

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

Тизабри, 150 мг, раствор для подкожного введения

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

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

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: натализумаб.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 1 мл содержит 150 мг натализумаба.

Каждая доза (2 шприца) содержит 300 мг натализумаба в 2 мл раствора для подкожного введения.

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

Раствор для подкожного введения.

Слегка опалесцирующий или опалесцирующий, бесцветный или слегка желтый 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 (перенесших два или более инвалидизирующих обострения в течение одного года, а также с одним или более очагами, накапливающими гадолиний, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, либо значительным увеличением количества 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. Введение препарата должно осуществляться специалистом здравоохранения, под постоянным наблюдением, с целью своевременного обнаружения у пациентов ранних признаков и симптомов прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ).

Пациентам, получающим лечение препаратом Тизабри, должна быть выдана Информационная карточка для пациентов, а также они должны быть информированы о рисках, связанных с лечением препаратом Тизабри (см. также листок-вкладыш). По истечении 2 лет от начала лечения, пациентов следует повторно проинформировать о рисках, связанных с лечением, особенно о повышенном риске развития ПМЛ, а также пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, следует проинформировать о ранних признаках и симптомах ПМЛ.

Необходимо обеспечить наличие необходимых ресурсов для оказания экстренной помощи при развитии реакций гиперчувствительности. Необходимо обеспечить возможность проведения МРТ в данном лечебном учреждении или в любом другом. Имеются ограниченные данные о применении препарата для подкожного введения у пациентов, ранее не получавших лечения препаратом Тизабри (см. раздел 4.4).

Возможны ситуации, когда пациенты ранее получали лечение иммунодепрессантами (например, митоксантроном, циклофосфамидом, азатиоприном). Данные лекарственные средства обладают способностью оказывать продолжительный иммунодепрессивный эффект, сохраняющийся даже после их отмены. В связи с этим, до начала лечения препаратом Тизабри, лечащий врач должен убедиться в отсутствии иммунодефицита у таких пациентов (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза для подкожного введения составляет 300 мг каждые 4 недели. Каждый предварительно заполненный шприц содержит 150 мг натализумаба, соответственно, пациенту необходимо ввести содержимое двух предварительно заполненных шприцев.

При отсутствии признаков улучшения через 6 месяцев следует провести тщательную повторную оценку целесообразности продолжения терапии.

Данные о безопасности и эффективности терапии натализумабом (внутривенная инфузия) в течение 2 лет основаны на результатах контролируемых двойных слепых исследований. Продолжение терапии после 2 лет следует рассматривать только после повторной оценки потенциальной пользы и риска. Пациентов следует повторно проинформировать о факторах риска развития ПМЛ, таких как продолжительность лечения, применение иммунодепрессантов до терапии данным препаратом и наличие антител к вирусу Джона Каннингема (JC-вирусу) (см. раздел 4.4).

Возобновление терапии

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

Любое изменение способа введения лекарственного препарата следует осуществлять по истечении 4 недель после получения предыдущей дозы препарата.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Данный лекарственный препарат не рекомендуется применять у пациентов старше 65 лет в связи с недостаточностью данных в данной популяции.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Исследования по изучению влияния почечной или печеночной недостаточности не проводились.

Механизм выведения и результаты популяционных исследований фармакокинетики позволяют предположить, что коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек и печени.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тизабри у детей и подростков в возрасте от 0 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

Препарат Тизабри, 150 мг, раствор для подкожного введения в предварительно заполненном шприце, должен вводиться медицинским работником только путем подкожной инъекции. Данный препарат не предназначен для внутривенной инфузии.

Инъекции препарата из двух предварительно заполненных шприцев (суммарная доза 300 мг) следует проводить одну за другой без значительной задержки. Вторую инъекцию следует проводить не позднее, чем через 30 минут после первой инъекции.

Рекомендуется проводить подкожную инъекцию в одну из следующих областей: бедро, живот или задняя поверхность плеча. Не следует проводить инъекцию в область, на которой имеются раздражение, покраснение, кровоподтеки, рубцы или признаки инфицирования кожи. Извлекая шприц из места инъекции, следует отпустить поршень, одновременно вытягивая иглу наружу прямо, не меняя ее направление. Отсутствие давления на поршень позволит защитному устройству закрыть иглу. Вторая инъекция должна проводиться на расстоянии более 3 см от места первой инъекции (см. «Указания по введению препарата» в конце листка-вкладыша).

