

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тизабри, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Натализумаб – рекомбинантное гуманизированное антитело к интегринам $\alpha 4$, вырабатываемое на клеточной линии мышей при помощи технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: натализумаб.

Каждый мл концентрата содержит 20 мг натализумаба.

Каждый флакон объемом 15 мл содержит 300 мг натализумаба.

После разведения раствор для инфузий содержит примерно 2,6 мг/мл натализумаба (см. раздел 6.6).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Бесцветный прозрачный или слегка опалесцирующий раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Тизабри показан в качестве препарата, изменяющего течение рассеянного склероза (РС), для монотерапии высокоактивных форм ремиттирующего РС у следующих групп взрослых пациентов (18 лет и старше):

- Пациентов с высокоактивным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум 1 препаратом, изменяющим течение РС (исключения и информация об отмывочных периодах при переходе на Тизабри после терапии другими препаратами, изменяющими течение РС, указаны в разделах 4.4 и 5.1) или
- Пациентов с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим РС (т.е. перенесших 2 или большее число инвалидизирующих обострений в течение года и имеющих 1 и более очаг по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, накапливающий контрастные средства для МРТ, содержащие гадолиний, либо значительное увеличение численности очагов в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей недавней МРТ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом Тизабри должна назначаться и проводиться под постоянным контролем врачей, специализирующихся на диагностике и лечении неврологических

заболеваний. Необходимо обеспечить возможность своевременного проведения МРТ в лечебном учреждении, где проводится лечение, или в любом другом.

Пациентам, получающим Тизабри, необходимо выдать специальную памятку и информировать о рисках данного препарата. Через 2 года лечения пациентов следует повторно проинформировать о рисках, особенно о повышенном риске развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) на фоне применения Тизабри. Кроме того, следует проинформировать самих пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о характерных для ПМЛ ранних симптомах и жалобах.

До начала инфузии препарата должно быть обеспечено наличие необходимых лекарственных препаратов и средств для оказания помощи в случае развития реакций гиперчувствительности. Необходимо обеспечить возможность проведения МРТ в данном лечебном учреждении или в любом другом.

Некоторые пациенты могли ранее получать иммунодепрессанты (например, митоксантрон, циклофосфамид, азатиоприн). Эти лекарственные средства способны вызывать продолжительное иммунодепрессивное состояние, сохраняющееся даже после их отмены. Следовательно, перед назначением Тизабри необходимо убедиться в отсутствии иммунодефицита у пациента (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии 1 раз в 4 недели.

При отсутствии признаков улучшения через 6 месяцев следует тщательно оценить целесообразность продолжения терапии.

Данные о безопасности и эффективности применения натализумаба за 2 года были получены в контролируемых двойных слепых исследованиях. По истечении 2 лет решение о продлении терапии следует принимать только после повторной оценки соотношения риска и пользы. Пациентов необходимо вновь проинформировать о факторах риска ПМЛ, включая длительность терапии, применение иммунодепрессантов до начала лечения препаратом Тизабри и наличие антител к вирусу Джона Каннингема (JC-вирусу) (см. раздел 4.4).

Возобновление терапии

Эффективность препарата при возобновлении терапии после перерыва не была установлена (для получения информации по безопасности см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Применение Тизабри у пациентов старше 65 лет не рекомендуется из-за отсутствия данных о безопасности для этой категории пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Исследований по оценке эффектов препарата при нарушенной функции печени и почек не проводилось.

Механизм выведения и результаты популяционных исследований фармакокинетики позволяют предположить, что препарат можно назначать пациентам с нарушением функции почек и печени без изменения дозы.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тизабри у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 4.8 и 5.1, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Для внутривенного введения в виде инфузии.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

После разведения (см. раздел 6.6) раствор вводится в форме инфузии примерно в течение 1 часа; во время инфузии и в течение 1 часа после завершения инфузии пациенты должны оставаться под наблюдением в связи с возможностью реакций гиперчувствительности.

После первых 12 внутривенных введений препарата Тизабри за пациентами следует продолжать наблюдать во время инфузий. Если у пациентов не разовьется никаких инфузионных реакций, длительность наблюдения после введения можно сократить или вовсе не проводить его согласно клиническому заключению.

Пациенты, возобновляющие терапию натализумабом после перерыва терапии длительностью ≥ 6 месяцев, должны находиться под наблюдением во время инфузии и в течение 1 часа после ее завершения на предмет появления объективных признаков и жалоб, характерных для реакций гиперчувствительности, в течение первых 12 внутривенных инфузий после возобновления терапии.

Болюсное введение препарата Тизабри, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий, не допускается.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к натализумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ);
- Повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в т.ч. иммунодефицитные состояния (например, пациенты, получающие или получавшие иммунодепрессанты, см. также раздел 4.4 и 4.8);
- Одновременное применение с другими препаратами, изменяющими течение РС;
- Наличие выявленных злокачественных новообразований в активной фазе, за исключением базальноклеточного рака кожи.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживание

Для возможности отслеживания биотехнологических препаратов следует записывать наименование и номер серии введенного препарата.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Применение данного препарата ассоциировалось с повышенным риском развития ПМЛ, условно-патогенной инфекцией, вызванной JC-вирусом, которая может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием повышенного риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска лечения; на всем протяжении терапии необходимо регулярное наблюдение за пациентами, кроме того, самих пациентов и осуществляющих уход за ними лиц следует проинформировать о характерных для ПМЛ ранних симптомах и жалобах. JC-вирус также вызывает развитие гранулярно-клеточной нейронопатии. По своим симптомам данное заболевание схоже с ПМЛ (т. е. наблюдается мозжечковый синдром).

Следующие факторы риска связаны с повышенным риском развития ПМЛ:

- Наличие антител к JC-вирусу.
- Длительное лечение, особенно более 2 лет. После 2 лет терапии всех пациентов следует повторно проинформировать о риске развития ПМЛ на фоне терапии препаратом Тизабри.

- Применение иммунодепрессантов до лечения Тизабри.

У пациентов с наличием антител к JC-вирусу имеется повышенный риск развития ПМЛ по сравнению с пациентами без антител к этому вирусу. При наличии всех 3 факторов риска ПМЛ (т. е. наличие антител к JC-вирусу, и продолжительность лечения препаратом Тизабри более 2 лет, и предшествующая терапия иммунодепрессантами) риск развития ПМЛ существенно выше.

У пациентов с антителами к JC-вирусу без предшествующей терапии иммунодепрессантами уровень риска ПМЛ коррелирует с уровнем ответа со стороны данных антител (индексом).

Предполагается, что у пациентов с антителами к JC-вирусу расширенный интервал дозирования препарата Тизабри (средний интервал дозирования около 6 недель) был ассоциирован со снижением риска ПМЛ, по сравнению с утвержденным интервалом дозирования. При применении препарата с расширенным интервалом дозирования рекомендуется соблюдать осторожность, т.к. эффективность при расширенном интервале дозирования не установлена и соответствующее соотношение польза/риск в настоящее время неизвестно (см. раздел 5.1 *Внутривенное введение 1 раз в 6 недель*). Для получения более подробной информации следует обратиться к Информации для врача и рекомендациям по ведению пациентов, получающих натализумаб.

У пациентов из группы высокого риска лечение препаратом Тизабри следует продолжать, только если польза превышает риск. Для оценки риска ПМЛ в разных подгруппах пациентов необходимо обратиться к Информации для врача и рекомендациям по ведению пациентов, получающих натализумаб.

