Тизабри — Tysabri (Натализумаб)

Пациентам с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерфероном бета. Данная группа пациентов, может быть определена как группа пациентов не поддающихся лечению полным и адекватным курсом (по крайней мере в течение одного года) интерферона бета. У них должно быть не менее одного рецидива в течение предыдущего года терапии и не менее 9 T2-гиперинтенсивных очагов на магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) или не менее одного очага, видимого при применении контрастных средств для МРТ, содержащих гадолиний. Под пациентами «без ответа» на проводимую терапию следует понимать пациентов с неизменной или увеличенной частотой обострений по сравнению с предыдущим годом, либо текущими тяжелыми обострениями даже при лечении продолжительностью менее года;

Владелец регистрационного удостоверения: BIOGEN IDEC, Ltd.
(Великобритания)

Произведено и расфасовано: VETTER PHARMA-FERTIGUNG, GmbH & Co.KG
(Германия)

Произведено: VETTER PHARMA-FERTIGUNG, GmbH & Co.KG (Германия)

Упаковка и выпускающий контроль качества: BIOGEN (DENMARK)
MANUFACTURING, ApS (Дания) или ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА, ОАО (Россия)

Код АТХ: L04AA23 (Natalizumab)

Активное вещество: натализумаб (natalizumab) Рег. INN зарегистрированное
ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата

Тизабри

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде бесцветного, прозрачного или слегка опалесцирующего раствора.

	1 мл
натализумаб	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфата гептагидрат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

15 мл — флаконы стеклянные (1) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Иммунодепрессивный препарат, применяемый при рассеянном склерозе

Фармако-терапевтическая группа: Антитела моноклональные

Фармакологическое действие

Препарат Тизабри содержит натализумаб — селективный ингибитор молекул адгезии. Тизабри связывается с $\alpha 4$ -субъединицей человеческого интегрина, 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 альтернативного сплайсинга, соединительным сегментом-1 (CS-1). Кроме этого, натализумаб блокирует взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -интегрин 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.

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 выработка VCAM-1 в клетках эндотелия и, возможно, в глиальных клетках, находящихся вблизи очага воспаления, регулируется по механизму положительной обратной связи. В условиях воспаления 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 поражения при РС.

Данные доклинического изучения безопасности

Многokратно проведенные доклинические исследования по безопасности не показали каких-либо особых факторов риска для человека и генотоксичности.

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 $\alpha 4$ -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.

Для оценки влияния натализумаба на репродуктивную функцию было проведено 5 исследований, 3 из них на морских свинках и 2 на обезьянах *Сynomolgus*. Эти исследования не показали тератогенных эффектов или влияния на рост потомства. В одном исследовании на морских свинках было отмечено незначительное снижение выживаемости детенышей. В исследовании на обезьянах в группе, получившей 30 мг/кг натализумаба частота самопроизвольных аборт увеличилась вдвое по сравнению с контрольной группой. Это явилось результатом высокой частоты самопроизвольных абортов в первой группе, что не наблюдалось во второй группе. В другом исследовании не было выявлено влияния на частоту самопроизвольных абортов. Исследование на беременных самках обезьян *Сynomolgus* показало влияние натализумаба на плод, включавшее полную анемию, 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 приходили в норму после прекращения приема натализумаба.

У некоторых самок обезьян *Сynomolgus*, 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 получали фиксированную дозу 300 мг в качестве монотерапии. Среднее $\pm$ SD (стандартное отклонение) время клиренса при стационарном состоянии составляло $13,1 \pm 5,0$ мл/ч со средним $\pm$ 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 43 % изменения массы тела 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 больных с печеночной или почечной недостаточностью не изучалась.

