

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer contient 20 mg de natalizumab.

Après dilution (voir rubrique 6.6), la solution pour perfusion contient environ 2,6 mg par mL de natalizumab.

Le natalizumab est un anticorps anti- α 4-intégrine humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon contient 2,3 mmol (soit 52 mg) de sodium (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution incolore, transparente à légèrement opalescente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tysabri est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, voir rubriques 4.4 et 5.1).

ou

- Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres bénéficiant d'un accès à l'IRM dans un délai approprié.

Les patients traités par ce médicament doivent recevoir une carte patient spéciale et être informés des risques associés à ce médicament (voir également la notice d'information de l'utilisateur). Après 2 ans de traitement, les risques devront être rappelés aux patients, particulièrement le risque accru de

leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.

Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un accès à l'IRM devront être disponibles.

Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs (par exemple, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine), qui peuvent provoquer une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Posologie

Tysabri 300 mg est administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines.

La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois.

Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab à 2 ans sont issues d'études contrôlées menées en double insu. La prolongation du traitement après 2 ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque. Les patients devront être informés des facteurs de risque de LEMP, comme la durée du traitement, l'utilisation d'immunosuppresseurs avant l'administration du médicament et la présence d'anticorps contre le virus John Cunningham (JCV) (voir rubrique 4.4).

Réadministration

L'efficacité d'une réadministration n'a pas été établie (pour la sécurité d'emploi, voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Sujet âgé

Ce médicament n'est pas recommandé chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de l'absence de données dans cette population.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude n'a été effectuée pour examiner les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique. Le mécanisme d'élimination et les résultats des études de pharmacocinétique de populations suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

Ce médicament s'administre par voie intraveineuse

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration (voir rubrique 6.6).

Après dilution (voir rubrique 6.6), la perfusion doit être administrée pendant environ 1 heure. Les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion et ensuite pendant 1 heure après la fin de la perfusion, afin de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité.

Après les 12 premières perfusions intra-veineuses de Tysabri, les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion. Si les patients n'ont pas présenté de réactions à la perfusion, le temps d'observation après l'administration peut être réduit ou supprimé selon l'appréciation clinique.

Les patients ayant interrompu leur traitement pendant 6 mois ou plus devront, lors de la reprise du natalizumab, rester en observation pendant toute la durée de la perfusion, et pendant l'heure suivant la fin de la perfusion, ceci afin de détecter les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité pendant les 12 premières perfusions intraveineuses suivant la reprise du traitement.

Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté en bolus.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs [voir rubriques 4.4 et 4.8]).

Association avec d'autres traitements de fond.

Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

L'utilisation de ce médicament a été associée à un risque accru de LEMP, une infection opportuniste causée par le virus JC qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques du traitement ; les patients devront être surveillés régulièrement tout au long du traitement. Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP. Le virus JC peut également entraîner une neuropathie des cellules granulaires due au virus JC (NCG), qui a été rapportée chez des patients traités par ce médicament. Les symptômes de la NCG due au virus JC sont comparables aux symptômes de la LEMP (c.-à-d. un syndrome cérébelleux).

Les facteurs de risque suivants sont associés à un risque accru de LEMP :

- La présence d'anticorps contre le virus JC.
- La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. Après 2 ans de traitement, tous les patients doivent être informés de nouveau sur le risque de développer une LEMP sous traitement par ce médicament.
- Traitement immunosuppresseur avant traitement par ce médicament.

Les patients ayant des anticorps anti-virus JC présentent un risque accru de survenue de LEMP par rapport aux patients n'ayant pas d'anticorps anti-virus JC. Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire ceux qui ont des anticorps anti-virus JC et qui ont été

traités par ce médicament pendant plus de 2 ans **et** qui ont eu antérieurement un traitement immunosuppresseur) présentent un risque de survenue de LEMP significativement plus élevé.

Chez les patients traités par natalizumab ayant des anticorps anti-virus JC et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, le taux d'anticorps anti-virus JC (index) est associé au niveau de risque de développer une LEMP.

Chez les patients présentant une sérologie JCV positive, l'extension de l'intervalle de dose de Tysabri (intervalle moyen entre les administrations d'environ 6 semaines) semble être associée à un risque plus faible de LEMP comparé au schéma d'administration approuvé. Il est nécessaire de faire preuve de prudence en cas d'extension de l'intervalle de dose car son efficacité n'a pas été démontrée et le rapport bénéfice/risque d'un tel schéma est actuellement inconnu (voir *Administration par voie intraveineuse toutes les 6 semaines* dans la rubrique 5.1). Pour plus d'informations, veuillez vous référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

Chez les patients considérés comme étant à haut risque, ce traitement ne doit être poursuivi que si les bénéfices sont supérieurs aux risques. Pour l'estimation du risque de LEMP dans les différents sous-groupes de patients, veuillez-vous référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

Analyse des anticorps anti-virus JC

L'analyse des anticorps anti-virus JC fournit des informations nécessaires à la stratification du risque du risque du traitement par ce médicament. Il est recommandé de détecter les anticorps anti-virus JC dans le sérum avant d'instaurer le traitement ou chez les patients recevant ce médicament dont le statut des anticorps anti-virus JC est inconnu. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-virus JC peuvent néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse. Il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois chez les patients dont l'analyse des anticorps anti-virus JC était négative. Chez les patients présentant un index faible et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois au-delà de 2 ans de traitement.

