

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.

После разбавления раствор для инфузий содержит примерно 2,6 мг/мл натализумаба.

Описание:

Бесцветный прозрачный или слегка опалесцирующий раствор

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AA23

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Тизабри содержит натализумаб – рекомбинантное гуманизированное антитело к $\alpha 4$ -интегрину, вырабатываемое на клеточной линии мышей при помощи технологии рекомбинантной ДНК. Натализумаб — селективный ингибитор молекул адгезии, связывающийся с $\alpha 4$ -субъединицей человеческого интегрин, в большом количестве экспрессирующегося на поверхности всех лейкоцитов, за исключением нейтрофилов. Натализумаб специфически связывается с $\alpha 4\beta 1$ -интегрином, блокируя при этом взаимодействие с соответствующим рецептором, адгезивной молекулой клеток сосудов (VCAM-1) и лигандом остеопонтина, доменом фибронектина, образовавшимся в результате

Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 02.05.2023

альтернативного сплайсинга, соединительным сегментом-1 (CS-1). Кроме этого, натализумаб блокирует взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -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 $\alpha 4$ -экспрессирующих лейкоцитов с их лигандами во внеклеточном веществе и на клетках паренхимы. Таким образом, натализумаб может подавлять воспалительную активность в пораженных тканях и дальнейшее привлечение иммунных клеток к очагу воспаления.

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

Клиническая эффективность

Клиническое исследование AFFIRM

Эффективность при монотерапии была изучена в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, длившемся 2 года (исследование AFFIRM) у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, 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 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 | 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 | Производные частоты обострений / Показатели МРТ | |
| Субъекты | Плацебо | Натализумаб |
| Рандомизированы | 315 | 627 |
| Завершили 1 год | 296 | 609 |
| Завершили 2 год | 285 | 589 |
| | | |
| Возраст, лет, медиана (диапазон) | 37 (19-50) | 36 (18-50) |
| Длительность заболевания, лет, медиана (диапазон) | 6,0 (0-33) | 5,0 (0-34) |
| Время с момента постановки диагноза, лет, медиана (диапазон) | 2,0 (0-23) | 2,0 (0-24) |
| Обострений за предыдущие 12 месяцев, медиана (диапазон) | 1,0 (0-5) | 1,0 (0-12) |
| Исходный балл EDSS, медиана (диапазон) | 2 (0-6,0) | 2 (0-6,0) |
| | | |

| РЕЗУЛЬТАТЫ | | |
|--|--|--------------------|
| Годовая частота обострений | | |
| После 1 года (первичная конечная точка) | 0,805 | 0,261 |
| После 2 лет | 0,733 | 0,235 |
| 1 год | Отношение рисков 0,33 ДИ _{95%} 0,26; 0,41 | |
| 2 года | Отношение рисков 0,32 ДИ _{95%} 0,26; 0,40 | |
| Без обострений | | |
| После 1 года | 53% | 76% |
| После 2 лет | 41% | 67% |
| Инвалидизация | | |
| Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием ¹ инвалидизации через 12 недель; первичная конечная точка | 29% | 17% |
| | Отношение рисков 0,58, ДИ _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001 | |
| Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации ¹ | 23% | 11% |
| | Отношение рисков 0,46, ДИ _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001 | |
| МРТ (0-2 года) | | |
| Медиана % изменения объема Т2-гиперинтенсивных очагов | +8,8% | -9,4% (p<0,001) |
| Среднее число новых или увеличившихся Т2-гиперинтенсивных очагов | 11,0 | 1,9 (p<0,001) |
| Среднее число Т1-гипоинтенсивных очагов | 4,6 | 1,1 (p<0,001) |
| Среднее число очагов, накапливающих гадолиний | 1,2 | 0,1 (p<0,001) |
| ¹ Прогрессирование инвалидизации было определено как повышение как минимум на 1,0 балл по шкале EDSS от исходного EDSS $\geq 1,0$, 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 рассеянным склерозом (пациенты с 2 и более обострениями и 1 или более очагом, накапливающим гадолиний), среднегодовая частота обострений была равна 0,282 в группе, применявшей препарат Тизабри (n=148), и 1,455 в группе плацебо (n=61) ($p < 0,001$). Отношение рисков прогрессирования инвалидизации было равно 0,36 (95% ДИ: 0,17; 0,76) $p = 0,008$. Эти результаты были получены в ретроспективном анализе и их следует интерпретировать с осторожностью. Нет информации о тяжести обострений до включения пациентов в исследование.

