МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тизабри

Регистрационный номер: ЛСР-008582/10

Торговое наименование: Тизабри

Международное непатентованное наименование (МНН): натализумаб

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:
1 мл концентрата содержит:
активное вещество: натализумаб 20,00 мг/мл;
вспомогательные компоненты: натрия дигидрофосфата моногидрат 1,13 мг/мл, натрия гидрофосфата гептагидрат 0,48 мг/мл, натрия хлорид 8,20 мг/мл, полисорбат 80 (Е433) 0,20 мг/мл, вода для инъекций 983,00 мг/мл.

Описание:
Бесцветный прозрачный или слегка опалесцирующий раствор

Фармакотерапевтическая группа: антитела моноклональные

Код АТХ: L04AA23

Фармакологические свойства

Фармакодинамика
Препарат Тизабри содержит натализумаб — селективный ингибитор молекул адгезии. Натализумаб связывается с α4-субъединицей человеческого интегрина, в большом количестве экспрессирующегося на поверхности всех лейкоцитов, за исключением нейтрофилов. Натализумаб специфически связывается с α4β1-интегрином, 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 α4β7-интегрина 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 α4-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.

Повреждение тканей головного мозга при рассеянном склерозе (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 α4β1 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 выработка VCAM-1 в клетках эндотелия и, возможно, в глиальных клетках, находящихся вблизи очага воспаления, регулируется по механизму положительной обратной связи. В условиях воспаления центральной нервной системы (ЦНС) при РС взаимодействие α4β1 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 α4β1 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 поражения при РС.

Клиническая эффективность

Эффективность при монотерапии была изучена в одном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, длившемся 2 года (исследование AFFIRM) у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом, у которых было как минимум 1 клиническое обострение в течение года до включения в исследование и которые имели оценку по расширенной шкале оценки степени инвалидизации Куртцке (EDSS) от 0 до 5. Средний возраст пациентов был 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 Т1-очагов, накапливающих гадолиний и Т2-гиперинтенсивных очагов проводилась ежегодно.

Характеристики и результаты исследования представлены в таблице ниже.

Исследование AFFIRM: основные характеристики и результаты		
Дизайн	Монотерапия; рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах в течение 120 недель.	
Субъекты	Рецидивирующий ремиттирующий рассеянный склероз (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	Дифференциальные переменные частоты обострений / дифференциальные переменные МРТ	
Субъекты	Плацебо	Натализумаб
Рандомизация	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)
Изначальная оценка по 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	Относительный риск 0,33 ДИ$_{95\%}$ 0,26 ; 0,41	
2 года	Относительный риск 0,32 ДИ$_{95\%}$ 0,26 ; 0,40	
Без обострений		
После 1 года	53%	76%
После 2 лет	41%	67%
Инвалидизация		

Доля пациентов с прогрессирова-нием[1] (12-недельное подтверждение; первичный исход)	29%	17%
	Отношение рисков 0,58, ДИ$_{95\%}$ 0,43; 0,73, p<0,001	
Доля пациентов с прогрессирова-нием[1] (24-недельное подтверждение)	23%	11%
	Отношение рисков 0,46, ДИ$_{95\%}$ 0,33; 0,64, p<0,001	
МРТ (0-2 года)		
Среднее изменение в % объема Т2-гиперинтенсив-ных очагов	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Среднее число новых или вновь увеличива-ющихся Т2-гиперинтенсив-ных 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 рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом (пациенты с 2 и более обострениями и 1 или более очагом, накапливающим гадолиний), частота обострений в пересчете на год была 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 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.

В ретроспективном анализе пациентов из США с антителами к JC-вирусу, получавших препарат Тизабри (регистр TOUCH), риск развития прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (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. Промежуточный анализ продемонстрировал снижение риска ПМЛ у пациентов с РИД (отношение рисков=0,06, 95 % доверительный интервал для отношения

рисков 0,01-0,22). Эффективность препарата Тизабри при применении с РИД в настоящее время не доказана, таким образом, отношение польза/риск для РИД не известно.

Эффективность была смоделирована для пациентов, переключенных на увеличенные интервалы дозирования после ≥ 1 года применения препарата Тизабри согласно утвержденному режиму дозирования и не имевших обострений в течение года перед переключением. Данные фармакокинетического/ фармакодинамического статистического моделирования и симуляции показали, что риск обострения рассеянного склероза при увеличении интервалов дозирования может быть выше у пациентов с массой тела >80 кг или при применении препарата с интервалами дозирования ≥ 7 недель. В настоящее время нет завершенных проспективных клинических исследований, чтобы валидировать указанные наблюдения.