Пациенты, ранее не получавшие натализумаб, при получении первых 6 доз натализумаба должны оставаться под наблюдением во время инъекции и в течение 1 часа после нее на предмет появления признаков и симптомов реакций на инъекцию, включая гиперчувствительность. Для пациентов, которые в настоящее время получают лечение натализумабом и которые уже получили не менее 6 доз, независимо от способа введения первых 6 доз натализумаба, время наблюдения после инъекции для последующих подкожных инъекций может быть сокращено или отменено, в соответствии с клиническим заключением, если у пациентов не наблюдалось никаких реакций на предшествующую инъекцию/инфузию.

Возможность проведения инъекций натализумаба медицинским работником за пределами медицинского учреждения (например, на дому), может рассматриваться для пациентов, которые ранее хорошо переносили не менее 6 доз натализумаба, т. е. для пациентов, у которых не наблюдалось реакций гиперчувствительности. Решение о возможности проведения инъекций пациенту за пределами медицинского учреждения следует принимать после оценки лечащим врачом и его рекомендации. Медицинские работники должны быть внимательны в отношении ранних признаков и симптомов ПМЛ (см. раздел 4.4 для получения дополнительной информации о ПМЛ и подраздел «Обучающие руководства»).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к натализумабу или к любому из вспомогательных веществ,

перечисленных в разделе 6.1;

- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ);
- Пациенты с повышенным риском оппортунистических инфекций, включая пациентов с иммунодефицитом (в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию в настоящее время, или пациентов с иммунодефицитом в результате ранее проведенной терапии) (см. разделы 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

В целях отслеживания биологических лекарственных препаратов следует записывать наименование и номер серии введенного препарата.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Применение данного препарата ассоциировалось с повышенным риском развития ПМЛ, условно-патогенным инфекционным заболеванием, вызываемым JC-вирусом, которое может приводить к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием повышенного риска развития ПМЛ, врачу и пациенту необходимо в индивидуальном порядке регулярно пересматривать соотношение пользы и риска терапии; 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, сообщения о которой были получены у пациентов, получавших лечение данным препаратом. Симптомы гранулярно-клеточной нейронопатии схожи с симптомами 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 существует 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) ассоциируется со сниженным риском 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). Информация о снижении риска ПМЛ основана на данных, полученных при внутривенном пути введения. Клинические данные по безопасности или

эффективности расширенного интервала дозирования при подкожном пути введения отсутствуют. Для получения более подробной информации следует обратиться к Информации для врачей и руководству по ведению пациентов.

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

Анализ на антитела к JC-вирусу

Анализ на антитела к JC-вирусу предназначен для получения сведений, используемых для стратификации риска терапии данным лекарственным препаратом. В связи с этим исследование на антитела к JC-вирусу 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 развития ПМЛ может сохраняться в связи с такими причинами, как новое инфицирование JC-вирусом, колебания концентрации антител к JC-вирусу или ложноотрицательный результат анализа на антитела. Повторный анализ у пациентов с отрицательным результатом на антитела к JC-вирусу рекомендуется проводить каждые 6 месяцев. Повторный анализ у пациентов с низким индексом, которые ранее не получали терапию иммунодепрессантами, рекомендуется проводить каждые 6 месяцев по достижении ими 2 лет терапии.

Для диагностики ПМЛ не следует использовать иммуноферментный анализ на антитела к JC-вирусу (ИФА). Плазмаферез/плазмообмен и внутривенные формы иммуноглобулинов (Ig в/в) могут повлиять на достоверность интерпретации результатов анализа сыворотки на антитела к JC-вирусу. Не следует проводить у пациентов анализ на антитела к JC-вирусу в течение 2 недель после плазмафереза/плазмообмена из-за удаления антител из сыворотки или в течение 6 месяцев после применения иммуноглобулина (Ig) внутривенно (т.е. 6 месяцев = 5-кратное значение периода полувыведения иммуноглобулинов).

Дополнительная информация в отношении анализа на JC-вирус приведена в Информации для врачей и руководстве по ведению пациентов.

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

МРТ-скрининг на выявление ПМЛ

До начала лечения данным препаратом должны быть доступны результаты МРТ, (выполненной 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 врачей и руководстве по ведению пациентов).

Не проводилось исследований эффективности и безопасности натализумаба у пациентов, ранее получавших препараты, изменяющие течение РС, с иммуносупрессивным эффектом. Неизвестно, имеется ли у пациентов, переходящих с этих препаратов на терапию натализумабом, повышенный риск развития ПМЛ; по этой причине, состояние таких пациентов требует более частого контроля (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 врачей и руководству по ведению пациентов для получения более подробной информации об управлении рисками при ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб.