Наблюдательная программа применения Тизабри (TOP)

Промежуточные результаты анализов (по состоянию на май 2015 года) из продолжающейся Наблюдательной программы применения Тизабри (TYSABRI Observational Program, TOP), многоцентрового исследования IV фазы в единственной группе (n=5770) свидетельствуют о том, что у пациентов, перешедших с интерферона-бета (n=3255) или глатирамера ацетата (n=1384) на Тизабри наблюдалось стойкое и значимое снижение среднегодовой частоты обострений ($p < 0,0001$). 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 среднегодовой частоты обострений (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.

Применение у детей

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

Расширенный интервал дозирования

Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 02.05.2023

В запланированном 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. Анализ продемонстрировал снижение риска ПМЛ у пациентов с РИД (отношение рисков=0,06, 95% доверительный интервал для отношения рисков 0,01-0,22).

Эффективность была смоделирована для пациентов, переключенных на увеличенные интервалы дозирования после ≥ 1 года применения препарата Тизабри в виде раствора для 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 рассеянного склероза при увеличении интервалов дозирования может быть выше у пациентов при применении препарата с интервалами дозирования ≥ 7 недель. В настоящее время нет завершенных проспективных клинических исследований, чтобы валидировать указанные наблюдения.

Эффективность натализумаба при применении с РИД не установлена; таким образом, соотношение пользы/рисков для данной схемы терапии неизвестно.

Внутривенное введение раз в 6 недель

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

В это исследование было рандомизировано 499 участников в возрасте от 18 до 60 лет с оценкой по EDSS $\leq 5,5$ балла на скрининге, которые получали натализумаб внутривенно раз в 4 недели на протяжении одного или более года, и у которых было достигнуто клинически стабильное состояние (отсутствие обострений в последние 12 месяцев, отсутствие T1-очагов,

накапливающих гадолиний, на скрининге). В этом исследовании пациентов, перешедших на терапию 1 раз в 6 недель после одного или более года лечения натализумабом внутривенно 1 раз в 4 недели, сравнивали с участниками, которые продолжали лечение с введением препаратов внутривенно 1 раз в 4 недели.

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

| Исследование NOVA: основные характеристики и результаты | | |
|--|--|--|
| Дизайн | Монотерапия; проспективное, рандомизированное, интервенционное, контролируемое, открытое, слепое в отношении специалистов, проводящих оценку, международное исследование 3b фазы | |
| Пациенты | PPC (согласно критериям McDonald) | |
| Проведение терапии (часть 1) | Натализумаб 1 раз в 4 недели 300 мг в/в | Натализумаб 1 раз в 6 недель 300 мг в/в |
| Рандомизировано | 248 | 251 |
| Результаты | | |
| Популяция mITT ¹ для части 1 на неделе 72 | 242 | 247 |
| Новые / увеличившиеся T2-очаги с исходного значения до недели 72 | | |
| Участники с числом очагов = 0 | 189 (78,1%) | 202 (81,8%) |
| = 1 | 7 (3,6%) | 5 (2,0%) |
| = 2 | 1 (0,5%) | 2 (0,8%) |
| = 3 | 0 | 0 |
| = 4 | 0 | 0 |
| ≥ 5 | 0 | 2* (0,8%) |
| Данные отсутствуют | 45 (18,6%) | 36 (14,6%) |
| Скорректированное среднее число новых / увеличившихся T2-гиперинтенсивных очагов (первичная конечная точка)* | 0,05 (0,01, 0,22) | 0,20 (0,07, 0,63) |

