaconul nu trebuie utilizat.
- Utilizați o tehnică aseptică la prepararea soluției pentru perfuzare intravenoasă (i.v.). Îndepărtați capacul demontabil, fără filet, de pe flacon. Introduceți un ac de seringă în flacon prin centrul dopului de cauciuc și scoateți 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Adăugați cei 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă la 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Răsturnați ușor recipientul care conține soluția pentru ca medicamentul să fie amestecat complet. A nu se agita.
- Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluanți.
- Inspectați vizual medicamentul diluat pentru a vă asigura că nu conține particule sau nu este decolorat înainte de administrare. Nu utilizați medicamentul dacă se observă modificări de culoare sau particule străine.
- Medicamentul diluat trebuie folosit cât mai curând posibil și în maximum 8 ore de la diluare. Dacă medicamentul diluat este păstrat între 2 °C și 8 °C (a nu se congela), permiteți soluției să ajungă la temperatura camerei înainte de perfuzare.
- Soluția diluată trebuie administrată prin perfuzare intravenoasă în decursul unei ore, la o viteză de aproximativ 2 ml pe minut.
- După ce perfuzarea este completă, spălați linia intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.
- Fiecare flacon este de unică folosință.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/346/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 iunie 2006
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 aprilie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

05/2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tysabri 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține natalizumab 150 mg.

Natalizumab este un anticorp anti- α 4-integrină umanizat recombinant produs într-o linie celulară murinică prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție incoloră până la galben pal, de la ușor opalescentă până la opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tysabri este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR), foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți:

- Pacienții cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare, vezi pct. 4.4 și 5.1);
- sau
- Pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadoliniu la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat, în mod continuu, de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, în centre cu acces la IRM în timp util. Tratamentul la domiciliu nu este recomandat. Administrarea trebuie să fie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății, iar pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor timpurii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

Pacienților cărora li se administrează acest medicament trebuie să li se dea cardul de avertizare al pacientului și să fie informați asupra riscurilor pe care le presupune administrarea medicamentului (vezi și prospectul). După 2 ani de tratament, pacienții trebuie să fie informați din nou asupra riscurilor, în special asupra creșterii riscului de apariție a LMP; pacienții și persoanele care au grijă de aceștia trebuie să fie instruiți cu privire la semnele și simptomele precoce de LMP.

Trebuie să fie disponibile resurse pentru abordarea terapeutică a reacțiilor de hipersensibilizare și acces la IRM. Datele cu privire la formula subcutanată la populația neexpusă anterior la Tysabri sunt limitate (vezi pct. 4.4).

Este posibil ca unii pacienți să fi fost expuși unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: mitoxantronă, ciclofosamidă, azatioprină). Aceste medicamente pot determina imunosupresie prelungită, chiar și după întreruperea administrării. De aceea, medicul trebuie să confirme că astfel de pacienți nu sunt imunocompromiși înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza recomandată pentru administrarea subcutanată este de 300 mg la fiecare 4 săptămâni. Întrucât fiecare seringă preumplută conține natalizumab 150 mg, trebuie să fie administrate două seringi preumplute pacientului.

Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă a beneficiului de pe urma tratamentului de peste 6 luni.

Datele privind siguranța și eficacitatea natalizumab (perfuzie intravenoasă) după 2 ani de utilizare au fost obținute prin desfășurarea de studii dublu-orb, controlate. După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potențialului de beneficiu și risc. Pacienții trebuie să fie informați din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra medicamentul și prezența de anticorpi anti-virusul John Cunningham (JCV) (vezi pct. 4.4).

Readministrarea

Nu a fost determinată eficacitatea readministrării (în ceea ce privește siguranța, vezi pct. 4.4).

Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populații.

Insuficiență renală și hepatică

Nu s-au efectuat studii pentru a determina efectele insuficienței renale sau hepatice.

Mecanismul de eliminare și rezultatele obținute din farmacocinetica populațională sugerează faptul că nu este necesară ajustarea dozei pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

Pentru injecție subcutanată efectuată de un profesionist din domeniul sănătății.

Injecțiile cu două seringi preumplute trebuie să fie administrate (doza totală de 300 mg) succesiv, fără întârziere semnificativă. A doua injecție trebuie să fie administrată nu mai târziu de 30 de minute după prima injecție.

Locurile de administrare a injecției subcutanate sunt coapsa, abdomenul sau partea posterioară a brațului. Injecția nu trebuie să fie administrată într-o zonă a corpului unde pielea prezintă orice fel de

iritații, înroșiri, învinețiri, infecții sau cicatrice. Când detașați seringă de locul de injectare, trebuie să dați drumul pistonului în timp ce trageți acul drept, în afară. Când dați drumul pistonului, protecția antiperforație acoperă acul. A doua injecție trebuie să fie administrată la o distanță mai mare de 3 cm de locul de administrare al primei injecții (consultați instrucțiunile de administrare la sfârșitul prospectului).

Pacienții trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării.

Pacienții neexpuși anterior la natalizumab trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor subcutanate și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării, pentru primele 6 doze de natalizumab. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent natalizumab și li s-au administrat deja cel puțin 6 doze, timpul de observație de 1 oră după administrarea injecției poate fi redus sau eliminat pentru injecțiile subcutanate ulterioare, conform deciziei clinice, dacă pacienții nu au prezentat nicio reacție la injectare.

Tysabri 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută nu este destinată perfuzării intravenoase și trebuie să fie administrat doar prin injecție subcutanată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

La pacienții cu risc crescut de infecții produse de germeni condiționat patogeni, inclusiv pacienții imunocompromiși (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromiși prin tratamente anterioare) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Asocierea cu alte TMB.

Malignități active cunoscute, cu excepția pacienților cu carcinom bazocelular cutanat.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Utilizarea acestui medicament a fost asociată cu o creștere a riscului de apariție a LMP, o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, cauzată de virusul JC, care poate fi letală sau poate conduce la invaliditate severă. Din cauza creșterii riscului de apariție a LMP, beneficiile și riscurile pe care le implică tratamentul trebuie reanalizate, în mod individual, de către medicul specialist și pacient; pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate, pe întreaga perioadă, și trebuie să primească, împreună cu aparținătorii acestora, un instructaj asupra semnelor și simptomelor precoce de LMP. Virusul JC cauzează și neuronopatia JCV a celulelor granulare (NCG), care a fost raportată la pacienții tratați cu acest medicament. Simptomele NCG asociate JCV sunt similare cu cele ale LMP (adică sindrom cerebelar).

Următorii factori de risc sunt asociați cu un risc crescut de LMP:

- Prezența anticorpilor anti-JCV.
- Durata tratamentului, mai ales după 2 ani. După 2 ani, toți pacienții trebuie informați din nou în legătură cu riscul de LMP pe care îl implică acest medicament.
- Utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra acest medicament.

Pacienții care sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV prezintă un risc crescut de dezvoltare a LMP, în comparație cu pacienții care nu prezintă anticorpi anti-JCV. Pacienții care prezintă toți trei factorii de risc pentru LMP (adică sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV și li s-a administrat tratament cu acest medicament mai mult de 2 ani și li s-a administrat tratament anterior cu un medicament imunosupresor) prezintă un risc semnificativ mai mare de LMP.

La pacienții tratați cu natalizumab care sunt pozitivi la anticorpii anti-JCV și care nu au utilizat anterior imunosupresoare, nivelul răspunsului de anticorpi anti-JCV (titru) este asociat cu nivelul riscului de LMP.