При подозрении на ПМЛ или JC-вирусную гранулярно-клеточную нейронопатию 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 врачей и руководстве по ведению пациентов.

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 JC-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, 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 врачей и руководство по ведению пациентов.

ПМЛ и воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)

Практически у всех пациентов с ПМЛ, 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 врачей и руководстве по ведению пациентов).

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 может 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 врачей и руководство по ведению пациентов.

Врачу следует обсудить преимущества и риски терапии натализумабом с пациентом и предоставить ему Информационную карточку для пациентов, 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»).

Медицинские работники, при проведении подкожной инъекции натализумаба за пределами медицинского учреждения, например на дому, должны заполнять «Контрольный бланк введения Тизабри за пределами медицинского учреждения» перед каждым введением для каждого пациента.

Гиперчувствительность

Данный препарат может вызывать реакции гиперчувствительности, в т.ч. серьезные системные реакции при внутривенном введении препарата (см. раздел 4.8).

Эти реакции обычно развиваются в течение 1 часа после введения препарата. Риск развития гиперчувствительности наибольший при проведении первых введений, а также при возобновлении лечения после длительного перерыва (3 месяца или более), последовавшего за начальным кратковременным курсом (1 или 2 введения). Однако риск развития реакций гиперчувствительности следует учитывать при каждом введении.

Пациенты должны оставаться под наблюдением во время проведения подкожной инъекции и в течение 1 часа после нее на предмет появления признаков и симптомов реакций на инъекцию, в том числе гиперчувствительности (см. разделы 4.2 и 4.8). В лечебном учреждении должно быть обеспечено все необходимое для лечения реакций гиперчувствительности.

При появлении первых признаков или симптомов реакции гиперчувствительности следует прекратить применение данного препарата и немедленно начать лечебные мероприятия.

Пациенты, у которых развилась реакция гиперчувствительности, должны окончательно прекратить терапию натализумабом.

Данные при подкожном пути введения препарата у пациентов, ранее не получавших препарат Тизабри, ограничены (см. раздел 5.1).

Сопутствующее лечение иммунодепрессантами

Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с 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. Неизвестно, имеется ли у пациентов, переходящих с этих препаратов на Тизабри, повышенный риск развития ПМЛ, по этой причине, состояние таких пациентов требует более частого контроля (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. До начала терапии препаратом Тизабри рекомендуется провести общий анализ крови (включая лимфоциты), чтобы убедиться, что действие на иммунную систему ранее получаемых препаратов (т.е. цитопения) закончилось.

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 инъекцию могут свидетельствовать о выработке антител к натализумабу. При возникновении таких явлений необходимо сделать анализ на антитела к натализумабу двукратно с интервалом по меньшей 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, проведенного по меньшей мере через 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 повторялась при возобновлении терапии Тизабри. У некоторых пациентов с отклонениями показателей функции печени в анамнезе отмечалось ухудшение этих показателей на фоне терапии Тизабри. Необходимо обеспечить соответствующее наблюдение за состоянием пациентов на предмет 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. Промедление в диагностике и лечении тромбоцитопении может привести к серьезным и жизнеугрожающим последствиям. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно информировать лечащего врача в случае появления любых проявлений 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 продолжает присутствовать в крови и оказывать фармакодинамическое действие (например, приводя к лимфоцитозу) приблизительно в течение 12 недель после введения последней дозы. Применение в этот период других лекарственных средств может привести к взаимодействию лекарственных препаратов между собой и изменению эффекта одного или нескольких препаратов в комбинации. По результатам клинических исследований, применение в этот период таких препаратов, как интерфероны и глатирамера ацетат, не представляет угрозы безопасности пациентов. Данные о безопасности у пациентов с РС в отношении совместного применения Тизабри и иммунодепрессантов отсутствуют. Применение этих препаратов вскоре после прекращения терапии натализумабом может привести к дополнительному иммуносупрессивному эффекту. Это следует учитывать и тщательно оценивать 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

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу (300 мг натализумаба), то есть по сути, «не содержит 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 изучалось.

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, уровня гемоглобина и гематокрита.

Тизабри следует применять во время беременности только в случае крайней необходимости. Если пациентка забеременеет во время применения натализумаба, следует рассмотреть вопрос о прекращении применения Тизабри.