Исследования фармакодинамики и эффективности плазмафереза для снижения концентрации натализумаба в крови, проводились с участием 12 пациентов с РС. Результаты выведения препарата после трех процедур плазмафереза (с более чем 5-8 дневным интервалом) составляли примерно 70-80 %. Это сопоставимо с 40 % выявленных 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 препарата Тизабри

Для монотерапии ремиттирующей формы рассеянного склероза следующим группам больных:

- пациентам с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерфероном бета. Данная группа пациентов, может быть определена как группа пациентов не поддающихся лечению полным и адекватным курсом (по крайней мере в течение одного года) интерферона бета. У них должно быть не менее одного рецидива в течение предыдущего года терапии и не менее 9 T2-гиперинтенсивных очагов на магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) или не менее одного очага, видимого при применении контрастных средств для МРТ, содержащих гадолиний. Под пациентами «без ответа» на проводимую терапию следует понимать пациентов с неизменной или увеличенной частотой обострений по сравнению с предыдущим годом, либо текущими тяжелыми обострениями даже при лечении продолжительностью менее года;
- пациентам с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т.е. перенесшим 2 или большее число обострений в течение года и имеющим 1 и более очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастные средства для МРТ, содержащих гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ).

Режим дозирования

Терапия Тизабри должна назначаться и находиться под постоянным контролем врачей, специализирующихся на диагностике и лечении неврологических заболеваний, в учреждениях, имеющих возможности проведения МРТ.

Пациентам, получающим Тизабри, необходимо выдать специальную карточку пациента и информировать о рисках данного препарата. Через 2 года 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.

В лечебных учреждениях должно быть все необходимое на случай развития реакций гиперчувствительности и оборудование для проведения МРТ.

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

Болюсное введение Тизабри не допускается.

При отсутствии нарушений, связанных с лечением, например, нейтропении, больных, получавших интерферон бета или глатирамера ацетат, можно непосредственно перевести на натализумаб. При наличии нарушений терапию натализумабом можно начинать только после того, как показатели вернутся в норму.

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 из контролируемых, двойных слепых исследований. Решение о продлении терапии дольше этого срока должно приниматься только после оценки соотношения возможного риска и пользы.

Взрослые

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

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.

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 больным с нарушенной функцией почек и печени без изменения дозы.

Повторное введение

Эффективность и безопасность препарата при повторном введении не определяли.

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 внутреннего 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 % 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 часов после разведения. Если раствор хранился при температуре 2-8°C (не был заморожен!), перед инфузией дайте ему нагреться до комнатной температуры.

7. Разведенный раствор вводится в виде инфузии в течение приблизительно

1 ч со скоростью около 2 мл/мин.

8. После завершения введения препарата промойте систему 0,9 % 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 плацебоконтролируемого исследования на 1617 больных РС, получавших натализумаб в течение 2 лет (плацебо 1135), нежелательные явления, приведшие к досрочному прекращению участия, наблюдались у 5,8% больных, получавших натализумаб (и 4,8% получавших плацебо). За 2 года исследования побочные явления отмечены у 43,5% больных, получавших натализумаб, и у 39,6% (нежелательные явления расцененные как связанные с лечением лечащим врачом), получавших плацебо. 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 ($>1/100$, $<1/10$), редкие ($>1/1000$, $<1/100$).

В каждой группе нежелательные явления разделены по частоте:

Инфекции и инвазии: частые — инфекции мочевыводящих путей, назофарингит.

Нарушения со стороны иммунной системы: частые — крапивница; редкие — гиперчувствительность.

Нарушения со стороны нервной системы: частые — головная боль, головокружение.

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.

Реакции на инфузию: по данным 2-летнего контролируемого клинического исследования на больных РС, явлениями, связанными с инфузией, считали побочные явления, возникающие во время инфузий или в течение 1 часа после ее завершения. Они наблюдались у 23,1% больных РС, 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% больных, получающих Тизабри. Реакции гиперчувствительности обычно возникают во время инфузии или в течение часа после нее.

Иммуногенность: во время двухлетнего контролируемого клинического исследования антитела к натализумабу обнаружались у 10% больных РС. Циркулирующие антитела к натализумабу (двукратный положительный результат) обнаружены примерно у 6% больных. Однократный положительный результат отмечен еще у 4% больных. 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 6-месячной терапии либо в связи со снижением эффективности, либо при возникновении реакции на инфузию, следует сделать еще один анализ через 6 недель после первого положительного результата. Учитывая возможное снижение эффективности или повышение частоты реакций гиперчувствительности у больных 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 том числе смертельные случаи. 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 раннего постмаркетингового наблюдения зарегистрирован один смертельный случай герпесвирусного энцефалита.