Данные доклинического изучения безопасности

Результаты проведенных стандартных доклинических исследований безопасности, токсичности на фоне многократного применения препарата и генотоксичности не выявили особых факторов риска для человека.

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 деления клеток меланомы и лимфобластного лейкоза.

При исследовании методом Эймса или анализе на хромосомные аберрации мутагенного эффекта при применении натализумаба у человека не выявлено. При исследовании пролиферации клеточных линий опухолей, содержащих α4-интегрин, *in vitro* не выявлено 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 абортов увеличилась вдвое по сравнению с контрольной группой. Это явилось результатом высокой частоты самопроизвольных абортов в первой группе, чего не наблюдалось во 2-й группе. В другом исследовании не было выявлено влияния на частоту самопроизвольных абортов. Исследование на беременных самках обезьян *Cynomolgus* показало влияние натализумаба на плод, включавшее анемию легкой степени, снижение концентрации 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 концентрации 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 прекращения приема натализумаба.

У некоторых самок обезьян *Cynomolgus*, получавших натализумаб до родов, отмечена незначительная концентрация натализумаба в молоке, что указывает на возможность выделения натализумаба с грудным молоком у женщин.

Фармакокинетика

Средняя максимальная сывороточная концентрация натализумаба после повторного внутривенного введения в дозе 300 мг больным РС была (110 ± 52) мкг/мл. Средняя стационарная концентрация натализумаба в период введения варьировала от 23 до 29 мкг/мл. Прогнозируемое время достижения равновесной концентрации составляло приблизительно 36 недель.

Выборка для фармакокинетического анализа включала более 1100 больных РС, получавших натализумаб в дозе от 3 до 6 мг/кг. Из них 581 получал фиксированную дозу 300 мг в качестве монотерапии. Среднее ± SD (стандартное отклонение) время клиренса при стационарном состоянии составляло (13,1 ± 5,0) мл/ч со средним ± SD временем полувыведения 16 ± 4 дня. При анализе было исследовано влияние выборочных переменных, включая массу тела, возраст, пол, функцию печени и почек, а также наличие антител к натализумабу на фармакокинетику. Было показано, что на распределение препарата влияют только масса тела и антитела к натализумабу. Обнаружено, что масса тела влияет на клиренс натализумаба, причем это влияние меньше пропорционального; например, изменение массы тела на 43 % приводит к изменению клиренса на 31–34 %. Изменения клиренса не имеют клинического значения. Циркулирующие антитела к натализумабу повышают его клиренс

примерно втрое, что соответствует наблюдаемому снижению концентрации натализумаба у больных с циркулирующими антителами.

Фармакокинетика натализумаба у детей с РС или у пациентов с недостаточностью функции печени или почек не изучалась.

Исследования фармакодинамики и эффективности плазмафереза для снижения концентрации натализумаба в крови проводились с участием 12 пациентов с РС. Результаты выведения препарата после 3 процедур плазмафереза (с более чем 5–8-дневным интервалом) составляли примерно 70–80 %. Это сопоставимо с 40 %, выявленными в предыдущем исследовании после отмены препарата за аналогичный период времени. Влияние плазмафереза на восстановление миграции лимфоцитов и в конечном счете на клиническое использование неизвестно.

Показания к применению

Тизабри показан в качестве препарата, изменяющего течение рассеянного склероза, для монотерапии высокоактивных форм ремиттирующего рассеянного склероза у следующих групп взрослых пациентов:

- Пациентов с активным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум 1 препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза (исключения указаны в разделе «Особые указания»)

  или
- Пациентов с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (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 объема поражения в режиме Т2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ).

Противопоказания

− Гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ;

− прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ);

− повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в т.ч. иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получавшие иммунодепрессанты, такие как митоксантрон или циклофосфамид, см. также раздел «Особые указания»);

− одновременное применение с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза;

− злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи;

− дети и подростки младше 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

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

Проспективный регистр применения препарата Тизабри при беременности содержит информацию о 355 случаях беременностей 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 рассеянным склерозом. Нет никаких свидетельств специфических особенностей врожденных аномалий развития, связанных с препаратом Тизабри.