| 95% ДИ ^{2,3} | | |
|---|------------|---------|
| | p = 0,0755 | |
| Доля участников с новыми / увеличившимися Т2-очагами | 4,1% | 4,3% |
| Доля участников с новыми / увеличившимися Т1-гипоинтенсивными очагами | 0,8% | 1,2% |
| Доля участников с новыми очагами, накапливающими гадолиний | 0,4% | 0,4% |
| Скорректированная годовая частота обострений | 0,00010 | 0,00013 |
| Доля участников без обострений** | 97,6% | 96,9% |
| Доля участников без подтвержденного через 24 недели ухудшения по EDSS | 92% | 90% |
| <p>¹ Популяция mITT включала всех рандомизированных участников, получивших по крайней мере 1 дозу исследуемой терапии (натализумаб со стандартными или расширенными интервалами между дозами), у которых была выполнена по крайней мере 1 оценка следующих клинических показателей эффективности после исходной: оценка эффективности по данным MPT, обострения, EDSS, HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI.</p> <p>² По результатам оценки с использованием отрицательной биномиальной регрессии с терапией в качестве классифицирующей переменной и исходной массой тела (≤ 80 и >80 кг), длительности терапии натализумабом при исходной оценке (≤ 3 и >3 года) и региона (Северная Америка; Великобритания; Европа и Израиль; Австралия) в качестве ковариат.</p> <p>³ Зарегистрированные очаги включают в анализ независимо от интеркуррентных событий, значения, которые отсутствуют по причинам, связанным с эффективностью или безопасностью (6 участников, перешедших на терапию раз в 4 недели, и по одному участнику из групп, получавших терапию раз в 6 и раз в 4 недели, прекратили лечение) замещают на наихудший вариант у продолжающих лечение участников из этой же терапевтической группы на том же визите, либо при помощи множественного замещения.</p> <p>* Количественная разность для числа новых/увеличившихся очагов между двумя терапевтическими группами была обусловлена высоким числом очагов у двух участников в группе терапии раз в 6 недель – у одного пациента очаги возникли через 3 месяца после прекращения терапии, а у второго участника была диагностирована бессимптомная ПМЛ на неделе 72.</p> <p>** Обострение – клинические обострения определялись на основании новых или рецидивирующих неврологических симптомов, не связанных с лихорадкой или инфекцией, и сохранявшихся минимум 24 часа.</p> | | |

Данные доклинического изучения безопасности

Результаты проведенных стандартных доклинических фармакологических 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 роста и метастазирования меланомы и опухолевых клеток лимфобластного лейкоза.

Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 02.05.2023

В тесте Эймса или анализе хромосомных aberrаций у человека не было выявлено мутагенного или кластогенного эффекта натализумаба. В исследовании клеточных линий опухолей, содержащих $\alpha 4$ -интегрин, *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.

Фармакокинетика

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

терапии по схеме 1 раз в 4 недели. Прогнозируемое время достижения равновесной концентрации составляло приблизительно 24 недели.

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

Распределение

Медиана равновесного объема распределения была равна 5,96 л (4,59-6,38 л, 95% доверительный интервал).

Элиминация

Популяционное медианное значение линейного клиренса было равно 6,1 мл/ч (95% ДИ: 5,75–6,33 мл/ч), расчетный средний период полувыведения был равен 28,2 дня. Соответствующий 95-ому перцентилю интервал для терминального периода полувыведения варьируется от 11,6 до 46,2 дня. В популяционном анализе на основании данных по 1781 пациенту изучали влияние выборочных переменных, включая массу тела, возраст, пол, наличие антител к натализумабу и лекарственную форму на фармакокинетику. Было показано, что на распределение препарата влияют только масса тела, антитела к натализумабу и лекарственная форма, применявшаяся в исследованиях фазы 2. Клиренс натализумаба увеличивался с массой тела, причем это происходило с отставанием от пропорциональности; например, изменение массы тела на $\pm 43\%$ приводит к изменению клиренса на 33–30%. Персистирующие антитела к натализумабу повышают его клиренс примерно в 2,4 раза, что соответствует наблюдаемому снижению концентрации натализумаба у больных с персистирующими антителами.

Особые популяции

Дети

Фармакокинетика натализумаба у детей с РС не изучалась.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика натализумаба у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика натализумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

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 высокоактивным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум 1 препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза (исключения и информация об отмывочных периодах при переходе на Тизабри после терапии другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, указаны в разделах «Фармакологические свойства. Клиническая эффективность» и «Особые указания. Предшествующее лечение иммунодепрессантами»)

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 численности очагов в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей недавней 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, см. также раздел «Особые указания» и «Побочное действие»);
- одновременное применение с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза;
- наличие выявленных злокачественных новообразований в активной фазе, за исключением базальноклеточного рака кожи;
- дети и подростки младше 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом

Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 02.05.2023

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.

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 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 рассеянным склерозом. Нет никаких свидетельств специфических особенностей врожденных аномалий развития, связанных с препаратом Тизабри.

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

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

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

Грудное вскармливание

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

Фертильность

Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 02.05.2023

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

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

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 своевременного проведения МРТ в лечебном учреждении, где проводится лечение, или в любом другом.

Пациентам, получающим Тизабри, необходимо выдать специальную памятку и информировать о рисках данного препарата. Через 24 месяца лечения пациентов следует повторно проинформировать о рисках, особенно о повышенном риске развития ПМЛ на фоне приема Тизабри. Кроме того, следует проинформировать самих пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о характерных для ПМЛ ранних симптомах и жалобах.