Анализ на антитела к JC-вирусу

Анализ на антитела к JC-вирусу предназначен для получения сведений, используемых для стратификации риска терапии препаратом Тизабри. В связи с этим исследование на антитела следует проводить до начала лечения препаратом Тизабри или у пациентов, уже получающих данный лекарственный препарат, с неизвестным статусом антител к JC-вирусу. У пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела к JC-вирусу риск ПМЛ все равно сохраняется, что может быть связано с такими причинами, как инфицирование JC-вирусом, колебания концентрации антител к JC-вирусу, а также ложноотрицательный результат анализа на антитела. Повторный анализ у пациентов без антител к JC-вирусу рекомендуется проводить каждые 6 месяцев. У ранее не получавших иммунодепрессанты пациентов с низким индексом повторный анализ также рекомендуется проводить каждые 6 месяцев по достижении 2 лет терапии.

Для диагностики ПМЛ нельзя использовать анализ на антитела к JC-вирусу методом иммуноферментного анализа (ИФА). Плазмаферез/плазмообмен и использование иммуноглобулина для внутривенного введения (Ig в/в) могут повлиять на достоверность интерпретации анализа сыворотки на антитела к JC-вирусу. Анализ на антитела к JC-вирусу нельзя проводить в течение 2 недель после плазмафереза/плазмообмена из-за удаления антител из сыворотки или в течение 6 месяцев после использования Ig в/в (т.е. 6 месяцев = 5-кратное значение периода полувыведения иммуноглобулинов).

Дополнительная информация в отношении анализа на JC-вирус приведена в Информации для врача и рекомендациях по ведению пациентов, получающих натализумаб.

По истечении 24 месяцев с начала лечения пациент должен быть повторно информирован о риске развития ПМЛ на фоне приема Тизабри. Кроме того, самих пациентов и осуществляющих уход за ними лиц следует проинформировать о характерных для ПМЛ ранних симптомах и жалобах.

МРТ-скрининг ПМЛ

Перед началом терапии препаратом Тизабри должна быть выполнена МРТ (обычно в течение 3 месяцев перед первым введением). Данная МРТ является базовой. Каждое следующее исследование (МРТ) должно проводиться не реже 1 раза в год. У пациентов с более высоким риском развития ПМЛ следует рассмотреть необходимость более частого проведения МРТ по сокращенному протоколу (т. е. каждые 3 или 6 месяцев). Это касается следующих групп пациентов:

- пациенты со всеми 3 факторами риска ПМЛ (т. е. наличие антител к JC-вирусу, и продолжительность лечения препаратом Тизабри более 2 лет, и предшествующая терапия иммунодепрессантами)

или

- пациенты с высоким индексом антител к JC-вирусу, получающие лечение препаратом Тизабри более 2 лет и ранее не получавшие лечение иммунодепрессантами.

В соответствии с имеющимися в настоящее время данными риск ПМЛ классифицируется как низкий при значениях индекса $\leq 0,9$. Риск ПМЛ возрастает, если продолжительность терапии препаратом Тизабри превышает 2 года при значении индекса антител к JC-вирусу $>1,5$ (более подробные сведения приведены в Информации для врача и рекомендациях по ведению пациентов, получающих натализумаб).

Не проводилось исследований эффективности и безопасности натализумаба у пациентов, ранее получавших препараты, изменяющие течение РС, с иммуносупрессивным эффектом. В настоящее время неизвестно, наблюдается ли у пациентов, переходящих с этих препаратов на терапию натализумабом, повышение риска ПМЛ; таким образом, за ними требуется более частое наблюдение (как и в случае с пациентами, переходящими с иммунодепрессантов на натализумаб).

У любого пациента с РС, получающего Тизабри, в случае возникновения неврологических симптомов и/или новых очагов в головном мозге на МРТ в ходе дифференциальной диагностики необходимо исключить ПМЛ. Зарегистрированы случаи бессимптомной ПМЛ, при которых диагноз был поставлен на основании МРТ и выявления ДНК JC-вируса в спинномозговой жидкости.

Врач должен обратиться к Информации для врача и рекомендациям по ведению пациентов, получающих натализумаб, для получения более подробной информации об управлении рисками при ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб.

При подозрении на ПМЛ или JC-вирусную гранулярно-клеточную нейропатию, необходимо приостановить терапию до исключения ПМЛ.

Лечащий врач должен провести осмотр пациента, чтобы выявить возможные симптомы неврологической дисфункции и при их наличии определить, типичны ли они для РС и не являются ли поводом для подозрений на ПМЛ или JC-вирусную гранулярно-клеточную нейропатию. В последнем и других сомнительных случаях необходима дальнейшая диагностика, включая МРТ, предпочтительно, с контрастированием (ее результаты нужно сравнить с результатами базовой МРТ, проведенной до начала терапии натализумабом), исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) на наличие ДНК полиомавируса (JC-вирус) и повторные неврологические осмотры, как описано в Информации для врача и рекомендациях по ведению пациентов, получающих натализумаб.

После того, как ПМЛ и/или JC-вирусная гранулярно-клеточная нейропатия будет исключена (если необходимо, на основании повторных клинических нейровизуализационных и/или лабораторных исследований в случае сохраняющегося клинического подозрения), терапию препаратом Тизабри можно возобновить.

Лечащему врачу следует быть особенно внимательным в отношении симптомов ПМЛ или

JS-вирусной гранулярно-клеточной нейропатии, которые могут остаться незамеченными самим пациентом (например, симптомы когнитивных, психических нарушений, либо мозжечковый синдром). Следует рекомендовать пациенту предупредить близких родственников или ухаживающих лиц о проводящемся лечении, поскольку они могут заметить симптомы, не замечаемые самим пациентом.

Зарегистрированы случаи развития ПМЛ после отмены препарата Тизабри у пациентов без признаков, характерных для данного заболевания на момент отмены. Пациентам и врачам необходимо продолжать тот же протокол мониторинга и сохранять настороженность на предмет новых жалоб или симптомов, характерных для ПМЛ, в течение примерно 6 месяцев после отмены препарата Тизабри.

При развитии ПМЛ необходимо навсегда прекратить терапию Тизабри.

После восстановления иммунитета у пациентов с ПМЛ, возникшей на фоне иммуносупрессии, отмечается улучшение клинических исходов.

На основании ретроспективного анализа данных пациентов, получавших натализумаб с момента его регистрации, не наблюдалось различий в 2-летней выживаемости после постановки диагноза ПМЛ между пациентами, которым проводилась процедура плазмафереза/плазмообмена и теми, кому такая процедура не проводилась. Для получения информации по другим особенностям ведения пациентов с ПМЛ следует изучить Информацию для врача и рекомендации по ведению пациентов, получающих натализумаб.

ПМЛ и воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)

Практически у всех пациентов, получавших Тизабри, после его отмены или выведения препарата с помощью плазмафереза/плазмообмена (если проводилось), наблюдалось развитие ВСВИ. ВСВИ предположительно является результатом восстановления иммунитета у пациентов с ПМЛ. Он может привести к серьезным неврологическим осложнениям, а также к смертельному исходу. Необходим мониторинг с целью выявления ВСВИ, а также надлежащее лечение воспаления, наблюдающегося при выздоровлении после ПМЛ (более подробные сведения приведены в Информации для врача и рекомендациях по ведению пациентов, получающих натализумаб).