Лактация

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

Фертильность

Снижение фертильности самок морских свинок отмечалось в одном исследовании при применении доз, превышающих рекомендованные для человека; при этом натализумаб не

влият на фертильность самцов. Маловероятно, 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 незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Возможно появление головокружения после введения данного препарата (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности, наблюдаемый при подкожном введении натализумаба, соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому при введении натализумаба путем внутривенной инфузии, за исключением боли в месте инъекции. Боль в месте инъекции встречалась часто 4 % (3/71) у пациентов, получавших натализумаб 300 мг каждые 4 недели подкожно.

В плацебо-контролируемых исследованиях у 1617 пациентов с РС, получавших натализумаб (путем внутривенной инфузии) 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 отмечались 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

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований, пострегистрационных исследований по безопасности и на основании спонтанных сообщений, представлены в таблице 1 ниже. 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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Внутри каждого системно-органного класса в 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

Системно-органный класс MedDRA	Частота нежелательных реакций				
	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	<i>Неизвестно</i>
					нейронопатия, некротизирующая 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>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	тошнота	рвота			
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				гипербилирубинемия	повреждение печени

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 кожи и подкожных тканей</i>		зуд, сыпь, крапивница		ангионевротический отек	
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	артралгия				
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	утомляемость	лихорадка, озноб, реакция в месте введения инъекции	отек лица		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		повышение уровня ферментов печени, присутствие антител к препарату			

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности обычно возникали в течение одного часа после завершения подкожных инъекций. Анализ результатов исследований DELIVER и REFINE включал данные небольшого количества пациентов (см. раздел 5.1).

По данным двухлетнего контролируемого клинического исследования у пациентов с РС, получавших натализумаб внутривенно, 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, получавших натализумаб внутривенно. 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. В 32-недельном

исследовании DELIVER у пациентов с РС, ранее не получавших лечение натализумабом, персистирующие антитела к натализумабу развились у 1 (4 %) из 26 пациентов, получавших натализумаб подкожно. Антитела были обнаружены только в одном случае у других 5 пациентов (19 %). В 60-недельном исследовании REFINE у пациентов с РС ни у одного пациента (136 субъектов), перешедших с внутривенной инфузии на подкожное введение натализумаба, не обнаружено определяемых антител к препарату во время исследования (см. раздел 5.1).

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 (внутривенно), так и в группе плацебо. Природа инфекций как в группе натализумаба (внутривенно), так и в группе плацебо была примерно схожей. 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 (внутривенная форма), 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 нейронапатии. 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. также раздел 5.1). Оценка этих ограниченных данных показала отсутствие в указанной популяции информации о новых сигналах 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

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Антидот 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.

Фармакодинамические эффекты

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.

Значение полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) связывания натализумаба с интегрином $\alpha 4\beta 1$ оценивалось в 2,04 мг/л на основе популяционной фармакокинетической/фармакодинамической модели. Отсутствовало различие в связывании интегрин $\alpha 4\beta 1$ после подкожного или внутривенного введения натализумаба в дозе 300 мг каждые 4 недели. Параметры фармакодинамики (насыщение альфа-4 на моноклеарных лимфоцитах) были сопоставимы между режимами введения внутривенно 1 раз в 6 недель и 1 раз в 4 недели, с разницей среднего процента насыщения альфа-4, варьирующей от 9 % до 16 %.

Клиническая эффективность и безопасность

Основываясь на сходстве фармакокинетики и фармакодинамики для внутривенного и подкожного путей введения, предоставляются данные об эффективности, полученные у пациентов при введении препарата путем внутривенной инфузии, а также путем подкожной инъекции.

Клиническое исследование AFFIRM

Эффективность при монотерапии путем внутривенной инфузии изучалась 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 инвалидизации ¹ 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 через 24 недели	23 %	11 %
	Отношение рисков 0,46, ДИ _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MPT (0-2 года)		
Медиана % изменения объема T2-гиперинтенсивных очагов	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Среднее число новых или увеличившихся T2-гиперинтенсивных очагов	11,0	1,9 (p<0,001)
Среднее число T1-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 (ТОР)

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 (программа назначения препарата 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 данного лекарственного препарата, применяемого в режиме РИД не установлена, в связи с этим соотношение польза/риск для режима РИД неизвестно (см. раздел 4.4).

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.

Клинические данные о безопасности и эффективности расширенного интервала дозирования для подкожного пути введения отсутствуют.