Le dosage des anticorps contre le virus JC (par la méthode ELISA) ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic de LEMP. La plasmaphérese/réalisation d'échanges plasmatiques (PLEX) ou l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut affecter significativement l'interprétation du dosage des anticorps anti-virus JC dans le sérum. L'analyse des anticorps contre le virus JC ne doit pas être effectuée dans les deux semaines suivant un échange plasmatique en raison de l'élimination des anticorps du sérum ni dans les six mois suivant l'administration d'IgIV (6 mois = 5 x demi-vie des immunoglobulines).

Pour plus d'informations sur l'analyse des anticorps anti-virus JC, veuillez vous référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

Dépistage à l'IRM de la LEMP

Un examen IRM récent (effectué généralement dans les 3 mois précédents) doit être disponible comme référence avant l'instauration du traitement par ce médicament, et cet examen sera répété au moins une fois par an. Des examens IRM plus fréquents (par ex. tous les 3 ou 6 mois) selon un protocole simplifié en fonction des recommandations locales devront être envisagés pour les patients à haut risque de LEMP. Il s'agit des :

- Patients présentant les 3 facteurs de risque de LEMP (c.-à-d. qui présentent des anticorps anti-virus JC **et** ont été traités par ce médicament pendant plus de 2 ans, **et** ont été traités antérieurement par immunosuppresseurs,

ou

- Patients présentant un index élevé d'anticorps anti-virus JC, ayant été traités par ce médicament pendant plus de 2 ans, et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs.

Les données actuelles suggèrent que le risque de développer une LEMP est faible lorsque l'index est inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients traités par ce médicament depuis plus de 2 ans (Pour plus d'informations, veuillez-vous référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients).

Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance du natalizumab administré en relais d'un traitement de fond ayant un effet immunosuppresseur. On ne sait pas si le risque de LEMP est plus élevé chez les patients passant d'un de ces traitements de fond à ce médicament ; par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment (c'est-à-dire de la même manière que les patients passant d'un médicament immunosuppresseur au natalizumab).

Devant tout patient atteint de SEP traité par Tysabri présentant des symptômes neurologiques et/ou de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM, le diagnostic différentiel de LEMP doit être évoqué. Des cas de LEMP asymptomatique ont été diagnostiqués sur la base de l'IRM et de la présence d'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien.

Pour plus d'informations sur la prise en charge du risque de LEMP chez les patients traités par natalizumab, les médecins doivent se référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

En cas de suspicion de LEMP ou de NCG due au virus JC, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'aura pas été exclu.

Le médecin devra examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et si c'est le cas il devra établir si ces symptômes sont typiques d'une SEP ou évocateurs d'une LEMP ou d'une NCG due au virus JC. En cas de doute, des examens complémentaires, notamment une IRM, de préférence avec produit de contraste (à comparer avec l'IRM de référence réalisée avant traitement) et un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR ainsi que des examens neurologiques répétés devront être envisagés, tels que décrits dans le Guide de prescription pour la prise en charge des patients (voir Conduite éducative). Le traitement ne pourra redémarrer qu'après exclusion du diagnostic de LEMP et/ou de NCG due au virus JC (si nécessaire après avoir réitéré les examens cliniques, d'imagerie et/ou biologiques si un doute clinique subsiste).

Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP ou d'une NCG due au virus JC que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, symptômes cognitifs, psychiatriques ou syndrome cérébelleux). Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.

Des cas de LEMP ont été rapportés après l'arrêt de ce médicament chez des patients ne présentant aucun signe évocateur de LEMP à l'arrêt du traitement. Les patients et les médecins devront continuer à suivre le même protocole de surveillance et être attentifs à l'apparition de nouveaux signes et symptômes évocateurs de LEMP pendant environ 6 mois après l'arrêt de TYSABRI.

En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement par natalizumab devra être arrêté définitivement.

Une amélioration est constatée après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP.