Инфекции (в т. ч. другие оппортунистические инфекции)

Описаны случаи других инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, при применении Тизабри, в основном при болезни Крона с сопутствующими иммунодефицитными состояниями и сопутствующими заболеваниями, однако в настоящее время невозможно исключить повышения риска развития таких инфекций на фоне терапии препаратом Тизабри и без сопутствующих заболеваний. Инфекции условно-патогенными микроорганизмами описаны также у пациентов с РС, получавших монотерапию Тизабри (см. раздел 4.8).

Лечение препаратом Тизабри повышает риск развития энцефалита и менингита, вызываемого вирусами простого герпеса и варицелла-зостер. В период пострегистрационного применения у пациентов с РС, получавших препарат Тизабри, зарегистрированы серьезные угрожающие жизни и иногда даже приводящие к летальному исходу случаи энцефалита и менингита, вызываемые вирусом простого герпеса или вирусом варицелла-зостер (см. раздел 4.8). В случае развития герпетического менингита или энцефалита данный препарат необходимо отменить и начать надлежащее лечение.

Острый некроз сетчатки – это редкая вирусная инфекция сетчатки с фульминантным течением, вызываемая вирусами семейства герпес-вирусов (например, вирусом варицелла-зостер). Данное заболевание регистрировалось у пациентов, получавших препарат Тизабри. Острый некроз сетчатки потенциально способен приводить к слепоте. Пациентов с

офтальмологическими жалобами (снижение остроты зрения, краснота и боль в глазах) необходимо направить на скрининговое обследование сетчатки с целью исключения острого некроза сетчатки. В случае постановки клинического диагноза острого некроза сетчатки следует рассмотреть необходимость отмены препарата Тизабри.

При назначении препарата необходимо помнить о возможности развития инфекции другими условно-патогенными микроорганизмами, которые следует включить в список дифференциального диагноза инфекций у пациентов, получающих Тизабри. При подозрении на инфекцию условно-патогенными микроорганизмами следует приостановить терапию Тизабри до исключения инфекции по результатам соответствующих исследований.

При развитии инфекции условно-патогенными микроорганизмами следует навсегда прекратить терапию Тизабри.

Обучающие руководства

Всем врачам, которые собираются назначать терапию препаратом Тизабри, следует удостовериться, что они тщательно изучили Информацию для врача и рекомендации по ведению пациентов, получающих натализумаб.

Врачу следует обсудить преимущества и риски терапии натализумабом с пациентом и предоставить ему памятку пациента, содержащую важную информацию о безопасности. Следует проинструктировать пациентов, что в случае развития инфекции им следует предупредить лечащего врача о том, что они получают лечение препаратом Тизабри.

Врачи должны объяснить пациенту важность непрерывного лечения, особенно в первые месяцы лечения (см. «Гиперчувствительность»).

Гиперчувствительность

Тизабри может вызывать реакции гиперчувствительности, в т. ч. серьезные системные реакции (см. раздел 4.8). Эти реакции обычно развиваются во время инфузии или в течение 1 часа после завершения инфузии. Риск развития гиперчувствительности наибольший в начале терапии, а также при возобновлении лечения после длительного перерыва (3 месяца или более), последовавшего за начальным кратковременным курсом (1 или 2 инфузии). Однако риск развития реакций гиперчувствительности следует учитывать при введении каждой инфузии.

Пациенты должны оставаться под наблюдением во время инфузии и в течение 1 часа после завершения инфузии (см. раздел 4.8). В лечебном учреждении должно быть обеспечено все необходимое для лечения реакций гиперчувствительности.

При первых признаках реакции гиперчувствительности следует прекратить введение Тизабри и немедленно начать лечебные мероприятия.

Пациенты, у которых развились реакции гиперчувствительности, должны окончательно прекратить терапию натализумабом.

Сопутствующее лечение иммунодепрессантами

Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с другими иммунодепрессантами или противоопухолевыми препаратами установлена не полностью. Сопутствующий прием этих препаратов может повысить риск инфекций, в т.ч. вызванных условно-патогенными микроорганизмами, и, следовательно, противопоказан (см. раздел 4.3).

По данным клинических исследований 3-й фазы у пациентов с РС, при терапии внутривенной инфузией натализумаба одновременное лечение обострения кратковременным курсом глюкокортикостероидов не сопровождалось учащением случаев инфекций. Таким образом, кратковременную терапию глюкокортикостероидами можно

проводить в комбинации с препаратом Тизабри.

Предшествующее лечение иммунодепрессантами или иммуномодуляторами

У пациентов, ранее получавших иммунодепрессанты, существует повышенный риск развития ПМЛ. Не проводилось исследований эффективности и безопасности препарата Тизабри у пациентов, ранее получавших препараты, изменяющие течение РС с иммуносупрессивным эффектом. В настоящее время неизвестно, наблюдается ли у пациентов, переходящих с этих препаратов на Тизабри, повышение риска развития ПМЛ, таким образом, за ними требуется более частое наблюдение (как и в случае с пациентами, переходящими с иммунодепрессантов на Тизабри, см. МРТ-скрининг ПМЛ).

Пациентам, ранее получавшим иммунодепрессанты, назначать препарат Тизабри следует с осторожностью; необходимо дождаться восстановления функции иммунной системы. Перед назначением Тизабри лечащий врач должен оценить каждый отдельный случай, чтобы выявить возможные признаки иммунодефицита (см. раздел 4.3).

Для того, чтобы избежать добавочного воздействия на иммунную систему, при этом сведя к минимуму риск повторной активации заболевания, при переходе с препаратов, изменяющих течение РС, на Тизабри необходимо учитывать период полувыведения и механизм действия этих препаратов. Для гарантии того, что воздействие на иммунную систему ранее получаемых препаратов (т.е. цитопения) было прекращено, до начала терапии Тизабри рекомендуется провести общий анализ крови (включая лимфоциты).

Пациенты могут быть переведены с бета-интерферона или глатирамера ацетата непосредственно на терапию натализумабом при условии отсутствия признаков соответствующих отклонений, связанных с лечением указанными препаратами, например, нейтропении и лимфопении.

При переходе с диметилфумарата на Тизабри отмывочный период должен быть достаточным для восстановления числа лимфоцитов перед началом лечения.

После отмены финголимода число лимфоцитов постепенно восстанавливается до пределов нормы в течение 1 – 2 месяцев. До начала терапии препаратом Тизабри отмывочный период должен быть достаточным для восстановления числа лимфоцитов.

Терифлуномид выводится из плазмы крови медленно. Без проведения процедур, направленных на ускоренное выведение препарата, клиренс терифлуномида может продлиться от нескольких месяцев до 2 лет. Вследствие этого, в соответствии с инструкцией препарата терифлуномид, рекомендуется выполнить процедуру, направленную на его ускоренное выведение, в противном случае отмывочный период должен составлять не менее 3,5 месяцев. При переходе с терифлуномида на Тизабри необходимо соблюдать осторожность в отношении потенциальных сопутствующих эффектов со стороны иммунной системы.

Алемтузумаб обладает выраженным длительным иммуносупрессивным эффектом. Так как фактическая продолжительность этих эффектов неизвестна, не рекомендуется начинать лечение Тизабри после алемтузумаба, за исключением тех случаев, когда преимущества лечения значительно превышают риски для отдельного пациента.