La pacienții care sunt pozitivi la anticorpii anti-JCV, administrarea la intervale prelungite a natalizumabului (interval de administrare mediu de aproximativ 6 săptămâni) pare a fi asociată cu un risc mai scăzut de LMP comparativ cu administrarea aprobată. În cazul administrării la intervale prelungite este necesară prudență, deoarece nu a fost stabilită eficacitatea administrării la intervale prelungite și nu se cunoaște în prezent raportul beneficiu/risc asociat (vezi pct. 5.1). Scăderea riscului de LMP are la bază datele privind calea de administrare intravenoasă. Nu există date clinice disponibile privind siguranța sau eficacitatea acestei administrări pe cale subcutanată la intervale prelungite. Pentru informații suplimentare, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

La pacienții considerați ca având grad înalt de risc, tratamentul cu acest medicament trebuie continuat numai în cazul în care beneficiile depășesc riscurile. Pentru estimarea riscului de LMP la diferite subgrupe de pacienți, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Testarea anticorpilor anti-JCV

Testarea anticorpilor anti-JCV oferă informații ajutătoare pentru stratificarea riscului la tratamentul cu acest medicament. Se recomandă testarea pentru anticorpii anti-JCV serici înainte de începerea tratamentului sau la pacienții cărora li se administrează medicamentul cu o stare a anticorpilor necunoscută. Pacienții care nu prezintă anticorpi anti-JCV pot, în continuare, să prezinte risc de LMP din motive cum sunt o nouă infecție cu JCV, o stare fluctuantă a anticorpilor sau un rezultat fals negativ al testului. Se recomandă retestarea pacienților care nu prezintă anticorpi anti-JCV o dată la 6 luni. Se recomandă repetarea testării la pacienții cu titru scăzut, care nu au utilizat anterior imunosupresoare, la fiecare 6 luni după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului.

Analiza anticorpilor anti-JCV (ELISA) nu trebuie utilizată pentru diagnosticul LMP. Utilizarea plasmaferezei /schimbului plasmatic (PLEX) sau administrarea intravenoasă de imunoglobulină (IVIg) pot afecta interpretarea corectă a testării anticorpilor anti-JCV din ser. Testarea anticorpilor anti-JCV nu trebuie efectuată la pacienți timp de 2 săptămâni după efectuarea PLEX, datorită îndepărtării anticorpilor din ser, sau timp de 6 luni după administrarea IVIg (adică, 6 luni = 5x timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru imunoglobuline).

Pentru informații suplimentare privind testarea anticorpilor anti-JCV, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Selecția IRM pentru LMP

Înainte de începerea tratamentului cu acest medicament, trebuie să fie disponibilă, cu rol de referință, o examinare recentă (de regulă, în decurs de 3 luni) de IRM și să fie repetată cel puțin anual. În cazul pacienților cu risc înalt de LMP trebuie să se ia în considerare efectuarea unor examinări IRM mai frecvente (de exemplu o dată la 3 luni sau la 6 luni), folosind un protocol simplificat. Aceasta include:

- Pacienții care prezintă toți cei trei factori de risc la LMP (adică sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV și li s-a administrat tratament cu acest medicament mai mult de 2 ani și li s-a administrat tratament anterior cu un medicament imunosupresor)

sau

- Pacienții cu un titru înalt al anticorpilor anti-JCV cărora li s-a administrat tratament cu acest medicament mai mult de 2 ani și nu au primit tratament anterior cu un medicament imunosupresor.

Dovezile curente sugerează faptul că riscul de LMP este scăzut la un titru egal sau mai mic de 0,9 și crește substanțial în cazul valorilor peste 1,5 pentru pacienții care au urmat tratament cu acest medicament timp de mai mult de 2 ani (pentru informații suplimentare privind testarea anticorpilor anti-JCV, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică).

Nu s-au efectuat studii pentru a evalua eficacitatea și siguranța acestui medicament în cazul pacienților care efectuează conversia de la TMB cu efect imunosupresor. Nu se cunoaște dacă pacienții care efectuează conversia de la aceste terapii la acest tratament prezintă un risc crescut de LMP; prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați mai frecvent (adică în mod similar pacienților care efectuează conversia de la imunosupresoare la acest medicament).

LMP trebuie luată în considerare ca diagnostic diferențial la orice pacient cu SM aflat sub tratament cu natalizumab care prezintă simptome neurologice și/sau leziuni cerebrale nou apărute conform IRM. Au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică pe baza IRM și a rezultatelor pozitive pentru ADN al JCV în lichidul cefalorahidian.

Pentru informații suplimentare privind gestionarea riscului de LMP la pacienții tratați cu natalizumab, medicii trebuie să consulte Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Dacă se suspectează LMP sau NCG asociată JCV, administrarea ulterioară trebuie întreruptă până când este exclusă LMP.

Medicul clinician trebuie să evalueze pacientul pentru a determina dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și, în caz afirmativ, dacă aceste simptome sunt tipice pentru SM sau sugerează posibilitatea LMP sau NCG asociată JCV. Dacă există îndoieli, trebuie avute în vedere evaluarea suplimentară, incluzând scanarea IRM, de preferat cu substanță de contrast (comparată cu IRM inițială dinaintea tratamentului), analiza LCR (lichid cefalorahidian) pentru ADN-ul viral al JC și repetarea evaluărilor neurologice, după cum se descrie în Informațiile pentru medic și în Ghidurile de abordare terapeutică (vezi Ghidul educațional). Odată ce medicul clinician a exclus LMP și NCG asociată JCV (dacă este necesar prin repetarea investigațiilor clinice, de imagistică și/sau de laborator, dacă suspiciunea clinică persistă), administrarea poate fi reluată.

Medicul trebuie să acorde atenție în special simptomelor care sugerează LMP sau NCG asociată JCV, pe care se poate ca pacientul să nu le observe (de exemplu: simptome cognitive, psihice sau sindrom cerebelar). De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să-și informeze partenerul sau îngrijitorii despre tratamentul lor, având în vedere că aceștia pot observa simptome de care pacientul nu este conștient.

LMP a fost raportată după întreruperea administrării acestui medicament la pacienții care nu prezentau semne care să sugereze LMP în momentul întreruperii. Pacienții și medicii trebuie urmeze același protocol de monitorizare și să fie atenți în continuare la orice semne sau simptome noi care ar putea sugera existența LMP timp de aproximativ 6 luni de la întreruperea administrării natalizumabului.

Dacă pacientul prezintă LMP, administrarea acestui medicament trebuie oprită definitiv.

După reconstituirea sistemului imunitar la pacienții imunocompromiși cu LMP, s-au observat rezultate de îmbunătățire.

Pe baza unei analize retrospective a pacienților tratați cu natalizumab, nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea la 2 ani după diagnosticul de LMP între pacienții care au utilizat și cei care nu au utilizat PLEX. Pentru alte considerente privind abordarea terapeutică a LMP, consultați Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

LMP și SIRI (sindrom inflamator de reconstituire imună)

SIRI apare aproape la toți pacienții cu LMP tratați cu acest medicament după retragerea medicamentului din tratament sau eliminarea sa. Se consideră că SIRI apare în urma restaurării funcției imune la pacienții cu LMP, ceea ce poate conduce la complicații neurologice grave și poate fi letal. Trebuie efectuată monitorizarea evoluției SIRI și tratarea corespunzătoare a inflamației asociate, în decursul recuperării, în urma LMP (vezi Informații pentru medic și Recomandări de abordare terapeutică pentru informații suplimentare).

Infecții, inclusiv alte infecții produse de germeni condiționat patogeni

În cazul utilizării acestui medicament, s-au raportat alte infecții produse de germeni condiționat patogeni, în special la pacienții cu Boala Crohn, care erau imunocompromiși sau la care exista o comorbiditate semnificativă; cu toate acestea, în prezent, nu poate fi exclus riscul crescut de alte infecții produse de germeni condiționat patogeni în cazul utilizării medicamentului la pacienții care nu prezintă aceste co-morbidități. De asemenea, au fost depistate infecții produse de germeni condiționat patogeni la pacienții cu SM cărora li s-a administrat acest medicament în monoterapie (vezi pct. 4.8).