Большая часть больных, у которых развились инфекции, не прекратила терапию натализумабом и при соответствующем лечении наступило выздоровление.

Во время клинических исследований зарегистрированы также случаи ПМЛ. Обычно они приводили к серьезной инвалидности или смерти. Во время базовых клинических исследований зарегистрировано два случая, включая один смертельный, у больных РСс сопутствующей инфекцией, получавших лечение интерфероном бета более 2 лет. В другом испытании ПМЛ развилась у пациента с болезнью Крона, длительно лечившегося иммунодепрессантами и страдавшего лимфопенией, этот пациент умер. Развитие ПМЛ отмечалось в постмаркетинговом исследовании у пациентов, получавших Тизабри в виде монотерапии.

Реакции со стороны печени: за период постмаркетингового наблюдения были получены спонтанные сообщения о случаях серьезного поражения печени, повышении активности «печеночных ферментов» и гипербилирубинемии.

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: лечение Тизабри сопровождается 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 в течение 16 недель после последней дозы Тизабри все гематологические показатели возвращались к исходному значению и эти изменения не сопровождались клиническими симптомами.

Противопоказания к применению

- 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 интерферона бета или глатирамера ацетата;
- злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи;
- дети и подростки.

Применение при беременности и кормлении грудью

Данных о введении натализумаба беременным женщинам недостаточно. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Возможный риск для людей неизвестен. Не следует назначать натализумаб во время беременности без крайней необходимости. Если пациентка забеременеет во время приема Тизабри, терапию следует прекратить.

Тизабри выделяется с грудным молоком. Пациентки, получающие Тизабри, должны прекратить кормление грудью.

Применение при нарушениях функции печени

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

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

Применение при нарушениях функции почек

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

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

Применение у детей

Тизабри противопоказан детям и подросткам.

Применение у пожилых пациентов

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

Особые указания

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ и, как результат, привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации.

Риск возникновения ПМЛ увеличивался по мере продолжительности лечения, особенно при лечении препаратом более 2 лет. В настоящее время сведения о пациентах, получающих Тизабри свыше 3 лет, ограничены, поэтому оценить риск возникновения ПМЛ у данной группы пациентов в настоящее время невозможно.

Риск возникновения ПМЛ увеличивается у пациентов, проходивших лечение иммунодепрессантами до применения препарата Тизабри. Этот риск независим от длительности лечения препаратом Тизабри.

В связи с повышением риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. Перед началом работы с препаратом Тизабри, врач должен пройти обучение по программе «Применение препарата Тизабри и наблюдение за пациентами, проходящими лечение».

Через 2 года лечения пациентов следует вновь проинформировать о рисках применения Тизабри, особенно о повышении риска ПМЛ. Также о ранних признаках и симптомах ПМЛ следует информировать как пациентов так и лиц, осуществляющих уход.

Начинать терапию Тизабри следует только при наличии результатов МРТ, проведенной не ранее чем за 3 месяца до момента начала терапии. Данная МРТ является базовой.

Необходимо организовать регулярное наблюдение за пациентом на всем протяжении лечения с целью своевременного обнаружения появления новых неврологических симптомов, характерных для ПМЛ или ухудшения существующих.

При появлении новых неврологических симптомов 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. В последнем и других сомнительных случаях необходима дальнейшая диагностика, включая МРТ (ее результаты нужно сравнить с результатами базовой МРТ до лечения натализумабом), исследование спинно-мозговой жидкости (СМЖ) на наличие ДНК полиомавируса (JC-вирус) и повторное неврологическое обследование. Если ПМЛ не подтверждается, терапию натализумабом можно возобновить.