Иммуногенность

Обострение заболевания или нежелательные реакции на инфузию могут свидетельствовать о выработке антител к натализумабу. При возникновении таких явлений необходимо сделать анализ на антитела к натализумабу двукратно с интервалом по крайней мере 6 недель; если в ходе подтверждающего анализа также будет получен положительный результат, следует прекратить терапию, поскольку постоянное наличие антител существенно снижает эффективность Тизабри и повышает вероятность реакций

гиперчувствительности (см. раздел 4.8).

Поскольку при долгом перерыве в лечении после кратковременного курса Тизабри повышается риск образования антител к натализумабу и/или реакций гиперчувствительности при повторном введении, следует провести исследование на антитела, и, если результат подтверждающего исследования через по крайней мере 6 недель остается положительным, дальнейшая терапия натализумабом не допускается (см. раздел 5.1).

Реакции со стороны печени

За период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы спонтанные серьезные нежелательные явления со стороны печени (см. раздел 4.8). Поражение печени возможно в любое время на протяжении курса лечения, даже после введения первой дозы. В некоторых случаях реакция возникала снова при возобновлении терапии Тизабри. У некоторых пациентов с отклонениями показателей функции печени в анамнезе отмечено их ухудшение во время терапии Тизабри. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами, чтобы выявить возможные нарушения функции печени, и предупредить их о необходимости обратиться к лечащему врачу при появлении симптомов поражения печени, например, желтухи и рвоты. При значительном поражении печени следует прекратить терапию препаратом Тизабри.

Тромбоцитопения

При терапии натализумабом были зарегистрированы случаи тромбоцитопении, включая идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру. Задержка в выявлении и лечении тромбоцитопении может привести к серьезным и опасным для жизни последствиям. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу в случае появления каких-либо признаков необычных или длительных кровотечений, петехий или спонтанно появившихся синяков. В случае выявления тромбоцитопении следует рассмотреть возможность прекращения терапии натализумабом.

Прекращение терапии

Если лечащий врач принимает решение прекратить терапию натализумабом, ему следует помнить, что препарат сохраняется в циркулирующей крови и продолжает оказывать фармакодинамическое действие (например, приводя к лимфоцитозу) приблизительно 12 недель после введения последней дозы. При назначении других лекарственных средств в этот период они могут взаимодействовать с натализумабом. По результатам клинических исследований, применение в этот период таких препаратов, как интерфероны и глатирамера ацетат, не представляет угрозы безопасности пациентов. Данных о безопасности одновременного введения Тизабри и иммунодепрессантов пациентам с РС нет. Применение этих препаратов вскоре после прекращения терапии натализумабом может привести к дополнительному иммуносупрессорному эффекту. Это следует тщательно учитывать в каждом случае; после прекращения терапии натализумабом необходим определенный отмывочный период. По данным клинических исследований, кратковременные курсы глюкокортикостероидов для лечения обострений РС не повышают риск развития инфекций.

Вспомогательные вещества

В каждом флаконе с препаратом содержится 2,3 ммоль (или 52 мг) натрия. После разведения данный препарат содержит 17,7 ммоль (или 406 мг) натрия на дозу. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение натализумаба в сочетании с другими препаратами, изменяющими течение РС, противопоказано (см. раздел 4.3).

Иммунизация

В рандомизированном открытом исследовании, проведенном с участием 60 пациентов с РС с обострениями, не было выявлено значимых отклонений в иммунном ответе пациентов на введенный ревакцинирующий антиген (столбнячный анатоксин), при этом отмечалось лишь незначительное замедление развития и снижение интенсивности гуморального иммунного ответа на неоантиген (гемоцианин лимфы улитки). Сравнение проводилось в группах пациентов, проходивших лечение препаратом Тизабри в течение 6 месяцев, и контрольной группой, не получавшей лечение. Применение живых вакцин не изучали.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Если пациентка забеременеет во время лечения препаратом Тизабри, следует рассмотреть необходимость отмены данного препарата. При оценке соотношения риска и пользы применения препарата Тизабри во время беременности необходимо учитывать клиническое состояние пациентки, а также возможность реактивации заболевания после отмены терапии препаратом Тизабри.

Беременность

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

На основании результатов клинических исследований, проспективного регистра применения препарата во время беременности, данных пострегистрационного наблюдения и имеющихся литературных источников предполагается, что натализумаб не влияет на исходы беременности.

Проспективный регистр применения препарата Тизабри при беременности содержит информацию о 355 случаях беременности с доступной информацией об исходах. 316 младенцев были рождены живыми, из них 29 имели врожденные аномалии развития, 16 из которых были классифицированы как серьезные. Частота аномалий соответствует показателям, о которых сообщалось в других регистрах беременности у пациентов с РС. Нет никаких свидетельств специфических особенностей врожденных аномалий развития, связанных с препаратом Тизабри.

В настоящее время отсутствуют адекватные и надлежащим образом контролируемые исследования натализумаба у беременных женщин.

В период пострегистрационного применения сообщалось о тромбоцитопении и анемии у младенцев, которые родились у женщин, получавших натализумаб во время беременности. У новорожденных, родившихся у женщин, которые получали натализумаб во время беременности, рекомендуется мониторинг числа тромбоцитов и уровня гемоглобина.

Тизабри следует применять во время беременности только в случае явной необходимости. Если пациентка забеременеет во время лечения препаратом Тизабри, следует рассмотреть необходимость отмены данного препарата.

Лактация

Натализумаб выделяется с грудным молоком. Влияние натализумаба на новорожденных/младенцев неизвестно. Во время терапии препаратом Тизабри кормление грудью необходимо прекратить.

Фертильность

В 1 исследовании при применении доз, превышающих рекомендованные для человека,

отмечено снижение фертильности самок морских свинок; при этом натализумаб не влиял на фертильность самцов. Считается маловероятным, что натализумаб будет оказывать влияние на фертильность человека при введении максимальной рекомендуемой дозы.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Тизабри оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. После введения данного препарата может возникнуть головокружение (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В плацебо-контролируемых исследованиях у 1617 пациентов с РС, получавших натализумаб в течение 2 лет (плацебо: 1135), нежелательные явления, приведшие к досрочному прекращению терапии, наблюдались у 5,8% пациентов, получавших натализумаб (и 4,8%, получавших плацебо). За 2 года исследований нежелательные реакции отмечены у 43,5% пациентов, получавших натализумаб, и у 39,6%, получавших плацебо.

В клинических исследованиях с участием 6786 пациентов, получавших натализумаб (в виде внутривенных инфузий и подкожных инъекций) наиболее частые нежелательные реакции включали головную боль (32%), назофарингит (27%), утомляемость (23%), инфекции мочевыводящих путей (16%), тошноту (15%), артралгию (14%) и головокружение (11%), связанные с применением натализумаба.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности и на основании спонтанных сообщений.