В опубликованных литературных данных сообщаются случаи преходящих тромбоцитопении и анемии от легкой до умеренной степени у младенцев, рожденных у женщин, получавших препарат Тизабри в третьем триместре беременности. Поэтому рекомендуется наблюдение данной категории новорожденных на предмет потенциальных гематологических нарушений.

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.

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

Способ применения и дозы

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

необходимо обеспечить возможность проведения МРТ в лечебном учреждении, где проводится лечение, или в любом другом.

Пациентам, получающим Тизабри, необходимо выдать специальную карточку пациента и информировать о рисках данного препарата. Через 24 месяца лечения пациентов следует повторно проинформировать о рисках применения Тизабри, особенно о повышении риска ПМЛ. О ранних признаках и симптомах ПМЛ следует также информировать лиц, осуществляющих уход за пациентами.

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.

После разведения раствор вводится в форме инфузии примерно в течение часа; во время инфузии и в течение часа после нее больные должны оставаться под наблюдением в связи с возможностью реакций гиперчувствительности.

Болюсное введение Тизабри не допускается.

Некоторые больные 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 больного.

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 прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, включая длительность терапии, применение иммунодепрессантов до начала лечения препаратом Тизабри и присутствие антител к вирусу Джона Каннингема (JC-вирусу).

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

Возобновление терапии

Эффективность препарата при возобновлении терапии после перерыва не определяли.

Данная версия инструкции действительна с 04 июня 2020 г.

Применение у отдельных групп пациентов

Лица пожилого возраста

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

Дети и подростки

Тизабри противопоказан детям и подросткам.

Безопасность и эффективность препарата Тизабри у детей и подростков в возрасте до 18 лет не устанавливалась. Нельзя дать рекомендаций по режиму дозирования. Данные, доступные в настоящее время, описаны в разделе «Побочное действие».

Больные с нарушением функции почек и печени

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

Механизм выведения и результаты изучения фармакокинетики позволяют предположить, что препарат можно назначать пациентам с нарушенной функцией почек и печени без изменения дозы.

Правила приготовления, введения, хранения и утилизации препарата

1. Перед разведением и введением осмотрите препарат на наличие твердых примесей. Не используйте препарат, содержащий твердые частицы или не соответствующий описанию «бесцветный прозрачный или слегка опалесцирующий раствор».
2. Готовьте раствор для внутривенного введения в асептических условиях. Снимите верхнюю крышку с флакона. Проколите пробку в центре иглой шприца и отберите 15 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения.
3. Добавьте 15 мл концентрата к 100 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Осторожно переверните флакон несколько раз, чтобы перемешать содержимое. Не встряхивайте.
4. Не смешивайте Тизабри с другими растворителями и препаратами.
5. Перед введением осмотрите разведенный раствор на наличие твердых частиц или изменение цвета. Раствор с инородными примесями или изменением цвета непригоден для использования.

6. Разведенный препарат необходимо использовать как можно скорее и не позднее, чем через 8 ч после разведения. Если раствор хранился при температуре 2–8 °С (не был заморожен!), перед инфузией дайте ему нагреться до комнатной температуры.
7. Разведенный раствор вводится в виде инфузии в течение приблизительно часа со скоростью около 2 мл/мин.
8. После завершения введения препарата промойте систему 0,9%-ным раствором натрия хлорида.
9. Каждый флакон предназначен только для одноразового использования.
10. Любой неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

Во время плацебо-контролируемого исследования на 1617 больных РС, получавших натализумаб в течение 2 лет (плацебо 1135), нежелательные явления, приведшие к досрочному прекращению участия, наблюдались у 5,8 % пациентов, получавших натализумаб (и 4,8 %, получавших плацебо). За 2 года исследования нежелательные реакции[1] отмечены у 43,5 % пациентов, получавших натализумаб, и у 39,6 %, получавших плацебо. В плацебо-контролируемых исследованиях по оценке применения натализумаба в рекомендуемой дозе у пациентов с рассеянным склерозом следующие нежелательные реакции регистрировались с максимальной частотой на фоне инфузий препарата: головокружение, тошнота, крапивница и озноб.

Частота побочных явлений в группе натализумаба была на 0,5 % выше, чем в группе плацебо, как показано ниже. Реакции были обозначены предпочтительными терминами, взятыми из медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA), в соответствии с системно-органными классами. Их частота была следующей:
частые (≥ 1/100, < 1/10), нечастые (≥ 1/1000, < 1/100).
В каждой группе нежелательные явления разделены по частоте.