Acest tratament crește riscul dezvoltării encefalitei și meningitei cauzate de virusii Herpes simplex și varicelo-zosterian. S-au raportat cazuri grave, potențial letale și uneori letale în perioada după punerea pe piață la pacienții cu scleroză multiplă care primesc tratamentul (vezi pct. 4.8). Dacă apare encefalita sau meningita herpetică, medicamentul trebuie să fie întrerupt și să fie administrat tratamentul adecvat pentru encefalită sau meningită herpetică.

Necroza retiniană acută (NRA) este o infecție virală fulminantă, cu frecvență rară, a retinei, cauzată de familia virusurilor herpetice (de exemplu virusul varicelo-zosterian). NRA a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat acest medicament și poate duce la orbire. Pacienților care prezintă simptome oculare cum sunt reducerea acuității vizuale, înroșire și durere oculară trebuie să li se facă trimitere pentru efectuarea unui screening retinian de depistare a NRA. În urma diagnosticării clinice a NRA, trebuie să se ia în considerare întreruperea administrării acestui medicament la acești pacienți.

Medicii care îl prescriu trebuie să fie conștienți de posibilitatea apariției altor infecții produse de germeni condiționat patogeni în timpul tratamentului și trebuie să le includă în diagnosticul diferențial al infecțiilor care apar la pacienții tratați cu Tysabri. Dacă se suspectează o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, administrarea trebuie întreruptă temporar, până când astfel de infecții pot fi excluse prin evaluări suplimentare.

Dacă la pacienții cărora li se administrează acest medicament apare o infecție produsă de germeni condiționat patogeni, administrarea medicamentului trebuie oprită definitiv.

Îndrumări educaționale

Toți medicii care intenționează să prescrie medicamentul trebuie să se asigure că sunt familiarizați cu Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică.

Medicii trebuie să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu natalizumab împreună cu pacienții și să le furnizeze cardul de avertizare al pacientului. Pacienții trebuie instruiți ca în cazul în care apare vreo infecție, să își informeze medicul că sunt în tratament cu acest medicament.

Medicii trebuie să-și sfătuiască pacienții privind importanța utilizării neîntrerupte, în special în primele luni de tratament (vezi hipersensibilitatea).

Hipersensibilitate

Utilizarea acestui medicament a fost asociată cu reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții sistemice grave cauzate de perfuzia intravenoasă (vezi pct. 4.8).

De regulă, aceste reacții apar până la o oră după administrare. Cel mai mare risc de hipersensibilitate a fost prezent la perfuzările inițiale și la pacienții reexpuși la tratament după o scurtă expunere inițială (una sau două perfuzii) și o perioadă extinsă (cel puțin trei luni) fără tratament. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate trebuie avut în vedere la fiecare administrare.

Pacienții trebuie supravegheați în timpul administrării injecțiilor subcutanate și timp de o oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injecție, inclusiv a hipersensibilizării (vezi pct. 4.2 și 4.8). Trebuie să fie disponibile resurse pentru managementul reacțiilor de hipersensibilitate.

Administrarea acestui medicament trebuie să fie întreruptă și tratamentul adecvat trebuie să fie început la primele simptome sau semne de hipersensibilitate.

La pacienții care au prezentat o reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu natalizumab trebuie oprit definitiv.

Datele cu privire la formula subcutanată la populația neexpusă anterior la Tysabri sunt limitate (vezi pct. 4.4).

Tratament simultan cu imunosupresoare

Siguranța și eficacitatea acestui medicament în asociere cu alte imunosupresoare și tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate crește riscul de infecții, inclusiv infecții produse de microbi condiționat patogeni și este contraindicată (vezi pct. 4.3).

În studiile clinice de fază 3 pentru SM privind administrarea natalizumabului prin perfuzie intravenoasă, tratamentul concomitent al recidivelor cu o cură scurtă de corticosteroizi nu a fost asociat cu un risc crescut de infecție. Cure scurte de corticosteroizi pot fi utilizate în asociere cu acest medicament.

Tratament anterior cu imunosupresoare sau terapii imunomodulatoare

Pacienții cu un istoric de tratament cu medicamente imunosupresoare prezintă un risc crescut de LMP. Nu s-au efectuat studii pentru a evalua eficacitatea și siguranța medicamentului în cazul pacienților care efectuează conversia de la TMB cu efect imunosupresor. Nu se cunoaște dacă pacienții care efectuează conversia de la aceste terapii la acest medicament prezintă un risc crescut de LMP; prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați mai frecvent (adică în mod similar pacienților care efectuează conversia de la imunosupresoare la acest medicament; vezi Selecția IRM pentru LMP).

Este necesară prudență la pacienții cărora li s-au administrat imunosupresoare anterior, pentru a lăsa suficient timp în scopul apariției recuperării funcției imune. Medicii trebuie să evalueze individual fiecare caz, pentru a determina dacă există dovezi ale unui status imunocompromis înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Atunci când pacienții efectuează conversia de la o altă TMB la acest medicament, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și modul de acțiune al celeilalte terapii trebuie avute în vedere pentru a evita un efect imun aditiv, minimizând totodată riscul de reactivare a bolii. Se recomandă o hemoleucogramă completă (inclusiv numărul de limfocite) înainte de începerea tratamentului, pentru a avea siguranța că efectele imune ale terapiei anterioare (adică citopenia) s-au rezolvat.

Pacienții pot să efectueze direct conversia de la beta interferon sau glatiramer acetat la natalizumab, cu condiția să nu existe semne de anomalii relevante legate de tratament, de exemplu, neutropenie și limfopenie.

Atunci când se efectuează conversia de la dimetil fumarat, perioada de eliminare trebuie să fie suficientă pentru ca numărul de limfocite să revină la normal înainte de începerea tratamentului.

După întreruperea administrării de fingolimod, numărul limfocitelor revine treptat în intervalul normal în termen de 1 până la 2 luni după încetarea terapiei. Perioada de eliminare trebuie să fie suficientă pentru ca numărul de limfocite să revină la normal înainte de începerea tratamentului.

Teriflunomida se elimină lent din plasmă. Fără o procedură de eliminare accelerată, clearance-ul plasmatic al teriflunomidei poate dura de la câteva luni până la 2 ani. Se recomandă o procedură de eliminare accelerată, așa cum este definită în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru teriflunomidă sau, ca alternativă, perioada de eliminare nu trebuie să fie mai scurtă de 3,5 luni. Se recomandă prudență în ceea ce privește potențialele efecte imune concomitente atunci când pacienții efectuează conversia de la teriflunomidă la acest medicament.

Alemtuzumab are efecte imunosupresoare prelungite profunde. Întrucât nu se cunoaște durata efectivă a acestor efecte, nu se recomandă începerea tratamentului cu acest medicament după alemtuzumab, cu excepția cazurilor în care beneficiile depășesc în mod clar riscurile pentru fiecare pacient în parte.

Imunogenitatea

Exacerbările bolii sau evenimentele legate de injecție pot indica sintetizarea anticorpilor împotriva natalizumab. În aceste cazuri, trebuie evaluată prezența anticorpilor și dacă aceștia rămân pozitivi la un test de confirmare după cel puțin 6 săptămâni, tratamentul trebuie întrerupt, având în vedere că persistența anticorpilor este asociată cu o reducere substanțială a eficacității acestui medicament și un risc crescut de reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8).

Deoarece pacienții care au avut o expunere inițială scurtă la acest medicament și apoi au trecut printr-o perioadă lungă fără tratament sunt expuși unui risc crescut de a sintetiza anticorpi împotriva natalizumab și/sau de hipersensibilitate după reluarea administrării, trebuie evaluată prezența anticorpilor și dacă aceștia rămân pozitivi la un test de confirmare după cel puțin 6 săptămâni, pacientul nu trebuie să mai primească tratament cu natalizumab (vezi pct. 5.1).