Внутри каждого системно-органного класса нежелательные реакции перечислены в соответствии со следующим правилом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Внутри каждого системно-органного класса в рамках каждой градации частоты нежелательные реакции расположены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 1: Нежелательные реакции

Системно-органный класс MedDRA	Частота нежелательных реакций				
	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	<i>Неизвестно</i>
<i>Инфекции и инвазии</i>	назофарингит, инфекция мочевыводящих путей	герпесвирусные инфекции	прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	офтальмогерпес	герпетический менингоэнцефалит, JC-вирусная гранулярно-клеточная нейронопатия, некротизирующая

Системно-органный класс MedDRA	Частота нежелательных реакций				
	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	<i>Неизвестно</i>
					герпетическая ретинопатия
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		анемия	тромбоцитопения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, эозинофилия	гемолитическая анемия, ядерные эритроциты	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		гиперчувствительность	анафилактическая реакция, воспалительный синдром восстановления иммунитета		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головная боль, головокружение				
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		гиперемия			
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		одышка			
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	тошнота	рвота			
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				гипербилирубинемия	повреждение печени
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		зуд, сыпь, крапивница		ангионевротический отек	

Системно-органный класс MedDRA	Частота нежелательных реакций				
	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	<i>Неизвестно</i>
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	артралгия				
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	утомляемость	лихорадка, озноб, реакция в месте инфузии, реакция в месте введения инъекции	отек лица		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		повышение уровня ферментов печени, присутствие антител к препарату			
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	реакции, связанные с инфузией				

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции, связанные с инфузией

По данным двухлетнего контролируемого клинического исследования у пациентов с РС, явлениями, связанными с инфузией, считали нежелательные явления, возникающие во время инфузии или в течение 1 ч после ее завершения. Они наблюдались у 23,1% пациентов, получавших натализумаб, и у 18,7%, получавших плацебо. Явления, чаще наблюдавшиеся в группе натализумаба, включали головокружение, тошноту, крапивницу и озноб.

Реакции гиперчувствительности

По данным двухлетнего контролируемого клинического исследования у пациентов с РС, частота реакций гиперчувствительности составляла до 4%. Анафилактические/анафилактоидные реакции отмечены менее чем у 1% пациентов, получающих Тизабри. Реакции гиперчувствительности обычно возникают во время инфузии или в течение 1 часа после нее (см. раздел 4.4). В рамках пострегистрационного наблюдения были получены сообщения о реакциях гиперчувствительности, при которых помимо более типичных симптомов, таких как сыпь или крапивница, отмечалось по крайней мере одно из следующих клинических проявлений: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, боль в грудной клетке, дискомфорт в области грудной клетки, одышка, ангионевротический отек.

Иммуногенность

Во время двухлетнего контролируемого клинического исследования антитела к

натализумабу обнаружались у 10% пациентов с РС. Персистирующие антитела к натализумабу (положительный результат, подтвержденный при повторном тестировании, по меньшей мере, через 6 недель) обнаружены примерно у 6% пациентов. Однократный положительный результат отмечен еще у 4% пациентов. Персистирующие антитела ассоциировались с существенным снижением эффективности натализумаба и повышенной частотой реакций гиперчувствительности. Дополнительные реакции, связанные с инфузией, обусловленные персистирующими антителами, включали озноб, тошноту, рвоту и «приливы» крови (см. раздел 4.4).

При подозрении на персистирующие антитела после примерно шестимесячной терапии, либо в связи со снижением эффективности, либо при возникновении реакции на инфузию, следует сделать еще один анализ через 6 недель после 1-го положительного результата. Учитывая возможное снижение эффективности или повышение частоты реакций гиперчувствительности или реакций в месте введения, у пациентов с персистирующими антителами лечение следует прекратить.

Инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами

По данным двухлетнего контролируемого клинического исследования у пациентов с РС, частота инфекций была приблизительно 1,5 на пациенто-год как в группе натализумаба, так и в группе плацебо. Природа инфекций в обеих группах была примерно сходной. Сообщалось о случае диареи, обусловленной *cryptosporidium*. Во время других клинических исследований отмечены другие условно-патогенные инфекции, в т. ч. случаи с летальным исходом. У большинства пациентов во время инфекций не потребовалась приостановка терапии препаратом Тизабри, и в результате надлежащего лечения было достигнуто разрешение инфекционного процесса.

Во время клинических исследований в группе, получавшей натализумаб, частота герпесвирусной инфекции (вызываемой вирусом варицелла-зостер и вирусом простого герпеса) была незначительно выше, чем в группе, получавшей плацебо. В ходе пострегистрационного наблюдения у пациентов с РС, получавших натализумаб, зарегистрированы серьезные, угрожающие жизни и иногда приводившие к летальному исходу случаи энцефалита и менингита, вызываемые вирусом простого герпеса или вирусом варицелла-зостер. Длительность терапии натализумабом до развития этих явлений варьировалась от нескольких месяцев до нескольких лет (см. раздел 4.4).

В ходе пострегистрационного наблюдения у пациентов, получавших препарат Тизабри, отмечались редкие случаи острого некроза сетчатки. Ряд случаев был зарегистрирован у пациентов с герпетическими инфекциями центральной нервной системы (ЦНС) (т. е. герпетическим менингитом и энцефалитом). У некоторых пациентов при тяжелых случаях острого некроза сетчатки с поражением одного или обоих глаз наступила слепота. Лечение данных случаев включало противовирусную терапию и в некоторых случаях оперативное вмешательство (см. раздел 4.4).

Во время клинических исследований, пострегистрационных обсервационных исследований и пострегистрационного пассивного наблюдения зарегистрированы случаи ПМЛ. ПМЛ обычно приводит к серьезной инвалидизации или смерти (см. раздел 4.4). Кроме того, в ходе пострегистрационного применения препарата Тизабри были выявлены случаи JC-вирусной гранулярно-клеточной нейронопатии. По своим симптомам данное заболевание схоже с ПМЛ.

Реакции со стороны печени

За период пострегистрационного наблюдения были получены спонтанные сообщения о случаях серьезного поражения печени, повышении активности печеночных ферментов и гипербилирубинемии (см. раздел 4.4).

Анемия (в т. ч. гемолитическая)

У пациентов, получавших препарат Тизабри, в ходе пострегистрационных наблюдательных исследований отмечались редкие случаи серьезных явлений анемии (в т.ч. гемолитической).

Злокачественные новообразования

На протяжении более чем 2 лет терапии не было отмечено каких-либо различий в частоте или природе злокачественных новообразований в группах натализумаба и плацебо. Тем не менее, чтобы полностью исключить влияние натализумаба на частоту возникновения злокачественных новообразований, необходимы более длительные исследования (см. раздел 4.3).

Влияние на лабораторные показатели

В двухлетних контролируемых клинических исследованиях у пациентов с РС лечение Тизабри сопровождалось повышением количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов и ядерных форм эритроцитов в циркулирующей крови. Повышения концентрации нейтрофилов не наблюдалось. Повышение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов по сравнению с исходным показателем варьировало от 35 до 140%, в зависимости от типа клеток, но среднее количество клеток оставалось в пределах нормы при внутривенном введении. Во время терапии Тизабри отмечено небольшое снижение концентрации гемоглобина (среднее снижение 0,6 г/дл [6 г/л]), гематокрита (среднее снижение 2%) и эритроцитов (среднее снижение $0,1 \times 10^6/\text{л}$). Все изменения гематологических показателей возвращались к исходным значениям до лечения обычно в течение 16 недель после последней дозы Тизабри, и изменения были не связаны с клиническими симптомами. В ходе пострегистрационного применения также отмечались случаи бессимптомной эозинофилии (количество эозинофилов $>1500/\text{мм}^3$). После отмены препарата Тизабри эти явления разрешались.

Тромбоцитопения

За период пострегистрационного наблюдения были отмечены нечастые случаи тромбоцитопении и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

Дети

Оценка серьезных нежелательных явлений производилась у 621 ребенка с РС, включенного в метаанализ (см. раздел 5.1). Оценка этих ограниченных данных показала отсутствие в указанной популяции новых сигналов безопасности. В метаанализе сообщалось об 1 случае менингита, вызванного вирусом герпеса. Случаев ПМЛ не было выявлено согласно данным метаанализа, однако, известны случаи развития ПМЛ при применении натализумаба в детской популяции в пострегистрационном периоде.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы: Надлежащая оценка безопасности при применении препарата в дозах выше 300 мг не проводилась. Максимальная доза натализумаба, которую можно безопасно вводить, не определена.