<u>Инфекции и инвазии</u>

Частые Инфекции мочевыводящих путей
Назофарингит

<u>Нарушения со стороны иммунной системы</u>

[1] Нежелательные явления, расцененные проводящим исследование врачом как связанные с лечением.

Частые	Крапивница
Нечастые	Гиперчувствительность

Нарушения со стороны нервной системы

Частые	Головная боль
	Головокружение
Нечастые	Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Желудочно-кишечные нарушения

Частые	Рвота
	Тошнота

Костно-мышечные нарушения и поражения соединительной ткани

Частые	Боль в суставах

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частые	Озноб
	Лихорадка
	Утомляемость

Описание наиболее важных нежелательных реакций

Реакции на инфузию

По данным двухлетнего контролируемого клинического исследования на пациентах с РС, явлениями, связанными с инфузией, считали побочные 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 (см. ниже раздел «Реакции гиперчувствительности»).

Реакции гиперчувствительности

По данным двухлетнего контролируемого клинического исследования на больных РС, частота случаев гиперчувствительности достигла 4 %. Анафилактические /анафилактоидные реакции отмечены менее чем у 1 % пациентов, получающих Тизабри. Реакции гиперчувствительности обычно возникают во время инфузии или в течение часа после нее. 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 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 обнаружились у 10 % больных РС. Циркулирующие антитела к натализумабу (двукратный положительный результат) обнаружены примерно у 6 % пациентов. Однократный положительный результат отмечен еще у 4 % пациентов. Циркулирующие антитела уменьшают эффективность Тизабри и повышают частоту реакций гиперчувствительности. Прочие реакции на инфузию, обусловленные циркулирующими антителами, включали озноб, тошноту, рвоту и «приливы» крови.

При подозрении на циркулирующие 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 циркулирующими антителами, лечение следует прекратить.

Инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами

По данным двухлетнего контролируемого клинического исследования на больных 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. смертельные случаи. 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, отмечена немного большая частота герпесвирусной инфекции (вирус опоясывающего герпеса и вирус простого герпеса), чем в группе, получавшей плацебо. В ходе пострегистрационного наблюдения у пациентов с рассеянным склерозом, получающих препарат Тизабри, зарегистрированы серьезные угрожающие жизни и иногда даже приводящие к летальному исходу случаи энцефалита и менингита, вызываемые вирусом простого герпеса или вирусом

опоясывающего герпеса (ветряной оспы). Длительность терапии препаратом Тизабри до развития этих явлений варьировалась от нескольких месяцев до нескольких лет.

В ходе пострегистрационного наблюдения у пациентов, получавших препарат Тизабри, отмечены 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 небольшого числа пациентов в результате тяжелого течения острого некроза сетчатки с поражением одного или обоих глаз наступила слепота. Лечение данных случаев включало противовирусную терапию и в некоторых случаях оперативное вмешательство.

Во время клинических исследований, пострегистрационных обсервационных исследований и пострегистрационного пассивного наблюдения зарегистрированы случаи ПМЛ. Обычно они приводили к серьезной инвалидности или смерти. 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 постмаркетингового наблюдения были получены спонтанные сообщения о случаях серьезного поражения печени, повышении активности печеночных ферментов и гипербилирубинемии.

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 злокачественных новообразований в группах натализумаба и плацебо. Тем не менее, чтобы полностью исключить влияние натализумаба на частоту возникновения злокачественных новообразований, необходимы более длительные исследования.

Влияние на лабораторные показатели

В двухлетних контролируемых клинических исследованиях лечение Тизабри сопровождалось повышением количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов и ядерных форм эритроцитов в циркулирующей крови. Повышения концентрации

нейтрофилов не наблюдалось. Повышение количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов достигает 35–140 % по сравнению с исходным значением, но общее количество клеток остается в нормальных пределах. Во время терапии Тизабри отмечено небольшое снижение концентрации гемоглобина (среднее снижение 0,6 г/дл), гематокрита (среднее снижение 2 %) и эритроцитов (среднее снижение $0,1 \times 10^6$ / л). Обычно эти изменения не сопровождались клиническими симптомами и в течение 16 недель после последней дозы Тизабри все гематологические показатели возвращались к исходному значению. В ходе пострегистрационного применения также отмечались случаи бессимптомной эозинофилии (количество эозинофилов > 1500/мм^3). После отмены препарата Тизабри эти явления разрешались.