Клиническое исследование REFINE (лекарственная форма для подкожного введения; пациенты, ранее получавшие лечение натализумабом [путем внутривенной инфузии], по меньшей мере, в течение 12 месяцев)

Подкожный путь введения препарата оценивался в рандомизированном, слепом исследовании фазы 2 (REFINE), в параллельных группах, изучавшем безопасность, переносимость и эффективность различных режимов введения натализумаба (300 мг внутривенно каждые 4 недели, 300 мг подкожно каждые 4 недели, 300 мг внутривенно каждые 12 недель, 300 мг подкожно каждые 12 недель, 150 мг внутривенно каждые 12 недель и 150 мг подкожно каждые 12 недель) у взрослых пациентов (n=290) с ремиттирующим РС. Продолжительность исследования составляла 60 недель. Критериями включения в исследование было применение

натализумаба в течение по крайней мере 12 месяцев и отсутствие обострений в течение 12 месяцев до рандомизации. Основной целью данного исследования было изучение влияния разных режимов введения натализумаба на активность заболевания и безопасность применения препарата у пациентов с ремиттирующим РС. Первичной конечной точкой данного исследования был комплексный показатель CUA, который представляет собой сумму уникальных активных очагов и рассчитывается как совокупное количество новых очагов, накапливающих контрастное вещество на основе гадолиния, в T1-режиме и новых/вновь увеличивающихся гиперинтенсивных очагов в T2-режиме на МРТ без их двойного сложения. Среднее значение CUA для группы, получавшей лечение по схеме 300 мг подкожно каждые 4 недели, было низким (0,02) и сопоставимо со значением в группе, получавшей лечение по схеме 300 мг внутривенно каждые 4 недели (0,23). Значение CUA в группах, которые получали препарат каждые 12 недель было значительно выше, чем в группах, получавших препарат каждые 4 недели, что привело к раннему прекращению лечения в группах, получавших препарат каждые 12 недель. В связи с экспериментальным характером данного исследования формальные сравнения эффективности не проводились.

Клиническое исследование DELIVER (лекарственная форма для подкожного введения; пациенты, ранее не получавшие лечение натализумабом)

Эффективность и безопасность натализумаба для подкожного введения у пациентов с РС, ранее не получавших лечение натализумабом, оценивалась в рандомизированном открытом исследовании фазы I с подбором дозы (DELIVER). 12 пациентов с ремиттирующим РС и 14 пациентов с вторично-прогрессирующим РС были включены в группы, получавшие препарат подкожно. Первичной конечной точкой исследования было сравнение показателей фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) однократных доз 300 мг натализумаба после подкожного или внутримышечного введения с показателями после внутривенной инфузии однократной дозы 300 мг натализумаба у пациентов с РС. Вторичные конечные точки включали оценку безопасности, переносимости и иммуногенности повторных доз натализумаба, введенных подкожно и внутримышечно. Конечная точка этого исследования включала определение количества новых очагов Gd⁺ на МРТ головного мозга от исходного состояния до 32-й недели. Ни у одного из пациентов, получавших натализумаб, не было обнаружено новых по сравнению с исходным состоянием очагов Gd⁺, независимо от стадии заболевания (ремиттирующий РС или вторично-прогрессирующий РС), назначенного пути введения или наличия очагов Gd⁺ в исходном состоянии. В группе пациентов с ремиттирующим РС и вторично-прогрессирующим РС у 2 пациентов, получавших лечение натализумабом в дозировке 300 мг подкожно, наблюдались обострения по сравнению с 3 пациентами в группе, получавшей натализумаб 300 мг внутривенно. Небольшие размеры выборки, а также вариабельность между пациентами и индивидуальная вариабельность не позволяют провести значимое сравнение данных по эффективности между группами.

Дети

Был проведен метаанализ пострегистрационных данных, полученных у 621 пациента с РС детского возраста, получавших лечение натализумабом (средний возраст 17 лет, диапазон от 7 до 18 лет, 91 % в возрасте ≥ 14 лет). В рамках этого анализа у ограниченной подгруппы 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

Фармакокинетика натализумаба после подкожного введения оценивалась в 2 исследованиях. DELIVER – рандомизированное, открытое исследование фазы I с подбором дозы для оценки фармакокинетики натализумаба после подкожного и внутримышечного введения у пациентов с РС (ремиттирующий РС или вторично-прогрессирующий РС) (n = 76) (описание

исследования REFINE см. в разделе 5.1).