Evenimente hepatice

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate reacții adverse grave, spontane, de afectare hepatică (vezi pct. 4.8). Aceste afectări hepatice pot să apară oricând în timpul tratamentului, chiar după prima doză. În unele cazuri, reacția a reapărut când s-a reluat tratamentul. Unii pacienți cu valori anormale ale testelor hepatice în antecedente au prezentat o accentuare a valorilor anormale ale testelor hepatice în cursul tratamentului. Acești pacienți trebuie monitorizați adecvat pentru a se evidenția afectarea funcției hepatice și trebuie instruiți să își contacteze medicul în cazul apariției de semne și simptome sugestive de afectare hepatică, cum sunt icterul și vărsăturile. Administrarea acestui medicament trebuie întreruptă în caz de afectare hepatică semnificativă.

Trombocitopenie

Trombocitopenia, inclusiv purpura trombocitopenică imună (PTI), a fost raportată în cazul utilizării de natalizumab. Întârzierea diagnosticului și tratamentului trombocitopeniei poate duce la sechele grave și cu risc vital. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat medicului lor dacă manifestă orice semne de sângerare neobișnuită sau prelungită, peteșii sau apariție spontană de echimoze. Dacă se identifică trombocitopenie, trebuie luată în considerare încetarea administrării de natalizumab.

Oprirea tratamentului

Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conștient că natalizumab rămâne în sânge și are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab. Expunerea concomitentă în această perioadă, pentru medicamente cum sunt interferonul și glatiramer acetatul, nu a fost asociată în studiile clinice cu riscuri privind siguranța. Nu există date disponibile la pacienții cu SM în ceea ce privește expunerea concomitentă cu medicație imunosupresoare. Utilizarea acestor medicamente curând după întreruperea administrării natalizumab poate determina un efect imunosupresor suplimentar. Acest lucru trebuie luat în considerare cu atenție, de la caz la caz, și poate fi adecvată o perioadă de eliminare a natalizumab. În cadrul studiilor clinice, curele scurte de steroizi utilizați pentru tratarea recidivelor nu au fost asociate cu infecții mai puternice.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză (natalizumab 300 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Natalizumab este contraindicat în combinație cu alte TMB (vezi pct. 4.3).

Imunizări

Într-un studiu randomizat, deschis, efectuat la 60 de pacienți cu SM recidivantă nu au existat diferențe semnificative în răspunsul imun umoral la rapelul cu antigen de anatoxină tetanică și s-a observat numai un răspuns imun umoral puțin mai lent și mai redus la un neoantigen (hemocianină de Limulus) la pacienții care au fost tratați cu acest medicament timp de 6 luni, comparativ cu un grup de control netratat. Nu au fost studiate vaccinuri cu virusuri vii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei și posibila revenire a activității bolii după oprirea medicamentului.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Datele provenite din studii clinice, un registru de sarcină prospectiv, cazurile apărute ulterior punerii pe piață și literatura de specialitate disponibilă nu sugerează existența unui efect al expunerii la acest medicament asupra rezultatului sarcinii.

În formă completă, registrul de sarcină prospectiv pentru Tysabri a inclus 355 de sarcini cu rezultat cunoscut. Au existat 316 nou-născuți vii, dintre care la 29 s-a raportat existența malformațiilor congenitale. Din acestea 29, 16 au fost clasificate ca malformații majore. Frecvența de apariție a malformațiilor corespunde valorilor similare raportate în alte registre de sarcină care au inclus paciente cu SM. Nu există dovezi privind existența unui model specific al malformațiilor congenitale cu acest medicament.

Nu există studii adecvate și bine controlate pentru tratamentul cu natalizumab la femeile gravide.

La sugarii ale căror mame au fost expuse la natalizumab în timpul sarcinii, după punerea pe piață, au fost raportate trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea numărului de trombocite și a hemoglobinei la nou-născuții ale căror mame au fost expuse la natalizumab în timpul sarcinii.

Acest medicament trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar în mod clar. Dacă o femeie rămâne gravidă în timp ce i se administrează natalizumab, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu natalizumab.

Alăptarea

Natalizumab se excretă în laptele uman. Nu se cunoaște efectul natalizumab asupra nou-născuților/sugarilor. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu natalizumab.

Fertilitatea

S-a observat scăderea fertilității femelelor de cobai într-un studiu cu doze mai mari decât doza umană; natalizumab nu a afectat fertilitatea masculilor. Se consideră improbabil ca natalizumab să afecteze performanța fertilității la oameni ca urmare a dozei maxime recomandate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tysabri are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Poate apărea amețea în urma administrării natalizumabului (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

Profilul de siguranță observat al natalizumabului administrat subcutanat a corespuns profilului de siguranță cunoscut al natalizumabului administrat intravenos, cu excepția durerii la locul de injectare. Frecvența generală a durerii la locul de injectare a fost comună, de 4% (3/71) pentru subiecții cărora li s-a administrat natalizumab 300 mg la fiecare 4 săptămâni subcutanat.

În studiile controlate cu placebo, la 1 617 pacienți cu SM tratați cu natalizumab (prin perfuzie intravenoasă) timp de până la 2 ani (placebo: 1 135), au apărut evenimente adverse care au determinat întreruperea tratamentului la 5,8% dintre pacienții tratați cu natalizumab (placebo: 4,8%). După perioada de 2 ani a acestor studii, 43,5% dintre pacienții tratați cu natalizumab au raportat reacții adverse la medicament (placebo: 39, 6%).

În studiile clinice la 6 786 pacienți cărora li s-a administrat natalizumab (administrat prin perfuzie intravenoasă și injecție subcutanată), cele mai frecvente reacții adverse au fost : dureri de cap (32%), rinofaringită (27%), oboseală (23%), infecție a tractului urinar (16%), greață (15%), artralgie (14%) și amețea (11%) asociate cu administrarea natalizumabului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse survenite în timpul studiilor clinice, studiilor de siguranță post-autorizare și raportările spontane sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos. În clasele de organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate sub următoarele titluri: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1\ 000$); Foarte rare ($< 1/10\ 000$), Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea MEDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse				
	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Infecții și infestări</i>	Rinofaringită Infecții ale tractului urinar	Infecție cu virusul herpetic	Leucoencefalopatie multifocală progresivă	Herpes oftalmic	Meningoencefalită herpetică Neuropatie a celulelor granulare cauzată de virusul JC Retinopatie herpetică necrozantă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		Hipersensibilitate	Reacție anafilactică Sindromul inflamator de reconstituire imună		
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Anemie	Trombocitopenie Purpură trombocitopenică imună (PTI) Eozinofilie	Anemie hemolitică Eritrocite nucleate	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Hiperbilirubinemie	Leziuni hepatice
<i>Investigații</i>		Niveluri crescute ale enzimelor hepatice Anticorpi specifici anti-medicament prezenți			
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Reacție asociată perfuziei				
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Dispnee			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Greață	Vărsături			
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Oboseală	Pirexie Frisoane Reacție la locul de perfuzare Reacție la locul de injectare	Edem facial		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie		Angioedem	

Clasificarea MEDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse				
	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Tulburări vasculare</i>		Hiperemie la nivelul feței și gâtului			
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeală Cefalee				
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Artralgie				

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate

De regulă, reacțiile de hipersensibilitate au apărut timp de până la 1 oră după terminarea injecțiilor subcutanate. Numărul de pacienți analizați în cadrul studiilor DELIVER și REFINE a fost scăzut (vezi pct. 5.1).