Лечение: Антидот для применения при передозировке натализумабом неизвестен. Терапия заключается в отмене лекарственного препарата и в проведении поддерживающего лечения в необходимом объеме.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; моноклональные антитела.

Код АТХ: L04AG03

Механизм действия

Препарат Тизабри содержит натализумаб – рекомбинантное гуманизированное антитело к интегрину $\alpha 4$, вырабатываемое на клеточной линии мышей при помощи технологии рекомбинантной ДНК. Натализумаб – селективный ингибитор молекул адгезии, связывающийся с $\alpha 4$ -субъединицей человеческого интегрина, в большом количестве экспрессирующегося на поверхности всех лейкоцитов, за исключением нейтрофилов. Натализумаб специфически связывается с интегрином $\alpha 4\beta 1$, блокируя при этом взаимодействие с соответствующим рецептором, адгезивной молекулой клеток сосудов (VCAM-1) и лигандом остеопонтина, доменом фибронектина, образовавшимся в результате альтернативного сплайсинга, соединительным сегментом-1 (CS-1). Кроме этого, натализумаб блокирует взаимодействие интегрина $\alpha 4\beta 7$ с молекулой адгезии слизистой оболочки, адрессином-1 (MadCAM-1). Влияние на эти молекулярные взаимодействия препятствует миграции мононуклеарных лейкоцитов через эндотелий в очаги воспаления паренхиматозных органов. Дальнейший механизм действия натализумаба может быть обусловлен подавлением воспалительных реакций в пораженных тканях путем подавления взаимодействия $\alpha 4$ -экспрессирующих лейкоцитов с их лигандами во внеклеточном веществе и на клетках паренхимы. Таким образом, натализумаб может подавлять воспалительную активность в пораженных тканях и дальнейшее привлечение иммунных клеток к очагу воспаления.

Считается, что повреждение тканей головного мозга при РС происходит при переходе активированных Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Миграция лейкоцитов через ГЭБ включает взаимодействие между молекулами адгезии на поверхности активированных лейкоцитов и эндотелием кровеносных сосудов. Взаимодействие между $\alpha 4\beta 1$ и его мишенями является важным компонентом патогенеза формирования очагов воспаления в головном мозге, поэтому нарушение этих взаимодействий снижает активность воспаления. При нормальных условиях VCAM-1 не экспрессируется в паренхиме головного мозга. Однако в присутствии провоспалительных цитокинов происходит усиление экспрессии VCAM-1 в клетках эндотелия и, возможно, в глиальных клетках, находящихся вблизи очага воспаления. В условиях воспаления центральной нервной системы (ЦНС) при РС взаимодействие $\alpha 4\beta 1$ с VCAM-1, CS-1 и остеопонтином опосредует прочную адгезию и миграцию лейкоцитов в головном мозге и может усиливать воспалительный каскад в тканях ЦНС. Блокада молекулярных взаимодействий $\alpha 4\beta 1$ с его мишенями снижает воспалительную активность в паренхиме головного мозга при РС и подавляет дальнейшее привлечение иммунных клеток в очаги воспаления, тем самым снижая образование или замедляя увеличение объема очагов при РС.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническое исследование AFFIRM

Эффективность при монотерапии была изучена в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, длившемся 2 года (исследование AFFIRM) у пациентов с ремиттирующим РС, у которых было как минимум 1 клиническое обострение в течение года до включения в исследование и которые имели оценку по расширенной шкале инвалидизации Куртцке (EDSS) от 0 до 5. Средний возраст пациентов составлял 37 лет, средняя продолжительность заболевания – 5 лет. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 и получали препарат Тизабри в дозе 300 мг (n=627) или плацебо (n=315) каждые 4 недели до 30 инфузий. Неврологическая оценка проводилась каждые 12 недель и в случае подозрения на обострение. МРТ оценка T1-очагов, накапливающих гадолиний, и T2-гиперинтенсивных очагов проводилась ежегодно.

Характеристики и результаты исследования представлены в таблице ниже.

Таблица 2. Исследование AFFIRM: основные характеристики и результаты

Дизайн	Монотерапия; рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах в течение 120 недель.	
Субъекты	Ремиттирующий РС (согласно критериям McDonald)	
Терапия	Плацебо/Натализумаб 300 мг в/в каждые 4 недели	
Конечная точка первого года	Частота обострений	
Конечная точка второго года	Прогрессирование по шкале EDSS	
Вторичная конечная точка	Производные частоты обострений / Показатели МРТ	
Субъекты	Плацебо	Натализумаб
Рандомизированы	315	627
Завершили 1 год	296	609
Завершили 2 год	285	589
Возраст, лет, медиана (диапазон)	37 (19 – 50)	36 (18 – 50)
Длительность заболевания, лет, медиана (диапазон)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Время с момента постановки диагноза, лет, медиана (диапазон)	2,0 (0 – 23)	2,0 (0 – 24)
Обострений за предыдущие 12 месяцев, медиана (диапазон)	1,0 (0 – 5)	1,0 (0 – 12)
Исходный балл EDSS, медиана (диапазон)	2 (0 – 6,0)	2 (0 – 6,0)
РЕЗУЛЬТАТЫ		
Годовая частота обострений		
После 1 года (первичная конечная точка)	0,805	0,261
После 2 лет	0,733	0,235
1 год	Отношение рисков 0,33 ДИ _{95%} 0,26; 0,41	
2 года	Отношение рисков 0,32 ДИ _{95%} 0,26; 0,40	
Без обострений		
После 1 года	53%	76%
После 2 лет	41%	67%

Инвалидизация		
Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием ¹ инвалидизации через 12 недель; первичная конечная точка	29%	17%
	Отношение рисков 0,58, ДИ _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации ¹	23%	11%
	Отношение рисков 0,46, ДИ _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
МРТ (0-2 года)		
Медиана % изменения объема Т2-гиперинтенсивных очагов	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Среднее число новых или увеличившихся Т2-гиперинтенсивных очагов	11,0	1,9 (p<0,001)
Среднее число Т1-гипоинтенсивных очагов	4,6	1,1 (p<0,001)
Среднее число очагов, накапливающих гадолиний	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Прогрессирование инвалидизации было определено как повышение как минимум на 1,0 балл по шкале EDSS от исходного EDSS ≥1,0, сохраняющееся в течение 12 или 24 недель, или повышение как минимум на 1,5 балла EDSS от исходного EDSS =0, сохраняющееся в течение 12 или 24 недель. ДИ=доверительный интервал		

В подгруппе пациентов с быстро прогрессирующим ремиттирующим РС (пациенты с 2 и более обострениями и 1 или более очагом, накапливающим гадолиний), среднегодовая частота обострений была равна 0,282 в группе, применявшей препарат Тизабри (n=148), и 1,455 в группе плацебо (n=61) (p<0,001). Отношение рисков прогрессирования инвалидизации было равно 0,36 (95% ДИ: 0,17; 0,76) p=0,008. Эти результаты были получены в ретроспективном анализе, и их следует интерпретировать с осторожностью. Нет информации о тяжести обострений до включения пациентов в исследование.