До начала инфузии препарата должно быть обеспечено наличие необходимых лекарственных препаратов и средств для оказания помощи в случае развития реакций гиперчувствительности. Необходимо обеспечить возможность проведения МРТ в данном лечебном учреждении или в любом другом. Инструкции по разведению препарата до введения пациенту см. в разделе «Правила приготовления, введения, хранения и утилизации препарата».

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.

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

За пациентами, у которых возобновляется терапия натализумабом после промежутка без препарата длительностью ≥ 6 месяцев, необходимо наблюдать во время инфузии и в течение 1 часа после ее завершения на предмет появления объективных признаков и жалоб, характерных для реакций гиперчувствительности, в течение первых 12 внутривенных инфузий после возобновления терапии.

Болюсное введение 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 наличие антител к вирусу Джона Каннингема (JC-вирусу) (см. раздел «Особые указания»).

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

Возобновление терапии

Эффективность препарата при возобновлении терапии после перерыва не была установлена (см. раздел «Особые указания»).

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 изучена. Данные, доступные в настоящее время, описаны в разделах «Побочное действие», «Фармакологические свойства».

Нарушение функции почек и печени

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

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

Правила приготовления, введения, хранения и утилизации препарата

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».

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.

Добавьте 15 мл концентрата к 100 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Осторожно переверните флакон несколько раз, чтобы перемешать содержимое. Не встряхивайте.

Не смешивайте Тизабри с другими растворителями и препаратами.

Перед введением осмотрите разведенный раствор на наличие твердых частиц или изменение цвета. Раствор с инородными примесями или изменением цвета непригоден для использования.

Разведенный препарат необходимо использовать как можно скорее и не позднее, чем через 8 ч после разведения. Если раствор хранился при температуре 2–8°C (замораживание запрещено!), перед инфузией дайте ему нагреться до комнатной температуры.

Разведенный раствор вводится в виде инфузии в течение приблизительно часа со скоростью около 2 мл/мин.

После завершения введения препарата промойте систему 0,9%-ным раствором натрия хлорида.

Каждый флакон предназначен только для одноразового использования.

Любой неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

В плацебо-контролируемых исследованиях у 1617 пациентов с РС, получавших натализумаб в течение максимум 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 реакции¹ отмечены у 43,5% пациентов, получавших натализумаб, и у 39,6%, получавших плацебо.

В клинических исследованиях с участием 6786 пациентов, получавших натализумаб (в форме раствора для приготовлений инфузий и раствора для подкожного введения) 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.

Табличный перечень нежелательных реакций

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

В системно-органных классах явления перечислены с использованием следующих частотных категорий: Очень часто ($\geq 1/10$); Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); Нечасто ($\geq 1/1,000 - < 1/100$); Редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); Очень редко ($< 1/10000$), Неизвестно (частоту невозможно оценить на основании имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные явления разделены по убыванию серьезности.

В каждой частотной группе нежелательные явления разделены по убыванию серьезности.

Таблица 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 | Герпетические инфекции | Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия | Офтальмогерпес | Герпетический менингоэнцефалит |

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

| Системно- органный класс MedDRA | Частота нежелательных реакций | | | | |
|--|-------------------------------------|--|---|---|--|
| | <i>Очень часто</i> | <i>Часто</i> | <i>Нечасто</i> | <i>Редко</i> | <i>Неизвестно</i> |
| | Инфекция мочевыводя щих путей | | | | JC-вирусная гранулярно- клеточная нейропатия Некротизирую щая герпетическая ретинопатия |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | | Гиперчувствитель ность | Анафилактическа я реакция Воспалительный синдром восстановления иммунитета | | |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатическ ой системы</i> | | Анемия | Тромбоцитопения Идиопатическая тромбоцитопенич еская пурпура (ИТП) Эозинофилия | Гемолитическ ая анемия Присутствие ядер в эритроцитах | |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводя щих путей</i> | | | | Гипербилирубин емия | Повреждение печени |
| <i>Результаты обследований</i> | | Повышение уровня ферментов печени | | | |

| Системно- органный класс MedDRA | Частота нежелательных реакций | | | | |
|---|-------------------------------|---|----------------|-----------------------------|-------------------|
| | <i>Очень часто</i> | <i>Часто</i> | <i>Нечасто</i> | <i>Редко</i> | <i>Неизвестно</i> |
| | | Присутствие антител к препарату | | | |
| <i>Травмы, отравления, осложнения процедур</i> | Инфузионны е реакции | | | | |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i> | | Одышка | | | |
| <i>Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта</i> | Тошнота | Рвота | | | |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения препарата</i> | Утомляемос ть | Лихорадка Озноб Реакция в месте инфузии Реакция в месте введения | Отек лица | | |
| <i>Нарушения со стороны кожи и</i> | | Зуд Сыпь Крапивница | | Ангioneвропичес кий отек | |