Дети

Оценка серьезных нежелательных реакций производилась у 621 ребенка, включенного в мета-анализ. Оценка этих ограниченных данных показала отсутствие в указанной популяции новых сигналов безопасности. В мета-анализе сообщалось об 1 случае менингита, вызванного вирусом герпеса. Случаев ПМЛ не было выявлено согласно данным мета-анализа, однако, известны случаи развития ПМЛ при применении натализумаба в детской популяции в пострегистрационном периоде.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с другими иммунодепрессантами или противоопухолевыми препаратами пока недостаточно установлена. Сопутствующий прием этих препаратов может повысить риск инфекции, в т.ч. условно-патогенными микроорганизмами, и, следовательно, противопоказан.

У пациентов, ранее получавших терапию иммунодепрессантами, повышен риск развития ПМЛ. Назначать препарат пациентам, ранее получавшим иммунодепрессанты, следует с осторожностью; необходимо подождать восстановления функции иммунной системы.

Перед назначением Тизабри лечащий врач должен оценить каждый отдельный случай, чтобы выявить возможные признаки иммунодефицита.

По данным клинических исследований 3-й фазы на больных РС, сопутствующее лечение рецидива кратковременным курсом глюкокортикостероидов не сопровождалось учащением

случаев инфекций. Таким образом, кратковременную терапию глюкокортикостероидами можно проводить параллельно с терапией Тизабри.

Применение препарата Тизабри в сочетании с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, противопоказано.

Несовместимость

Не следует смешивать Тизабри с другими лекарственными препаратами, за исключением 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

Иммунизация

В рандомизированных открытых исследованиях, проведенных с участием 60 пациентов с рассеянным склерозом, не было выявлено значимых отклонений в иммунном ответе пациентов на введенный антиген. Сравнение проводилось в группах пациентов, проходивших лечение препаратом Тизабри в течение 6 месяцев, и контрольной группой, не получавшей лечение препаратом Тизабри.

Особые указания

Отслеживание

Для отслеживания биотехнологических препаратов можно записывать наименование и номер серии принятого препарата.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC ДНК полиомавирусом, может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации.

В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. 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).

Каждый из описанных ниже независимых факторов риска связан 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 иммуносупрессоров 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 прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (т. е. наличие антител к JC-вирусу, 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).

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 изучена и соответствующее соотношение польза/риск в настоящее время не известно. Для получения более подробной информации следует обратиться к информации для врача и рекомендациям по наблюдению пациентов, получающих препарат натализумаб.

У пациентов из группы высокого риска лечение препаратом Тизабри следует продолжать, только если польза превышает риск.

<u>Анализ на антитела к JC-вирусу</u>

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 без антител 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 каждые 6 месяцев. У ранее не получавших иммунодепрессанты пациентов с низким индексом повторный анализ также рекомендуется проводить каждые 6 месяцев после достижения 2 лет терапии.

Для определения риска ПМЛ в разных подгруппах пациентов необходимо обратиться к врачебной информации и рекомендациям по лечению.

Данная версия инструкции действительна с 04 июня 2020 г.

Для диагностики ПМЛ нельзя использовать анализ на антитела к JC-вирусу методом иммуноферментного анализа (ИФА). Плазмаферез 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 пределах 2 недель после плазмафереза из-за удаления антител из сыворотки и 6 недель после использования Ig в/в (т.е. 6 месяцев = 5-кратное значение периода полувыведения иммуноглобулинов).

Более подробные сведения по анализу на JC-вирус приведены в информации для врача и рекомендациях по наблюдению пациентов, получающих препарат 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.

<u>МРТ-скрининг ПМЛ</u>

Начинать терапию Тизабри следует только при наличии результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ), проведенной не ранее чем за 3 месяца до момента начала терапии. 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 прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (т. е. наличие антител к JC-вирусу, продолжительность лечения препаратом Тизабри более 2 лет и предшествующая терапия иммунодепрессантами)

или

- ранее не получавшие иммунодепрессанты пациенты с высоким индексом, продолжительность лечения препаратом Тизабри у которых составляет более 2 лет.

В соответствии с имеющимися в настоящее время данными риск ПМЛ классифицируется как низкий при значениях индекса ≤ 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 наблюдению пациентов, получающих препарат натализумаб).

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

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 наблюдению пациентов, получающих препарат натализумаб для более подробной информации об управлении рисками при ПМЛ у пациентов, получающих Тизабри.