D'après une analyse rétrospective de patients traités par natalizumab depuis son AMM, aucune différence n'a été observée sur la survie à 2 ans après le diagnostic de LEMP entre les patients ayant bénéficié d'une PLEX et ceux n'en ayant jamais bénéficié. Pour davantage d'informations sur la prise en charge de la LEMP, voir le Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

LEMP et IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire)

Chez presque tous les patients traités par ce médicament ayant développé une LEMP, un IRIS a été rapporté à l'arrêt du traitement ou lors de son élimination. L'IRIS serait le résultat de la restauration de la fonction immunitaire chez des patients ayant développé une LEMP et peut conduire à des complications neurologiques graves voire au décès. Une surveillance étroite s'impose pour dépister le développement de l'IRIS. Un traitement approprié de l'inflammation associée à la phase de récupération de la LEMP devra être instauré (pour un complément d'informations, voir le Guide de prescription pour la prise en charge des patients).

Infections y compris autres infections opportunistes

D'autres infections opportunistes ont été décrites sous ce médicament, notamment chez des patients atteints de maladie de Crohn, qui étaient immunodéprimés ou lorsque des comorbidités significatives étaient présentes. Cependant une augmentation du risque d'autres infections opportunistes sous ce médicament chez des patients ne présentant pas ces comorbidités ne peut être exclue. Des infections opportunistes ont également été décrites chez des patients souffrant de SEP et traités par ce médicament en monothérapie (voir rubrique 4.8).

Ce traitement augmente le risque d'encéphalite et de méningite causées par le virus herpès simplex et le virus varicelle-zona. Des cas graves menaçant le pronostic vital et parfois d'évolution fatale ont été rapportés après commercialisation chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant ce traitement (voir rubrique 4.8). En cas de survenue d'encéphalite ou de méningite herpétique, le médicament devra être arrêté et un traitement approprié de l'encéphalite ou de la méningite herpétique devra être administré.

La nécrose rétinienne aiguë (NRA) est une infection virale fulminante rare de la rétine provoquée par les virus du groupe Herpes (par exemple, le virus varicelle-zona). Une NRA a été observée chez des patients recevant ce médicament, pouvant entraîner une cécité. Les patients présentant des symptômes oculaires tels qu'une baisse de l'acuité visuelle, une rougeur et une douleur oculaires doivent faire l'objet d'examen de la rétine pour rechercher une NRA. En cas de diagnostic clinique de NRA, l'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Les prescripteurs doivent donc être avertis que d'autres infections opportunistes peuvent se produire pendant le traitement et ils devront donc en tenir compte dans le diagnostic différentiel des éventuelles infections survenant sous natalizumab. En cas de suspicion d'infection opportuniste, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la présence d'une telle infection soit exclue à la suite d'examen complémentaires.

La survenue d'une infection opportuniste sous ce médicament doit conduire à l'arrêt définitif du traitement.

Conduite éducative

Tous les médecins ayant l'intention de prescrire ce médicament doivent avoir pris connaissance du Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par natalizumab et leur remettre une carte patient. Les patients devront être informés qu'en cas d'apparition d'une quelconque infection, ils devront prévenir leur médecin qu'ils sont traités par ce médicament.

Les médecins doivent informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement, particulièrement lors des premiers mois de traitement (voir rubrique Hypersensibilité).

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées à l'utilisation de ce médicament, y compris des réactions systémiques graves (voir rubrique 4.8). Ces réactions surviennent généralement pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la fin de la perfusion. Le risque de réactions d'hypersensibilité a été plus important au cours des premières perfusions ainsi que chez les patients recevant de nouveau le traitement après une exposition initiale courte (une ou deux perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (trois mois ou plus). Néanmoins ce risque de réactions d'hypersensibilité doit être envisagé à chaque perfusion.

Les patients devront être surveillés pendant la perfusion et pendant 1 heure après la fin de celle-ci (voir rubrique 4.8). Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité devra être disponible.

Ce médicament devra être interrompu et un traitement approprié devra être instauré dès les premiers signes ou symptômes d'hypersensibilité.

Les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter définitivement le traitement par natalizumab.

Traitement associé par immunosuppresseurs

L'efficacité et la tolérance de ce médicament en association à d'autres traitements immunosuppresseurs ou anticancéreux n'ont pas été totalement établies. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec ce médicament est susceptible de majorer le risque d'infections, y compris les infections opportunistes, et est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Au cours des études cliniques de phase III réalisées dans la SEP avec le natalizumab en perfusion intraveineuse, le traitement concomitant des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux d'infections. Des cures courtes de corticoïdes peuvent être administrées en association avec ce médicament.

Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

Le risque de LEMP est plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur. Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de ce médicament administré en relais d'un traitement de fond ayant un effet immunosuppresseur. On ne sait pas si le risque de LEMP est plus élevé chez les patients passant d'un de ces traitements à ce médicament ; par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment (c'est-à-dire de la même manière que les patients passant d'un médicament immunosuppresseur à ce médicament), voir Dépistage à l'IRM de la LEMP.

Chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur, il faudra veiller à laisser un délai suffisant pour permettre la reconstitution du système immunitaire. Avant de débiter le traitement, les médecins devront évaluer chaque cas individuellement pour mettre en évidence une éventuelle immunosuppression (voir rubrique 4.3).