| Системно- органный класс MedDRA | Частота нежелательных реакций | | | | |
|---|--|--------------|----------------|--------------|-------------------|
| | <i>Очень часто</i> | <i>Часто</i> | <i>Нечасто</i> | <i>Редко</i> | <i>Неизвестно</i> |
| <i>подкожных тканей</i> | | | | | |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i> | | Приливы | | | |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> | Головная боль Головокружен ие | | | | |
| <i>Костно- мышечные нарушения и поражения соединительн ой ткани</i> | Артралгия | | | | |

Описание наиболее важных нежелательных реакций

Реакции на инфузию

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

Реакции гиперчувствительности

По данным двухлетнего контролируемого клинического исследования на больных РС, частота реакций гиперчувствительности составляла до 4%. Анафилактические/анафилактоидные реакции отмечены менее чем у 1% пациентов, получающих Тизабри. Реакции гиперчувствительности обычно возникают во время инфузии или в течение 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 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% больных РС. Персистирующие антитела к натализумабу (положительный результат, подтвержденный по крайней мере через 6 недель) обнаружены примерно у 6% пациентов. Однократный положительный результат отмечен еще у 4% пациентов. Персистирующие антитела существенно снижают эффективность Тизабри и повышают частоту реакций гиперчувствительности. Дополнительные инфузионные реакции, обусловленные персистирующими антителами, включали озноб, тошноту, рвоту и «приливы» крови.

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 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 (вызываемых вирусом варицелла-зостер и вирусом 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 варицелла-зостер. 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 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.

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 нейропатии. 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.

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 у пациентов с рассеянным склерозом лечение Тизабри сопровождалось повышением количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов и ядерных форм эритроцитов в циркулирующей крови. Повышения концентрации нейтрофилов не наблюдалось. Повышение уровня лимфоцитов,

Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 02.05.2023

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 (ИТП).

Дети

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

Передозировка

Надлежащие оценки безопасности при применении препарата в дозах выше 300 мг не проводились. Максимальная доза натализумаба, которую можно безопасно вводить, не определена.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение натализумаба в сочетании с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Иммунизация

В рандомизированном открытом исследовании, проведенном с участием 60 пациентов с рассеянным склерозом 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 препаратом Тизабри. Применение живых вакцин не изучали.

Особые указания

Отслеживание

Для возможности отслеживания биотехнологических препаратов следует записывать наименование и номер серии введенного 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 иммунодепрессантов до лечения Тизабри.

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

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

Предполагается, что у пациентов с антителами к JC-вирусу расширенный интервал дозирования препарата Тизабри (средний интервал дозирования около 6 недель) был ассоциирован со снижением риска ПМЛ, по сравнению с утвержденным интервалом дозирования. При применении препарата с расширенным интервалом дозирования рекомендуется соблюдать осторожность, т.к. эффективность при расширенном интервале дозирования не изучена и соответствующее соотношение польза/риск в настоящее время неизвестно (см. раздел «Фармакологические свойства»). 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.

Анализ на антитела к JC-вирусу

Анализ на антитела к JC-вирусу предназначен для получения сведений, используемых для стратификации риска терапии препаратом Тизабри. В связи с этим исследование на антитела следует проводить до начала лечения препаратом Тизабри или у пациентов, уже получающих данный лекарственный препарат, с неизвестным статусом антител к JC-вирусу.

У пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела к JC-вирусу риск ПМЛ все равно сохраняется, что может быть связано с такими причинами, как инфицирование JC-вирусом, колебания концентрации антител к JC-вирусу, а также ложноотрицательный результат анализа на антитела. Повторный анализ у пациентов без антител к JC-вирусу рекомендуется 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.

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

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

Для определения риска ПМЛ в разных подгруппах пациентов необходимо обратиться к Информации для врача и рекомендациям 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.

МРТ-скрининг ПМЛ

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 и продолжительность лечения препаратом Тизабри более 2 лет и предшествующая терапия иммунодепрессантами)
- или
- ранее не получавшие иммунодепрессанты пациенты с высоким индексом антител к JC-вирусу, 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 $\leq 0,9$. Риск ПМЛ возрастает, если продолжительность терапии препаратом Тизабри превышает 2 года при значении индекса антител к JC-вирусу $\geq 1,5$ (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 получения более подробной информации об управлении рисками при ПМЛ у пациентов, получающих Тизабри.