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 2 ani, la pacienții cu SM cărora li s-a administrat natalizumab intravenos au apărut reacții de hipersensibilitate în cazul a până la 4% dintre pacienți. Au apărut reacții anafilactice/anafilactoide în cazul a mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat acest medicament. De regulă, reacțiile de hipersensibilitate au apărut în timpul perfuzării sau timp de până la 1 oră după terminarea acesteia (vezi pct. 4.4). În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, au existat raportări de reacții de hipersensibilitate, care au apărut cu unul sau mai multe dintre următoarele simptome asociate: hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, durere la nivelul toracelui, disconfort la nivelul toracelui, dispnee, angioedem, în plus față de simptomele mai obișnuite, cum sunt erupția cutanată trecătoare și urticaria.

Imunogenitatea

La 10% dintre pacienți au fost depistați anticorpi împotriva natalizumab, în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 2 ani pentru pacienți cu SM cărora li s-a administrat natalizumab intravenos. Aproximativ 6% dintre pacienți au sintetizat anticorpi persistenți anti-natalizumab (un test pozitiv reproductibil la retestarea efectuată la cel puțin 6 săptămâni mai târziu). S-au depistat anticorpi cu o singură ocazie la alte 4% dintre pacienți. Anticorpii persistenți au fost asociați cu o reducere substanțială a eficacității natalizumabului și cu o incidență crescută a reacțiilor de hipersensibilitate. Alte reacții legate de perfuzare, asociate cu anticorpii persistenți, au inclus frisoane, greață, vărsături și hiperemie (vezi pct. 4.4). În cadrul studiului DELIVER cu durata de 32 de săptămâni pentru pacienți cu SM care nu au fost expuși anterior la natalizumab, 1 subiect (4%) din 26, căruia i s-a administrat natalizumab subcutanat a sintetizat anticorpi persistenți anti-natalizumab. S-au depistat anticorpi cu o singură ocazie la alți 5 subiecți (19%). În timpul studiului REFINE cu durata de 60 de săptămâni pentru pacienți cu SM, niciun pacient (136 de subiecți) care a efectuat conversia de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată a natalizumabului nu a avut anticorpi anti-medicament (AAM) detectabili (vezi pct. 5.1).

Dacă după aproximativ 6 luni de tratament este suspectată persistența anticorpilor, fie datorită eficacității reduse, fie datorită apariției evenimentelor legate de perfuzare, aceștia pot fi depistați și confirmați printr-un test ulterior la 6 săptămâni după primul test pozitiv. Având în vedere că eficacitatea poate fi redusă sau incidența reacțiilor de hipersensibilitate sau a reacțiilor legate de perfuzare poate crește la pacienții cu anticorpi persistenți, tratamentul trebuie întrerupt în cazul acestora.

Infecții, inclusiv LMP și infecții produse de germeni condiționat patogeni

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 2 ani la pacienți cu SM, rata infecțiilor a fost de aproximativ 1,5 per pacient-an, atât în cazul pacienților tratați cu natalizumab (intravenos), cât și al celor cărora li s-a administrat placebo. În general, natura infecțiilor a fost similară la pacienții tratați cu natalizumab și la cei cărora li s-a administrat placebo. S-a raportat un caz de diaree cauzată de *cryptosporidium* în cadrul studiilor clinice pentru SM. În cadrul altor studii clinice, s-au raportat cazuri de alte infecții produse de germeni condiționat patogeni, din care câteva au fost fatale. Majoritatea pacienților nu au întrerupt tratamentul cu natalizumab în timpul infecțiilor, iar vindecarea a avut loc după administrarea de tratament adecvat.

În studiile clinice (formulă intravenoasă), infecțiile cu virusul herpetic (virusul varicelo-zosterian, virusul Herpes simplex) au apărut puțin mai frecvent la pacienții tratați cu natalizumab decât la cei cărora li s-a administrat placebo. În experiența dobândită după punerea pe piață a medicamentului, cazuri grave, potențial letale și uneori letale de encefalită și meningită cauzate de virusul Herpes simplex sau varicelo-zosterian au fost raportate la pacienții cu scleroză multiplă care au primit natalizumab. Durata tratamentului cu natalizumab înainte de debut a variat de la câteva luni la câțiva ani (vezi pct. 4.4).

În experiența după punerea pe piață, au fost observate cazuri rare de NRA la pacienții cărora li s-a administrat acest medicament. Unele cazuri au apărut la pacienți cu infecții herpetice la nivelul sistemului nervos central (SNC) (de exemplu meningită și encefalită herpetică). Cazurile grave de NRA, care au afectat unul sau ambii ochi, au cauzat orbire unor pacienți. Tratamentul raportat în aceste cazuri a inclus tratament antiviral și, în unele cazuri, intervenție chirurgicală (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri de LMP din studii clinice, studii observaționale efectuate după punerea pe piață și supraveghere pasivă realizată după punerea pe piață. De regulă, LMP determină invaliditate severă sau deces (vezi pct. 4.4). Au fost raportate cazuri de NCG asociată JCV și după punerea pe piață a acestui medicament. Simptomele NCG asociate JCV sunt similare cu cele ale LMP.

Evenimente hepatice

În perioada după punerea pe piață, au fost raportate cazuri spontane de afectare hepatică gravă, valori serice crescute ale enzimelor hepatice și hiperbilirubinemie (vezi pct. 4.4).

Anemie și anemie hemolitică

În studiile observaționale efectuate după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare, grave, de anemie și anemie hemolitică la pacienții tratați cu natalizumab.

Malignități

Nu s-a observat nicio diferență între ratele de incidență sau în natura malignităților la pacienții tratați cu natalizumab și cei tratați cu placebo de-a lungul a 2 ani de tratament. Cu toate acestea, este necesară observarea de-a lungul unor perioade mai lungi de tratament înainte de a putea fi exclus orice efect al natalizumab asupra malignităților (vezi pct. 4.3).

Efecte asupra analizelor de laborator

În cadrul unor studii clinice controlate, cu durata de 2 ani, efectuate la pacienți cu SM, tratamentul cu natalizumab a fost asociat cu creșteri ale limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor, bazofilelor și eritrocitelor nucleate din circulație. Nu s-au observat creșteri ale neutrofilelor. Creșterea față de valorile inițiale a numărului limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor și bazofilelor a variat între 35% și 140% pentru tipurile individuale de celule, dar numărul mediu al celulelor a rămas între limitele normale în cazul administrării prin perfuzie intravenoasă. În timpul tratamentului cu acest medicament, s-a observat o mică scădere a hemoglobinei (reducere medie de 0,6 g/dl), a hematocritului (reducere medie de 2%) și a numărului de eritrocite (reducere medie $0,1 \times 10^6/l$). Toate

modificările variabilelor hematologice au revenit la valorile de dinainte de tratament, de regulă, în 16 săptămâni de la ultima doză de medicament și aceste modificări nu au fost asociate cu simptome clinice. În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, au existat, de asemenea, rapoarte de eozinofilie (numărul de eozinofile $> 1\ 500/\text{mm}^3$) fără simptome clinice. În situațiile în care tratamentul a fost întrerupt, valorile ridicate ale eozinofilelor au revenit la normal.

Trombocitopenie

În experiența de după punerea pe piață, au fost raportate trombocitopenie și purpură trombocitopenică imună (PTI) cu categoria de frecvență „mai puțin frecvente”.

Copii și adolescenți

Evenimentele adverse grave au fost evaluate la 621 pacienți copii și adolescenți cu SM incluși în cadrul unei meta-analize (vezi și pct. 5.1). Sub rezerva limitărilor acestor date, nu s-au identificat semnale noi referitoare la siguranță la această grupă de pacienți. A fost raportat 1 caz de meningită herpetică în cadrul meta-analizei. Nu au fost identificate cazuri de LMP în cadrul meta-analizei; cu toate acestea, LMP a fost raportată la pacienții copii și adolescenți tratați cu natalizumab după punerea pe piață.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat mai jos.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Siguranța dozelor mai mari de 300 mg nu a fost evaluată adecvat. Doza maximă de natalizumab care poate fi administrată în siguranță nu a fost stabilită.