Наблюдательная программа применения Тизабри (TOP)

Промежуточные результаты анализов (по состоянию на май 2015 года) из продолжающейся Наблюдательной программы применения Тизабри (Tysabri Observational Program, TOP), многоцентрового исследования IV фазы в единственной группе (n=5770) свидетельствуют о том, что у пациентов, перешедших с интерферона-бета (n=3255) или глатирамера ацетата (n=1384) на Тизабри, наблюдалось стойкое и значимое снижение среднегодовой частоты обострений (СЧО, p<0,0001). Средний балл EDSS оставался стабильным на протяжении 5 лет. У пациентов, переходящих с финголимода (n=147) на Тизабри, были получены результаты, схожие с результатами у пациентов, переходящих с интерферона-бета или глатирамера ацетата: было зарегистрировано статистически значимое снижение СЧО, которая оставалась стабильной на протяжении 2 лет, кроме того, средний балл EDSS также оставался неизменным в период с исходной оценки до второго года. При интерпретации этих данных необходимо учитывать ограниченные размеры выборки и более короткую продолжительность терапии препаратом Тизабри в этой подгруппе пациентов.

Расширенный интервал дозирования

В запланированном ретроспективном анализе пациентов из США с антителами к JC-вирусу, получавших препарат Тизабри внутривенно (регистр TOUCH), риск развития ПМЛ сравнивался у пациентов, применявших препарат с утвержденным режимом дозирования,

и у пациентов, применявших препарат с расширенным интервалом дозирования в течение последних 18 месяцев лечения (РИД, средние интервалы дозирования около 6 недель). Большинство (85%) пациентов, применявших препарат с РИД, до перехода на РИД применяли препарат согласно утвержденному режиму дозирования в течение ≥ 1 года. Анализ продемонстрировал снижение риска ПМЛ у пациентов с РИД (отношение рисков=0,06, 95% ДИ для отношения рисков 0,01 – 0,22).

Эффективность была смоделирована для пациентов, переключенных на увеличенные интервалы дозирования после ≥ 1 года применения препарата Тизабри в виде внутривенного введения согласно утвержденному режиму дозирования и не имевших обострений в течение года перед переключением. Данные фармакокинетического/фармакодинамического статистического моделирования и симуляции показали, что риск обострения РС при увеличении интервалов дозирования может быть выше у пациентов при применении препарата с интервалами дозирования ≥ 7 недель. В настоящее время нет завершенных проспективных клинических исследований, чтобы валидировать указанные наблюдения.

Эффективность натализумаба при применении с РИД не установлена; таким образом, соотношение пользы/рисков для данной схемы терапии неизвестно (см. ниже «Внутривенное введение 1 раз в 6 недель»).

Внутривенное введение 1 раз в 6 недель

Эффективность и безопасность оценивали в проспективном, рандомизированном, интервенционном, контролируемом, открытом, слепом в отношении проводящих оценку специалистов, международном исследовании 3-й фазы (NOVA, 101MS329) с участием пациентов с ремиттирующим РС согласно критериям McDonald, которые получали терапию натализумабом внутривенно каждые 6 недель. Это исследование было разработано для оценки различий в эффективности между схемами введения с интервалом 6 недель и 4 недели.

В это исследование было рандомизировано 499 участников в возрасте от 18 до 60 лет с оценкой по EDSS $\leq 5,5$ балла на скрининге, которые получали натализумаб внутривенно 1 раз в 4 недели на протяжении одного или более года, и у которых было достигнуто клинически стабильное состояние (отсутствие обострений в последние 12 месяцев, отсутствие T1-очагов, накапливающих гадолиний, на скрининге). В этом исследовании пациентов, перешедших на терапию 1 раз в 6 недель после одного или более года лечения натализумабом внутривенно 1 раз в 4 недели, сравнивали с участниками, которые продолжали лечение с введением препарата внутривенно 1 раз в 4 недели.

Группы введения препарата 1 раз в 6 и 1 раз в 4 недели были схожи по исходным демографическим характеристикам, включая возраст, пол, длительность терапии натализумабом, страну, массу тела, статус антител к JC-вирусу, число обострений в течение года до введения первой дозы, число обострений во время лечения натализумабом, число препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) в анамнезе и типы ранее применявшихся ПИТРС.

Таблица 3. Исследование NOVA: основные характеристики и результаты

Дизайн	Монотерапия; проспективное, рандомизированное, интервенционное, контролируемое, открытое, слепое в отношении специалистов, проводящих оценку, международное исследование 3b фазы
Пациенты	ремиттирующий РС (согласно критериям McDonald)

Проведение терапии (часть 1)	Натализумаб 1 раз в 4	Натализумаб 1 раз в 6
	недели 300 мг в/в	недель 300 мг в/в
Рандомизировано	248	251
РЕЗУЛЬТАТЫ		
Популяция mITT ¹ для части 1 на неделе 72	242	247
Новые / увеличившиеся Т2-очаги с исходного значения до недели 72		
Участники с числом очагов = 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%)
Данные отсутствуют	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Скорректированное среднее число новых / увеличившихся Т2-гиперинтенсивных очагов (первичная конечная точка)*	0,05 (0,01, 0,22)	0,20 (0,07, 0,63)
95% ДИ ^{2,3}	p = 0,0755	
Доля участников с новыми / увеличившимися Т2-очагами	4,1%	4,3%
Доля участников с новыми / увеличившимися Т1-гипоинтенсивными очагами	0,8%	1,2%
Доля участников с новыми очагами, накапливающими гадолиний	0,4%	0,4%
Скорректированная годовая частота обострений	0,00010	0,00013
Доля участников без обострений**	97,6%	96,9%
Доля участников без подтвержденного через 24 недели ухудшения по EDSS	92%	90%

¹ Популяция mITT включала всех рандомизированных участников, получивших по крайней мере 1 дозу исследуемой терапии (натализумаб со стандартными или расширенными интервалами между дозами), у которых была выполнена по крайней мере 1 оценка следующих клинических показателей эффективности после исходной: оценка эффективности по данным MPT, обострения, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI.

² По результатам оценки с использованием отрицательной биномиальной регрессии с терапией в качестве классифицирующей переменной и исходной массой тела (≤ 80 и > 80 кг), длительности терапии натализумабом при исходной оценке (≤ 3 и > 3 года) и региона (Северная Америка; Великобритания; Европа и Израиль; Австралия) в качестве ковариат.

³ Зарегистрированные очаги включают в анализ независимо от интеркуррентных событий, значения, которые отсутствуют по причинам, связанным с эффективностью или безопасностью (6 участников, перешедших на терапию 1 раз в 4 недели, и по одному участнику из групп, получавших терапию 1 раз в 6 и 1 раз в 4 недели, прекратили лечение) замещают на наихудший вариант у продолжающих лечение участников из этой же терапевтической группы на том же визите, либо при помощи множественного замещения.

* Количественная разность для числа новых/увеличившихся очагов между двумя терапевтическими группами была обусловлена высоким числом очагов у двух участников в группе терапии 1 раз в 6 недель –

у одного пациента очаги возникли через 3 месяца после прекращения терапии, а у второго участника была диагностирована бессимптомная ПМЛ на неделе 72.

** Обострение – клинические обострения определялись на основании новых или рецидивирующих неврологических симптомов, не связанных с лихорадкой или инфекцией, и сохранявшихся минимум 24 часа.