Лечащему врачу следует быть особенно внимательным к симптомам ПМЛ, которые могут остаться незамеченными самим больным (например,

симптомы когнитивных или психиатрических нарушений). Следует посоветовать пациенту предупредить близких родственников или ухаживающих лиц о том, что он проходит лечение; возможно, они смогут заметить симптомы, оставшиеся незамеченными пациентом.

При развитии ПМЛ необходимо полностью прекратить терапию Тизабри.

У больных с ПМЛ на фоне иммунодепрессии 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 является результатом восстановления иммунитета у пациентов с ПМЛ, который может привести к серьезным неврологическим осложнениям, а также к смертельному исходу.

Следует проводить тщательный мониторинг синдрома ВСВИ, который обычно развивается в течение нескольких дней или недель после плазмафереза у пациентов с ПМЛ, получавших Тизабри, а также соответствующее противовоспалительное лечение во время восстановления от ПМЛ.

Прочие инфекции условно-патогенными микроорганизмами

Описаны и другие инфекции условно-патогенными микроорганизмами при применении Тизабри, в основном при болезни Крона иммунодефицитных состояниях и сопутствующих заболеваниях, однако, такие инфекции могут развиваться и в отсутствие сопутствующих заболеваний. Инфекции условно-патогенными микроорганизмами описаны также у больных РС, получавших монотерапию 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

Врачу следует обсудить преимущества и риски терапии Тизабри с пациентом и предоставить ему специальную карточку, содержащую важную информацию о безопасности. Следует проинструктировать больных, 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 том числе серьезные общие реакции. Эти реакции обычно развиваются во время инфузий или в течение часа после нее. Риск развития гиперчувствительности наибольший в начале инфузий, а также при повторном введении Тизабри после долгого перерыва (три месяца или более), последовавшего за первым кратковременным курсом (одна или две инфузий). Однако, риск развития реакций гиперчувствительности следует учитывать при любой инфузий.

Больные должны оставаться под наблюдением во время инфузий 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.

Сопутствующие или предыдущее лечение иммунодепрессантами

Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с другими иммунодепрессантами или противоопухолевыми препаратами пока

недостаточно установлена. Сопутствующий прием этих препаратов может повысить риск инфекции, в том числе условно-патогенными микроорганизмами, и, следовательно, противопоказан.

У больных, получавших иммунодепрессанты, повышен риск развития ПМЛ. Назначать препарат больным, ранее получавшим иммунодепрессанты следует с осторожностью; необходимо дождаться восстановления функции иммунной системы. Перед назначением Тизабри лечащий врач должен оценить каждый отдельный случай, чтобы выявить возможные признаки иммунодефицита.

По результатам 3 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.

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 6 недель; если результат остается положительным через 6 недель, 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 реакций гиперчувствительности при повторном введении, следует провести исследование на антитела, и, если результат подтверждающего исследования через 6 недель остается положительным, возобновлять терапию не следует.

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 первой дозы. В некоторых случаях реакция возникла снова при

возобновлении терапии Тизабри. У некоторых больных с заболеваниями печени в анамнезе отмечено ухудшение печеночных показателей во время терапии Тизабри. Необходимо тщательно наблюдать за больными, 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 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, одновременное применение таких препаратов, как интерферон бета и глатирамера ацетат, представляет угрозу безопасности пациентов. Данных о безопасности одновременного введения Тизабри и иммунодепрессантов больным РС нет. Применение этих препаратов вскоре после прекращения терапии натализумабом может привести к дополнительному иммунодепрессивному 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.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось. Исходя из механизма действия натализумаба вероятность его влияния на данные способности незначительна.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Лекарственное взаимодействие

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

У пациентов, ранее получавших терапию иммунодепрессантами, повышен риск развития ПМЛ. Назначать препарат больным, 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 результатам 3-ей 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.

Несовместимость

Не следует смешивать Тизабри с другими лекарственными препаратами, за исключением 0,9 % 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.

Условия хранения препарата Тизабри

Хранить концентрат и готовый к применению раствор при температуре 2-8°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности препарата Тизабри

Срок годности: концентрат — 4 года, готовый к применению раствор — 8 часов. Не использовать по истечении срока годности.

Условия реализации

По рецепту.