При появлении новых неврологических симптомов или признаков, характерных для JC-вирусной гранулярно-клеточной нейронопатии, необходимо приостановить терапию до исключения ПМЛ.

Лечащий врач должен продолжать наблюдение за пациентом, 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 нейронопатию. В последнем и других сомнительных случаях необходима дальнейшая диагностика, включая МРТ (ее результаты нужно сравнить с результатами базовой МРТ до лечения натализумабом), исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) на наличие ДНК полиомавируса (JC-вирус) и повторное неврологическое обследование.

После того, как ПМЛ или JC-вирусная гранулярно-клеточная нейронопатия будет исключена (на основании повторного клинического обследования, визуализации или лабораторных анализов в случае сохраняющихся клинических подозрений), терапию препаратом Тизабри можно возобновить.

Лечащему врачу следует быть особенно внимательным к симптомам ПМЛ или JC-вирусной гранулярно-клеточной нейронопатии, которые могут остаться незамеченными самим пациентам (например, симптомы когнитивных или психических нарушений, а также мозжечковый синдром). Следует дать пациенту совет предупредить близких родственников или ухаживающих лиц о том, что он проходит лечение; возможно, они смогут заметить симптомы, оставшиеся незамеченными пациентом.

Зарегистрированы случаи развития ПМЛ после отмены препарата Тизабри у пациентов без изменений, 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 полностью прекратить терапию Тизабри.

У больных с ПМЛ на фоне иммуносупрессии после восстановления иммунитета отмечается улучшение клинических исходов.

ПМЛ и воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)

Практически у всех пациентов, получавших лечение Тизабри, с развитием ПМЛ и последующей отменой Тизабри был отмечен ВСВИ. Для ускоренного снижения концентрации натализумаба при обнаружении ПМЛ используют плазмаферез.

ВСВИ предположительно является результатом восстановления иммунитета у пациентов с ПМЛ, который может привести к серьезным неврологическим осложнениям, а также к смертельному исходу.

Необходим мониторинг с целью выявления ВСВИ, который может возникнуть в течение нескольких дней или недель после плазмафереза у получавших препарат Тизабри пациентов с ПМЛ, а также надлежащее лечение воспаления, наблюдающегося при выздоровлении после ПМЛ (более подробные сведения приведены в информации для врача и рекомендациях по наблюдению пациентов, получающих препарат натализумаб).

Инфекции (в т. ч. оппортунистические)

Описаны и другие инфекции условно-патогенными микроорганизмами при применении Тизабри, в основном при болезни Крона, иммунодефицитных состояниях и сопутствующих заболеваниях, 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 больных РС, получавших монотерапию Тизабри.

Тизабри повышает риск развития энцефалита и менингита, вызываемого вирусом простого герпеса или вирусом опоясывающего герпеса. У пациентов с рассеянным склерозом, получающих препарат Тизабри, зарегистрированы серьезные угрожающие жизни и иногда даже приводящие к летальному исходу случаи энцефалита и менингита, вызываемые вирусом простого герпеса или вирусом опоясывающего герпеса. 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 опоясывающего герпеса). 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 условно-патогенными микроорганизмами, которые следует включить в список дифференциальных диагнозов. 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 полностью 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 наблюдению пациентов, получающих препарат натализумаб.

Врачу следует обсудить преимущества и риски терапии Тизабри с пациентом и предоставить ему специальную карточку, содержащую важную информацию о безопасности. Следует проинструктировать пациентов, что в случае развития инфекции им следует предупредить лечащего врача о применении Тизабри.

Врачи должны объяснить пациенту важность непрерывного лечения, особенно в первые месяцы лечения.

Гиперчувствительность

Тизабри может вызывать реакции гиперчувствительности, в т. ч. серьезные общие реакции. Эти реакции обычно развиваются во время инфузии или в течение часа после нее. Риск развития гиперчувствительности наибольший в начале терапии, а также при повторном

введении Тизабри после долгого перерыва (3 месяца или более), последовавшего за 1-м кратковременным курсом (1 или 2 инфузии).

Однако риск развития реакций гиперчувствительности следует учитывать при любой инфузии. Пациенты должны оставаться под наблюдением во время инфузии и в течение часа после ее окончания. В лечебном учреждении должно быть все необходимое для лечения реакций гиперчувствительности.