ДИ – доверительный интервал

Дети

Был проведен пострегистрационный метаанализ с использованием данных по 621 пациенту с РС детского возраста, получавшим Тизабри (медиана возраста – 17 лет, диапазон: 7 – 18 лет, 91% участников были в возрасте ≥ 14 лет). В ходе этого анализа у ограниченной субпопуляции пациентов с имеющимися данными за период до начала лечения (158 из 621 пациента) было достигнуто снижение СЧО с 1,466 (95% ДИ: 1,337–1,604) до 0,110 (95% ДИ: 0,094 – 0,128).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Средняя максимальная сывороточная концентрация натализумаба после повторного внутривенного введения в дозе 300 мг пациентам с РС была равна 110 ± 52 мкг/мл. Средняя равновесная остаточная концентрация натализумаба в период между инфузиями по схеме 1 раз в 4 недели варьировала от 23 до 29 мкг/мл. Минимальная остаточная концентрация в любое время периода лечения по схеме 1 раз в 6 недель была примерно на 60-70% ниже, чем при терапии по схеме 1 раз в 4 недели. Прогнозируемое время достижения равновесной концентрации составляло приблизительно 24 недели.

В популяционный анализ фармакокинетики было включено 12 исследований с участием 1781 пациента, которые получали лечение в дозах от 1 до 6 мг/кг и в фиксированной дозе 150/300 мг.

Распределение

Медиана равновесного объема распределения была равна 5,96 л (4,59 – 6,38 л, 95% ДИ).

Элиминация

Популяционное медианное значение линейного клиренса было равно 6,1 мл/ч (95% ДИ: 5,75 – 6,33 мл/ч), расчетный средний период полувыведения был равен 28,2 дня. Соответствующий 95-ому перцентилю интервал для терминального периода полувыведения варьируется от 11,6 до 46,2 дня.

В популяционном анализе на основании данных по 1781 пациенту изучали влияние выборочных переменных, включая массу тела, возраст, пол, наличие антител к натализумабу и лекарственную форму на фармакокинетику. Было показано, что на распределение препарата влияют только масса тела, антитела к натализумабу и лекарственная форма, применявшаяся в исследованиях фазы 2. Клиренс натализумаба увеличивался с массой тела, причем это происходило с отставанием от пропорциональности; например, изменение массы тела на $\pm 43\%$ приводит к изменению клиренса на -33% до 30% . Персистирующие антитела к натализумабу повышают его клиренс примерно в 2,45 раза, что соответствует наблюдаемому снижению концентрации натализумаба у пациентов с персистирующими антителами.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика натализумаба у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика натализумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Дети

Фармакокинетика натализумаба у детей с РС не установлена.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

В большинстве исследований *in vivo* было обнаружено изменение миграции лимфоцитов, что согласуется с фармакологической активностью натализумаба; отмечено повышение количества лейкоцитов и массы селезенки. Эти изменения были обратимы и не имели каких-либо видимых токсикологических последствий.

В исследованиях на мышах при введении натализумаба не отмечено ускорения роста и метастазирования меланомы и опухолевых клеток лимфобластного лейкоза.

В тесте Эймса или анализе хромосомных aberrаций у человека не было выявлено мутагенного или кластогенного эффекта натализумаба. В исследовании клеточных линий опухолей, содержащих интегрин $\alpha 4$, *in vitro* не выявлено влияния на пролиферацию или признаков цитотоксичности.

В исследовании на морских свинках с применением доз, превышающих рекомендованные для человека, не было выявлено влияния натализумаба на репродуктивную способность самцов; в 1 исследовании при применении доз, превышающих рекомендованные для человека, отмечено снижение фертильности самок морских свинок.

Для оценки влияния натализумаба на репродуктивную функцию было проведено 5 исследований, 3 из них на морских свинках и 2 на обезьянах *Synomolgus*. Эти исследования не показали тератогенных эффектов или влияния на рост потомства. В 1 исследовании на морских свинках было отмечено незначительное снижение выживаемости детенышей. В исследовании на обезьянах в группе, получившей 30 мг/кг натализумаба, частота самопроизвольных аборт увеличилась вдвое по сравнению с контрольной группой. Это явилось результатом высокой частоты самопроизвольных абортов в первой когорте, чего не наблюдалось во 2-й когорте. В других исследованиях не было выявлено влияния на частоту самопроизвольных абортов. Исследование на беременных самках обезьян *Synomolgus* показало влияние натализумаба на плод, включавшее анемию легкой степени, снижение количества тромбоцитов, увеличение массы селезенки и снижение массы печени и тимуса. Эти изменения были связаны с повышением экстрамедуллярного кроветворения в селезенке, атрофией тимуса и снижением кроветворения в печени. Снижение количества тромбоцитов отмечено также у потомства самок, получавших натализумаб до родов, однако признаков анемии у них не отмечено. Все изменения наблюдались при дозах, превышающих рекомендованную для человека, и показатели приходили в норму после выведения натализумаба.

У некоторых самок обезьян *Synomolgus*, получавших натализумаб до родов, отмечена незначительная концентрация натализумаба в молоке.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидрофосфата гептагидрат

Натрия хлорид

Полисорбат 80 (E433)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами или растворителями за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

4 года.

Приготовленный раствор

8 часов.

Разведенный лекарственный препарат необходимо использовать как можно скорее и не позднее, чем через 8 ч после разведения. Если разведенный лекарственный препарат хранился при температуре 2 – 8 °С (не замораживать), перед инфузией дайте ему нагреться до комнатной температуры.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 мл препарата во флаконе из стекла (тип I), укупоренном бромбутиловой или хлорбутиловой пробкой и алюминиевым колпачком под обкатку, сверху закрытом крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с внутренними разделителями. С целью контроля первого вскрытия предусматривается перфорация, нанесенная с наружной фронтальной стороны, и/или защитная наклейка с одной или нескольких сторон картонной пачки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по использованию:

- Перед разведением и введением осмотрите флакон с препаратом на наличие частиц. Не используйте препарат, если в нем присутствуют частицы или он не соответствует описанию «бесцветный прозрачный или слегка опалесцирующий раствор».
- Соблюдайте правила асептики при приготовлении раствора для внутривенной инфузии. Снимите верхнюю крышку с флакона. Вставьте иглу шприца во флакон через центр резиновой пробки и извлеките 15 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий.
- Добавьте 15 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий к 100 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида для инъекций. Осторожно переверните флакон несколько раз, чтобы полностью перемешать содержимое. Не встряхивайте.
- Не смешивайте данный лекарственный препарат с другими лекарственными препаратами или растворителями.
- Перед введением осмотрите разведенный лекарственный препарат на наличие частиц или изменение цвета. Не используйте препарат, если цвет раствора изменился или в нем присутствуют посторонние частицы.

- Разведенный лекарственный препарат необходимо использовать как можно скорее и не позднее, чем через 8 ч после разведения. Если разведенный лекарственный препарат хранился при температуре 2 – 8 °С (не замораживать), перед инфузией дайте ему нагреться до комнатной температуры.
- Разведенный раствор вводится в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа со скоростью примерно 2 мл/мин.
- После завершения инфузии промойте внутривенную систему 0,9%-ным раствором натрия хлорида для инъекций.
- Каждый флакон предназначен только для одноразового использования.
- Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Биоген Нидерландз Б.В.

Принс Морицлаан 13, Бадхуведорп, 1171LP, Нидерланды

Тел.: 31 20 542 2000

Эл. почта: regulatory.netherlands@biogen.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тизабри доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>