Nu există un antidot în caz de supradozaj cu natalizumab. Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentului și tratament de susținere a funcțiilor vitale după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente imunosupresive, medicamente imunosupresive selective, codul ATC: L04AA23.

Efecte farmacodinamice

Natalizumab este un inhibitor selectiv al moleculelor de adeziune și se leagă de subunitatea $\alpha 4$ a integrinelor umane, care este puternic exprimată pe suprafața tuturor leucocitelor, cu excepția neutrofilelor. În mod specific, natalizumab se leagă de $\alpha 4\beta 1$ integrină, blocând interacțiunea acesteia cu receptorul său înrudit, molecula 1 de adeziune exprimată pe celulele vasculare (VCAM-1) și ligandază osteopontinul, și un domeniu de conexiune alternativ al fibronectinei, segmentul de legare - 1 (SL-1). Natalizumab blochează interacțiunea $\alpha 4\beta 7$ integrinei cu molecula 1 de adeziune exprimată pe celulele de adresină de la nivelul mucoasei (MadCAM-1). Inhibarea acestor interacțiuni moleculare

previne migrarea transendotelială a leucocitelor mononucleare în țesutul parenchimal inflammat. Un mecanism suplimentar de acțiune al natalizumab poate fi cel de a suprima reacțiile inflamatoare în curs din țesuturile afectate prin inhibarea interacțiunii dintre leucocitele pe care se află exprimată subunitatea $\alpha 4$ cu liganzii lor, în matricea extracelulară și pe celulele parenchimale. În acest fel, natalizumab poate acționa astfel încât să suprimă activitatea inflamatorie prezentă la locul afecțiunii și să inhibe recrutarea suplimentară a celulelor imunitare în țesutul inflammat.

În SM, se crede că leziunile apar atunci când limfocitele T activate traversează bariera hematoencefalică (BHE). Migrarea leucocitelor dincolo de BHE implică interacțiunea dintre moleculele de adeziune exprimate pe celulele inflamatorii și celulele endoteliale ale peretelui vascular. Interacțiunea dintre $\alpha 4\beta 1$ și țintele sale este o componentă importantă a inflamației patologice în creier și inhibarea acestor interacțiuni determină reducerea inflamației. În condiții normale, VCAM-1 nu este exprimată în parenchimul cerebral. Totuși, în prezența citokinelor pro-inflamatorii, exprimarea VCAM-1 este stimulată pe celulele endoteliale și, posibil, pe celulele gliale de lângă locurile inflamației. În configurația inflamației sistemului nervos central (SNC) în SM, interacțiunea $\alpha 4\beta 1$ cu VCAM-1, SL-1 și osteopontin mediază adeziunea fermă și transmigrarea leucocitelor în parenchimul cerebral și poate perpetua cascada inflamatoare în țesutul SNC. Blocarea interacțiunilor moleculare ale $\alpha 4\beta 1$ cu țintele sale reduce activitatea inflamatorie prezentă în creier în SM și inhibă recrutarea suplimentară a celulelor imunitare în țesutul inflammat, reducând astfel formarea sau lărgirea leziunilor SM.

În funcție de relațiile FC/ $\alpha 4\beta 1$ integrină stabilite în modelul farmacocinetic/farmacodinamic populațional actualizat, se estimează că valoarea EC50 a natalizumabului care se leagă de $\alpha 4\beta 1$ integrină este de 2,04 mg/l pe baza unui model farmacocinetic/farmacodinamic populațional. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește legarea de $\alpha 4\beta 1$ integrină după ce natalizumab 300 mg a fost administrat la fiecare 4 săptămâni subcutanat sau intravenos. Densitatea protonică (PD) medie (saturația alfa-4 la nivelul celulelor mononucleare limfocitice) a fost similară între schemele de administrare intravenoasă o dată la 6 săptămâni și o dată la 4 săptămâni, cu o diferență a saturației alfa-4 medii procentuale cuprinsă între 9 și 16%.

Eficacitate clinică

În funcție de similitudinile din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic între administrarea intravenoasă și subcutanată, sunt prezentate datele referitoare la eficacitate privind perfuzia intravenoasă, precum și datele obținute de la pacienții cărora li se administrează injecția subcutanată.

Studiul clinic AFFIRM

Eficacitatea perfuziei intravenoasă ca unic tratament a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 2 ani (studiu AFFIRM) la pacienți cu SMRR care au prezentat cel puțin 1 recidivă clinică în anul anterior înrolării și au avut un scor al Scalei stării de invaliditate extinsă Kurtzke (SSIE) situat între 0 și 5. Valoarea mediană a vârstei a fost de 37 de ani, cu o durată mediană a bolii de 5 ani. Pacienții au fost randomizați pe baza unui raport de 2:1 pentru a li se administra natalizumab 300 mg (n = 627) sau placebo (n = 315) la intervale de 4 săptămâni, până la 30 de perfuzări. S-au efectuat evaluări neurologice la intervale de 12 săptămâni și la momentele suspectării de recidive. S-au efectuat anual evaluări IRM pentru leziuni evidențiate cu gadolinium (Gd) în ponderație T1 și leziuni T2 hiperintense.

Caracteristicile și rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Studiul AFFIRM: Rezultate și caracteristici principale	
Design	Monoterapie; studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, cu durata de 120 de săptămâni
Subiecți	SMRR (Criteriile McDonald)
Tratament	Placebo / natalizumab 300 mg i.v. la intervale de 4 săptămâni
Obiectiv final la un an	Rata de recidivă
Obiectiv final la doi ani	Progresie pe SSIE

Tabelul 2. Studiul AFFIRM: Rezultate și caracteristici principale		
Obiective finale secundare	Variabile derivate ale ratei de recidivă / Variabile derivate IRM	
	Placebo	Natalizumab
Subiecți		
Randomizați	315	627
Finalizare 1 an	296	609
Finalizare 2 ani	285	589
Vârsta în ani, mediană (interval)	37 (19-50)	36 (18-50)
Istoric SM în ani, mediană (interval)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Timp scurs de la diagnosticare, în ani, mediană (interval)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidive în ultimele 12 luni, mediană (interval)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
SSIE-valori inițiale, mediană (interval)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
REZULTATE		
Rata anuală de recidivă		
După un an (obiectiv final principal)	0,805	0,261
După doi ani	0,733	0,235
Un an	Raportul frecvențelor 0,33 $\hat{I}_{95\%}$ 0,26 ; 0,41	
Doi ani	Raportul frecvențelor 0,32 $\hat{I}_{95\%}$ 0,26 ; 0,40	
Fără recidive		
După un an	53%	76%
După doi ani	41%	67%
Invaliditate		
Proporția progresiei ¹ (confirmare la 12 săptămâni; rezultat principal)	29%	17%
	Rata riscului 0,58 $\hat{I}_{95\%}$ 0,43; 0,73, p<0,001	
Proporția progresiei ¹ (confirmare la 24 săptămâni)	23%	11%
	Rata riscului 0,46 $\hat{I}_{95\%}$ 0,33; 0,64, p<0,001	
IRM (0-2 ani)		
% mediană de modificare a volumului leziunilor T2 hiperintense	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Număr mediu al leziunilor T2 hiperintense noi sau nou-lărgite	11,0	1,9 (p<0,001)
Număr mediu al leziunilor T1 hipointense	4,6	1,1 (p<0,001)
Număr mediu al leziunilor evidențiate cu Gd	1,2	0,1 (p<0,001)

¹Progresia invalidității a fost definită ca o creștere de cel puțin 1,0 puncte pe SSIE de la o valoare inițială SSIE \geq 1,0 persistentă timp de 12 sau 24 de săptămâni sau o creștere de cel puțin 1,5 puncte pe SSIE de la o valoare inițială SSIE =0 persistentă timp de 12 sau 24 de săptămâni.