Был проведен обновленный популяционный фармакокинетический анализ, включавший 11 исследований (проведенных с натализумабом, вводившимся подкожно и внутривенно), взятием образцов и их биоанализом при помощи валидированных методик. Данный анализ включал данные 1286 пациентов, получавших дозы от 1 мг/кг до 6 мг/кг и фиксированные дозы 150/300 мг.

Абсорбция

Абсорбция из места инъекции в системный кровоток после подкожного введения характеризовалась абсорбцией первого порядка с расчетной задержкой модели в 3 часа. Ковариатов не обнаружено.

Биодоступность натализумаба после подкожного введения составляла 84 %, рассчитанного с использованием обновленного популяционного фармакокинетического анализа. После подкожного введения натализумаба в дозе 300 мг пиковые значения ($C_{\max}$) достигались примерно через 1 неделю ($t_{\max}$: 5,8 дня, диапазон от 2 до 7,9 дня).

Среднее значение $C_{\max}$ у пациентов с ремиттирующим РС составляло 35,44 мкг/мл (диапазон от 22,0 до 47,8 мкг/мл), что соответствует 33 % от пиковых значений, достигаемых после внутривенного введения.

Многократные дозы по 300 мг подкожно каждые 4 недели приводили к сопоставимому значению остаточной концентрации препарата в плазме C_{trough} к дозе 300 мг внутривенно каждые 4 недели. Прогнозируемое время достижения равновесной концентрации составило примерно 24 недели. Как при внутривенном, так и при подкожном введении натализумаба (каждые 4 недели) значения C_{trough} приводили к сопоставимому значению уровня связывания интегрин $\alpha 4\beta 1$.

Распределение

ФК параметры распределения (ДИ, объем распределения в равновесном состоянии и период полувыведения ($t_{1/2}$)) для внутривенного и подкожного путей введения имели одинаковые значения и одинаковые наборы ковариатов, как описано в обновленном популяционном фармакокинетическом анализе.

Средний объем распределения в равновесном состоянии составлял 5,58 л (5,27 – 5,92 л, 95 % ДИ).

Элиминация

Популяционное медианное значение линейного клиренса составляло 6,21 мл/ч (95 % ДИ: 5,60 – 6,70 мл/ч), расчетный средний период полувыведения был равен 26,8 дней. Соответствующий 95-ому процентилю интервал для терминального периода полувыведения варьировался от 11,6 до 46,2 дня.

В популяционном анализе на основании данных, полученных у 1286 пациентов, изучалось 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 ± 43 % приводило к изменению клиренса в диапазоне значений от -38 % до 36 %. Персистирующие антитела к натализумабу повышали его клиренс примерно в 2,54 раза, что соответствовало наблюдаемому снижению концентрации натализумаба у пациентов с персистирующими антителами.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при введении повторных доз и генотоксичности, специфическая опасность для человека не обнаружена.

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 *Cynomolgus*. 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 аборт в первой когорте, чего не наблюдалось во 2-й когорте. В других исследованиях не было выявлено влияния на частоту самопроизвольных аборт. Исследование на беременных самках обезьян *Cynomolgus* 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 *Cynomolgus*, 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

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 - 8 °C) в оригинальной упаковке (картонной пачке) для защиты от света. Не замораживать.

При отсутствии холодильника препарат можно хранить при комнатной температуре (не выше 25 °C) не более 24 часов. Не помещать обратно в холодильник. Не используйте внешние источники тепла, такие как горячая вода, для согревания предварительно заполненного шприца.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1 мл препарата в шприце из прозрачного стекла (боросиликатное стекло тип I). Каждый шприц снабжен встроенной иглой из нержавеющей стали, закрытой твердым защитным колпачком. Шприц закрыт ограничителем хода поршня.

Предварительно заполненный шприц оснащен устройством защиты иглы, которое автоматически закрывает открытую иглу при полном нажатии на поршень, упором для пальцев и штоком поршня.

2 предварительно заполненных шприца помещают в двустворчатый поддон (контурная ячейковая упаковка).

Один двустворчатый поддон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. Картонная пачка дополнительно может иметь контроль первого вскрытия в виде стикера.

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

Не используйте препарат, если в нем присутствуют посторонние частицы и/или цвет раствора изменился.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Биоген Нидерландз Б.В.

Принс Морицлаан 13, Бадхуведорп, 1171LP, Нидерланды
(Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171LP, Badhoevedorp, The Netherlands)
Тел.: 31 20 542 2000

Эл. почта: regulatory.netherlands@biogen.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

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 (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Тизабри доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) http://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.