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

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

После того, как ПМЛ и/или JC-вирусная гранулярно-клеточная нейропатия будет исключена (если необходимо, на основании повторных клинических невровизуализационных 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 нейронопатии, которые могут остаться незамеченными самим пациентом (например, симптомы когнитивных, психических нарушений, либо мозжечковый синдром). Следует дать пациенту совет 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 больных с ПМЛ, возникшей на фоне иммуносупрессии, отмечается улучшение клинических исходов.

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

ПМЛ и воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)

Практически у всех пациентов, получавших Тизабри, после его отмены и, если проводилось, удаления препарата с помощью плазмафереза/плазмаобмена наблюдалось развитие ВСВИ.

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

Необходим мониторинг с целью выявления ВСВИ, а также надлежащее лечение воспаления, наблюдающегося при выздоровлении после ПМЛ (более подробные сведения приведены в Информации для врача и рекомендациях по наблюдению пациентов, получающих препарат натализумаб).

Инфекции (в т. ч. оппортунистические)

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 больных РС, получавших монотерапию Тизабри.

Тизабри повышает риск развития энцефалита и менингита, вызываемого вирусами простого герпеса и варицелла-зостер. В период пострегистрационного применения у пациентов с рассеянным склерозом, 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. В случае развития герпетического менингита или энцефалита данный препарат необходимо отменить и начать надлежащее лечение.

Острый некроз сетчатки — это редкая вирусная инфекция сетчатки с фульминантным течением, вызываемая вирусами семейства герпес-вирусов (например, вирусом варицелла-зостер). Данное заболевание регистрировалось у пациентов, получавших препарат Тизабри. Острый некроз сетчатки потенциально способен приводить к слепоте. Пациентов с офтальмологическими жалобами (снижение остроты зрения, краснота и боль в глазах) необходимо направить на скрининговое обследование сетчатки с целью исключения острого некроза сетчатки. В случае постановки клинического диагноза острого некроза сетчатки следует рассмотреть необходимость отмены препарата Тизабри.

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

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

Обучающие руководства

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

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

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

Гиперчувствительность

Тизабри может вызывать реакции гиперчувствительности, в т. ч. серьезные системные 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.

Пациенты, у которых развились реакции гиперчувствительности на натализумаб, должны окончательно прекратить терапию Тизабри.

Сопутствующее лечение иммунодепрессантами

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

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 параллельно с терапией Тизабри.

Предшествующее 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 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.

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 натализумабом при условии отсутствия признаков соответствующих 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 перед началом лечения.

После отмены финголимода число лимфоцитов постепенно восстанавливается до пределов нормы за 1 – 2 месяца. 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

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

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 пострегистрационного 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 отклонениями показателей функции печени в анамнезе отмечено их ухудшение во время терапии Тизабри. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами, чтобы выявить возможные нарушения функции печени, и предупредить их о необходимости обратиться к лечащему врачу при появлении симптомов поражения печени, например, желтухи и рвоты. При значительном поражении печени следует прекратить терапию препаратом Тизабри.

Тромбоцитопения

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

Прекращение 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 иммунодепрессантов пациентам с РС нет. Применение этих препаратов вскоре после прекращения терапии натализумабом может привести к дополнительному иммуносупрессорному эффекту.

Это следует тщательно учитывать в каждом случае; после прекращения терапии натализумабом необходим определенный период «вымывания». По данным клинических исследований, кратковременные курсы глюкокортикостероидов для лечения обострений РС не повышают риск развития инфекций.

Содержание натрия в препарате Тизабри

Перед разведением препарат Тизабри содержит 52 мг натрия в одном флаконе, что эквивалентно 2,6 % от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы натрия 2 г для взрослого.

Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами

Тизабри незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. После введения данного препарата может возникнуть головокружение (см. раздел «Побочное действие»).

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

Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 02.05.2023

Мосвизен 2, 88214 Равенсбург, Германия

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

ФУДЖИФИЛМ Диосинт Байотекнолоджиз Денмарк АпС, Биотек Аллея 1, DK-3400 Хиллерод, Дания

или

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

Выпускающий контроль качества

Биоген Нидерландз Б.В., Нидерланды

Принс Морицлаан 13, Бадхуведорп, 1171LP, Нидерланды

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, 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