La subgrupul pacienților indicați pentru tratamentul SMRR, cu evoluție rapidă (pacienți cu 2 sau mai multe recidive și 1 sau mai multe leziuni Gd+), rata de recidivă anualizată a fost de 0,282 la grupul tratat cu natalizumab (n = 148) și de 1,455 la grupul la care s-a administrat placebo (n = 61) (p <0,001). Rata riscului pentru progresia invalidității a fost de 0,36 ($\hat{I}_{95\%}$: 0,17, 0,76) p = 0,008. Aceste rezultate au fost obținute la analiza *post hoc* și trebuie interpretate cu precauție. Nu există informații disponibile privind severitatea recidivelor înainte de includerea pacienților în studiu.

Programul de observație cu Tysabri (TOP)

Analiza intermediară a rezultatelor (disponibile în luna mai 2015) provenite din Programul de observație cu Tysabri (TOP) aflat în desfășurare, un studiu de fază 4, multicentric, cu un singur grup (n = 5 770), a demonstrat că pacienții care efectuează conversia de la beta-interferon (n = 3 255) sau glatiramer acetat (n = 1 384) la Tysabri au manifestat o scădere semnificativă, susținută a ratei de recidivă anualizate (RRA) ($p < 0,0001$). Scorurile EDSS medii au rămas stabile pe o perioadă de 5 ani. În acord cu rezultatele de eficacitate observate la pacienții care efectuează conversia de la beta-interferon sau glatiramer acetat la Tysabri, la pacienții care efectuează conversia de la fingolimod (n = 147) la acest medicament, s-a observat o scădere semnificativă a ratei de recidivă anualizate (RRA), care a rămas stabilă pe o perioadă de 2 ani, iar scorurile EDSS medii au rămas similare de la momentul inițial până în Anul 2. Dimensiunea limitată a eșantionului și durata scurtă a expunerii la natalizumab pentru acest subgrup de pacienți trebuie avute în vedere în interpretarea acestor date.

Copii și adolescenți

A fost desfășurată o meta-analiză după punerea pe piață, utilizând date de la 621 de pacienți copii și adolescenți cu SM (vârsta mediană 17 ani, intervalul de vârstă a fost între 7 și 18 ani, 91% cu vârsta ≥ 14 ani), tratați cu natalizumab. În cadrul acestei analize, în cazul unui subgrup limitat de pacienți (158 dintre cei 621 de pacienți), pentru care au fost disponibile date înainte de tratament, s-a evidențiat o reducere a RRA de la 1,466 (ÎI 95%: 1,337; 1,604) înainte de tratament la 0,110 (ÎI 95%: 0,094; 0,128).

Interval extins de dozare

Într-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienților care sunt identificați pozitivi la testul pentru anticorpi anti-JCV, aflați în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registru TOUCH), a fost comparat riscul de LMP între pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele aprobate și pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele prelungite așa cum s-a identificat în ultimele 18 luni de expunere (EID = intervale extinse de dozare, intervale de administrare medii de aproximativ 6 săptămâni). Majoritatea (85%) pacienților cu administrare EID fuseseră tratați cu dozele administrate la intervalele aprobate timp de ≥ 1 an înainte de trecerea la administrare EID. Analiza a demonstrat o reducere a riscului de LMP la pacienții tratați cu EID (rata riscului = 0,06, ÎI 95% al ratei riscului = între 0,01 și 0,22). Eficacitatea acestui medicament în cazul administrării cu EID nu a fost stabilită și, prin urmare, raportul beneficiu/risc al EID este necunoscut (vezi pct. 4.4).

A fost realizat un model al eficacității pentru pacienții care au trecut la intervale de administrare mai lungi după ≥ 1 an de administrare intravenoasă aprobată a acestui medicament și care nu au prezentat nicio recădere în anul anterior trecerii. Modelele statistice actuale de farmacocinetică/farmacodinamică și de simulare indică faptul că riscul de activitate a bolii SM pentru pacienții care trec la intervale de administrare mai lungi poate fi mai mare pentru pacienții care folosesc intervale de administrare ≥ 7 săptămâni. Nu au fost finalizate studii clinice prospective care să valideze aceste constatări.

Nu există date clinice disponibile privind siguranța sau eficacitatea acestei administrări pe cale subcutanată la intervale prelungite.

Studiul clinic REFINE (formulă subcutanată, populația tratată anterior cu natalizumab [perfuzie intravenoasă] timp de minimum 12 luni)

Administrarea subcutanată a acestui medicament a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 2, randomizat, în regim orb, cu grupuri paralele (REFINE), care explora siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea mai multor regimuri de dozare a natalizumabului (300 mg intravenos la intervale de 4 săptămâni, 300 mg subcutanat la intervale de 4 săptămâni, 300 mg intravenos la intervale de 12 săptămâni, 300 mg subcutanat la intervale de 12 săptămâni, 150 mg intravenos la intervale de 12

săptămâni și 150 mg subcutanat la intervale de 12 săptămâni) la subiecți adulți (n = 290) cu scleroză multiplă recidivantă remitentă, desfășurat timp de 60 de săptămâni. Subiecților li s-a administrat natalizumab timp de cel puțin 12 luni și nu au prezentat recidive cu 12 luni înainte de randomizare. Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a explora efectele mai multor regimuri de dozare a natalizumabului asupra activității bolii și siguranței la subiecții cu SMRR. Obiectivul final principal al acestui studiu a fost numărul cumulativ de leziuni active, unice, combinate (AUC), evidențiate de examinarea IRM (suma leziunilor Gd+ noi evidențiate de examinarea IRM cerebrală și a leziunilor T2 hiperintense noi sau nou-lărgite neasociate cu Gd+, evidențiate de scanările T1-ponderate). Valoarea medie AUC a grupului cărui i s-au administrat 300 mg subcutanat la intervale de 4 săptămâni a fost scăzută (0,02) și comparabilă cu valoarea medie AUC a grupului cărui i s-au administrat 300 mg intravenos la intervale de 4 săptămâni (0,23). Valoarea CUA a grupurilor de tratament cărora li s-a administrat medicamentul la intervale de 12 săptămâni a fost semnificativ mai mare decât valoarea CUA a grupurilor de tratament cărora li s-a administrat medicamentul la intervale de 4 săptămâni, fapt ce a cauzat întreruperea prematură a administrării în cazul grupurilor cărora li s-a administrat medicamentul la intervale de 12 săptămâni. Datorită naturii exploratorii a acestui studiu, nu s-au efectuat comparații de eficacitate.

Studiul clinic DELIVER (formulă subcutanată, populația neexpusă anterior la natalizumab)

Eficacitatea și siguranța natalizumabului administrat subcutanat populației cu SM care nu a fost supusă anterior la tratamentul cu natalizumab au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază 1, randomizat, cu medicație cunoscută, cu doză variabilă (DELIVER). 12 subiecți cu SMRR și 14 subiecți cu SM secundar progresivă au fost înscriși în grupurile de tratament subcutanat. Obiectivul principal al studiului a fost de a compara farmacocinetica (FC) și farmacodinamica (FD) unor doze unice de natalizumab 300 mg, administrate subcutanat sau intramuscular, cu cele înregistrate în cazul dozelor de natalizumab 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă la pacienții cu scleroză multiplă (SM). Obiectivele secundare au inclus investigarea siguranței, tolerabilității și imunogenității dozelor repetate de natalizumab, administrate subcutanat și intramuscular. Un criteriu de evaluare exploratoriu al acestui studiu a inclus numărul de leziuni Gd+ noi, evidențiate de examinarea IRM cerebrală, de la momentul inițial până în Săptămâna 32. Niciun subiect tratat cu natalizumab nu a prezentat leziuni Gd+ după momentul inițial, indiferent de stadiul bolii lor (SMRR sau SM secundar progresivă), calea de administrare stabilită sau prezența leziunilor Gd+ în momentul inițial. În cadrul populațiilor cu SMRR și SM secundar progresivă, 2 pacienți din grupul de tratament cu natalizumab 300 mg subcutanat au manifestat recidive, comparativ cu 3 pacienți din grupul de tratament cu natalizumab 300 mg perfuzie intravenoasă. Mărimile mici ale eșantionului și variabilitatea inter- și intrapacient nu permit comparații semnificative ale datelor de eficacitate între grupurile de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica natalizumabului după administrarea subcutanată a fost evaluată în cadrul a 2 studii. DELIVER a fost un studiu de fază 1, randomizat, cu medicație cunoscută, cu doză variabilă, de evaluare a farmacocineticii administrării subcutanate și intramusculare a natalizumabului la pacienți cu SM (SMRR sau SM secundar progresivă) (n = 76). (Vezi pct. 5.1 pentru o descriere a studiului REFINE).