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

Больные, у которых развились реакции гиперчувствительности, должны немедленно прекратить терапию Тизабри.

Сопутствующее лечение иммунодепрессантами или иммуномодуляторами

Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с другими иммуносупрессорами или противоопухолевыми препаратами пока недостаточно установлена. Сопутствующий прием этих препаратов может повысить риск инфекции, в т. ч. условно-патогенными микроорганизмами, и, следовательно, противопоказан.

По данным 3-й фазы клинических исследований на больных РС, сопутствующее лечение рецидива кратковременным курсом глюкокортикостероидов не сопровождалось учащением случаев инфекций. Таким образом, кратковременную терапию глюкокортикостероидами можно проводить параллельно с терапией Тизабри.

Предыдущее лечение иммунодепрессантами или иммуномодуляторами

У пациентов, ранее получавших иммунодепрессанты, существует повышенный риск развития ПМЛ. Не проводилось никаких исследований эффективности и безопасности препарата Тизабри у пациентов, ранее получавших препараты, изменяющие течение рассеянного склероза 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 иммуносупрессоры, 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.

Для того, чтобы избежать добавочного воздействия на иммунную систему, при этом сведя к минимуму риск повторной активации заболевания, при переходе с препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, 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 препаратом Тизабри при условии отсутствия отклонений, связанных с лечением указанными препаратами, например, нейтропении и лимфопении.

При переходе с диметилфумарата на Тизабри период «вымывания» должен быть достаточным для восстановления числа лимфоцитов.

После отмены финголимода число лимфоцитов постепенно восстанавливается до пределов нормы в пределах 1 – 2 месяцев. До начала терапии препаратом Тизабри период «вымывания» 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 польза такого лечения явно превышает риски для отдельного пациента.

Иммуногенность

Ухудшение симптомов 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 снижает эффективность Тизабри и повышает вероятность реакций гиперчувствительности.

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 препаратом Тизабри не допускается.

Реакции со стороны печени

За период постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы спонтанные серьезные нежелательные явления со стороны печени. Поражение печени возможно в любое время на протяжении курса лечения, даже после введения 1-й дозы. В некоторых случаях реакция возникала снова при возобновлении терапии Тизабри.

У некоторых пациентов с заболеваниями печени в анамнезе отмечено ухудшение печеночных показателей 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.

Отмена терапии Тизабри

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 иммуносупрессоров 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 период «вымывания». По данным клинических исследований, кратковременные курсы глюкокортикостероидов для лечения рецидивов РС не повышают риск развития инфекций.

Фертильность

В 1 исследовании при применении доз, превышающих рекомендованные для человека, отмечено снижение фертильности самок морских свинок; при этом натализумаб не влиял на мужскую фертильность.

Считается маловероятным, что натализумаб влияет на фертильность человека при приеме максимальной рекомендуемой дозы.

Содержание натрия в препарате Тизабри

В 1 флаконе препарата Тизабри содержится 2,3 ммоль (или 52 мг) натрия.

После разведения препарата в 100 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида готовый к введению препарат содержит 17,7 ммоль (или 406 мг) натрия на дозу.

Пациенты, придерживающиеся диеты, контролирующей содержание натрия, должны принять во внимание данную информацию.

Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами

Исследований влияния препарата Тизабри на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось. Тем не менее при применении препарата Тизабри часто отмечались случаи головокружения, таким образом, пациентам с этой нежелательной реакцией следует воздержаться от вождения автомобиля или работы с механизмами.

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл.

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

1 флакон с инструкцией по применению 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.

Условия хранения

Концентрат и готовый к применению раствор:

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Концентрат: 4 года.

Готовый к применению раствор: 8 часов.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Биоген Айдек Лимитед., Великобритания

Инновэйшн Хаус, 70, Норден Роуд, Мейденхед, Беркшир, SL6 4AY.

Производитель

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ

Мосвизен 2, 88214 Равенсбург, Германия

Фасовщик (первичная упаковка)

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ

Мосвизен 2, 88214 Равенсбург, Германия

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

Биоген (Денмарк) Манюфекчуринг АпС

Данная версия инструкции действительна с 04 июня 2020 г.

Биоген Алле 1, 3400 Хиллерод, Дания

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Выпускающий контроль качества

Биоген (Денмарк) Манюфекчуринг АпС

Биоген Алле 1, 3400 Хиллерод, Дания

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Данная версия инструкции действительна с 04 июня 2020 г.