S-a efectuat o analiză de farmacocinetică populațională actualizată constând din 11 studii (desfășurate cu natalizumab administrat subcutanat și intravenos) și date cu eșantionare FC serială măsurată ca test standard în domeniu. Analiza a inclus peste 1 286 subiecți cărora li s-au administrat doze cuprinse între 1 și 6 mg/kg și doze fixe de 150/300 mg.

Absorbție

Absorbția din locul de injectare în circulația sistemică în urma administrării s.c. a fost caracterizată ca absorbție de prim ordin cu o întârziere de 3 ore, estimată utilizând un model. Nu au fost identificate covariabile.

Biodisponibilitatea natalizumabului după administrarea subcutanată a fost de 84% conform estimării utilizând analiza de farmacocinetică populațională actualizată. După administrarea subcutanată de natalizumab 300 mg, valorile maxime (C_{max}) au fost atinse după aproximativ 1 săptămână (t_{max} : 5,8 zile, interval cuprins între 2 și 7,9 zile).

Valoarea medie a C_{max} la participanții cu SMRR a fost de 35,44 $\mu\text{g/ml}$ (interval cuprins între 22,0 și 47,8 $\mu\text{g/ml}$), adică 33% din valorile maxime atinse în urma administrării intravenoase.

Mai multe doze de 300 mg administrate la intervale de 4 săptămâni au condus la valori C_{min} comparabile cu cantitatea de 300 mg administrată intravenos la intervale de 4 săptămâni. Timpul prognozat până la atingerea stării de echilibru a fost de aproximativ 24 săptămâni. Atât în cazul administrării intravenoase, cât și în cazul administrării subcutanate a natalizumabului (la intervale de 4 săptămâni), valorile C_{min} au dus la o legare de $\alpha 4\beta 1$ integrină comparabilă.

Distribuție

Ambele căi de administrare intravenoasă și subcutanată au avut aceiași parametri FC de eliminare (CL , V_{se} și $t_{1/2}$) și aceleași seturi de covariabile conform descrierii din analiza de farmacocinetică populațională actualizată.

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru a fost de 5,58 l (5,27–5,92 l, interval de încredere de 95%).

Eliminare

Estimarea mediană a populației pentru clearance-ul liniar a fost de 6,21 ml/oră (5,60–6,70 ml/oră, interval de încredere de 95%) și timpul de înjumătățire plasmatică median a fost de 26,8 zile. Intervalul celei de-a 95-a percentile al timpului de înjumătățire terminal este de la 11,6 până la 46,2 zile.

Analiza populațională a 1 286 pacienți a explorat efectele covariabilelor selectate, inclusiv greutatea corporală, vârsta, sexul, prezența anticorpilor anti-natalizumab și formula asupra farmacocineticii. S-a constatat că numai greutatea corporală, prezența anticorpilor anti-natalizumab și formula utilizată în studiile de fază 2 influențează eliminarea natalizumab. Clearance-ul natalizumabului a crescut cu greutatea corporală într-un mod mai puțin decât proporțional, astfel încât o modificare de +/-43% a greutății corporale a determinat o modificare a clearance-ului de numai -38% până la 36%. Prezența anticorpilor anti-natalizumab persistenți a determinat creșterea clearance-ului natalizumabului de aproximativ 2,54 ori, în concordanță cu valorile reduse ale concentrațiilor serice de natalizumab observate la pacienții pozitivi la anticorpi persistenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

În concordanță cu activitatea farmacologică a natalizumabului, s-a observat circulația alterată a limfocitelor pe măsura creșterii leucocitelor, precum și creșterea greutății splinei, în majoritatea studiilor *in vivo*. Aceste modificări au fost reversibile și nu s-a demonstrat că ar avea consecințe toxicologice adverse.

În studiile efectuate la șoareci, creșterea și metastazarea melanomului și a celulelor tumorale ale leucemiei limfoblastice nu au fost crescute datorită administrării natalizumabului.

Nu s-au observat efecte clastogene sau mutagene ale natalizumabului în Ames sau în testele aberațiilor cromozomiale umane. Nu s-au observat efecte ale natalizumabului în analizele *in vitro* ale proliferării sau citotoxicității liniei tumorale pozitive la $\alpha 4$ -integrină.

S-au observat reduceri ale fertilității femelelor de cobai într-un studiu cu doze mai mari decât doza umană; natalizumab nu a afectat fertilitatea masculilor.

Efectul natalizumab asupra reproducerii a fost evaluat în cadrul a 5 studii, 3 la cobai și 2 la maimuțe *cynomolgus*. Aceste studii nu au evidențiat nicio dovadă a efectelor teratogene sau a efectelor asupra dezvoltării puilor. În cadrul unui studiu la cobai s-a observat o mică reducere a supraviețuirii puilor. În cadrul unui studiu efectuat la maimuțe, numărul avorturilor s-a dublat în cazul grupurilor de tratament cu natalizumab 30 mg/kg comparativ cu grupurile de control similare. Acesta a fost rezultatul unei incidențe crescute a avorturilor în cazul grupurilor tratate din prima cohortă, care nu a fost observat la a doua cohortă. Nu s-au observat efecte asupra ratelor de avort în niciun alt studiu. Un studiu la maimuțele *cynomolgus* gestante a demonstrat modificări legate de natalizumab ale fătului, care au inclus anemie ușoară, reducerea numărului trombocitelor, creșterea greutatei splinei și reducerea greutatei ficatului și a timusului. Aceste modificări au fost asociate cu hematopoieza extramedulară splenică crescută, atrofia timusului și hematopoieză hepatică redusă. Numărul trombocitelor a fost, de asemenea, redus, la puii născuți de mame tratate cu natalizumab până la naștere; cu toate acestea, nu a fost evidențiată anemie la acești pui. Toate modificările au fost observate la doze mai mari decât doza umană și au fost reversibile după clearance-ul natalizumabului.

La unele din maimuțele *cynomolgus* tratate cu natalizumab până la naștere au fost detectate concentrații reduse de natalizumab în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu, monobazic, monohidrat
Fosfat de sodiu, dibazic, heptahidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80 (E 433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A nu se congela.
A se ține seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Seringile preumplute (PFS) pot fi păstrate în ambalajul lor original timp de până la 24 de ore la temperatura camerei (până la 25°C). Seringile preumplute nu trebuie reintroduse în frigider. Nu utilizați surse externe de căldură, precum apa caldă, pentru a încălzi seringile preumplute.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare seringă preumplută este fabricată din sticlă (tip 1A), are un dop de cauciuc și un capac de protecție al acului rigid termoplastice și conține 1 ml de soluție. Un ac de calibrul 27 este atașat de cutie în prealabil. Fiecare seringă preumplută are un sistem de protecție antiperforație care va acoperi automat acul expus atunci când pistonul seringii va fi apăsat complet.

Mărimea ambalajului: două flacoane per cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/346/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 iunie 2006
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 aprilie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

05/2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.