En cas de relais par ce médicament d'un autre traitement de fond, la demi-vie et le mode d'action de l'autre traitement doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et de minimiser le risque de réactivation de la maladie. Il est recommandé de réaliser une numération-formule sanguine (NFS, incluant les lymphocytes) avant l'instauration du traitement pour s'assurer de la résolution des effets immunitaires du traitement antérieur (cytopénie).

Le natalizumab peut être initié immédiatement après l'arrêt de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie et une lymphopénie.

En relais du diméthyl fumarate, la fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement.

Après l'arrêt du fingolimod, le taux de lymphocytes revient progressivement dans les valeurs normales en un à deux mois après l'arrêt du traitement. La fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement.

Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance plasmatique du tériflunomide peut durer de quelques mois à deux ans. Il est recommandé soit de procéder à une élimination accélérée du tériflunomide, conformément à ce qui est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit, soit de respecter une fenêtre thérapeutique d'au moins 3,5 mois. Il convient d'être prudent lors du passage d'un traitement par tériflunomide à ce médicament, compte-tenu des effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire.

L'alemtuzumab possède des effets immunosuppresseurs importants et prolongés. Compte-tenu du fait que la durée réelle de ces effets est inconnue, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par ce médicament après administration d'alemtuzumab, sauf si les bénéfices escomptés sont nettement supérieurs aux risques encourus par le patient.

Immunogénicité

Une aggravation de la maladie ou la survenue d'évènements liés à la perfusion peuvent faire suspecter le développement d'anticorps anti-natalizumab. Dans l'une ou l'autre de ces éventualités, il faudra déterminer la présence éventuelle d'anticorps et, en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le traitement devra être arrêté. En effet, la présence d'anticorps persistants est associée à une diminution marquée de l'efficacité de ce médicament et à une incidence accrue de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant reçu ce médicament pendant une période initiale courte suivie d'une période prolongée sans traitement présentent un risque plus élevé de développer des anticorps anti-natalizumab et/ou de présenter des réactions d'hypersensibilité en cas de réadministration du médicament. Il conviendra chez ces patients de détecter la présence d'anticorps avant la reprise du traitement ; en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le patient ne devra plus recevoir d'autres perfusions de natalizumab (voir rubrique 5.1).

Troubles hépatiques

Des troubles hépatiques graves ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.8). Ces troubles hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, même après la première perfusion. Dans certains cas, les troubles hépatiques sont réapparus à la reprise du traitement. Certains patients ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques ont présenté une aggravation de ces anomalies sous traitement. La fonction biologique hépatique des patients traités doit être surveillée de façon appropriée ; les patients doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs de troubles hépatiques tels qu'une jaunisse ou des vomissements. En cas de troubles hépatiques significatifs, le traitement par ce médicament devra être arrêté.

Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie, notamment de purpura thrombopénique immunologique (PTI), ont été rapportés lors de l'utilisation du natalizumab. Tout retard de diagnostic et de traitement d'une thrombocytopénie peut entraîner des séquelles graves et pouvant menacer le pronostic vital. Il doit être indiqué aux patients de contacter immédiatement leur médecin en présence de tout signe de saignements inhabituels ou prolongés, de pétéchies ou d'ecchymoses spontanées. L'arrêt de la prise de natalizumab doit être envisagé en cas de thrombocytopénie identifiée.

Arrêt du traitement

En cas de décision d'arrêt du traitement, le médecin doit être averti que le natalizumab reste présent dans le sang et a des effets pharmacodynamiques (par exemple, augmentation des lymphocytes) pendant environ 12 semaines après la dernière administration. L'instauration d'autres traitements au cours de cette période conduira donc à une exposition concomitante au natalizumab. Au cours des essais cliniques, une exposition concomitante de cette durée à l'interféron ou à l'acétate de glatiramère n'a pas été associée à des problèmes de sécurité. Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'exposition concomitante aux immunosuppresseurs chez les patients souffrant de SEP. L'utilisation de ces médicaments peu après l'arrêt du natalizumab peut conduire à un effet immunosuppresseur additif. Ceci devra être considéré avec attention, au cas par cas et l'instauration d'une fenêtre thérapeutique pourrait être appropriée. Au cours des essais cliniques, le traitement des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux des infections.

Teneur en sodium

Avant dilution, ce médicament contient 52 mg de sodium par flacon de médicament, ce qui équivaut à 2,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le natalizumab est contre-indiqué en association avec d'autres traitements de fond de la SEP (voir rubrique 4.3).

Immunisations

Dans une étude ouverte randomisée incluant 60 patients atteints de sclérose en plaques rémittente, une réponse immunitaire humorale à un antigène mémoire (anatoxine tétanique) non significativement différente et une réponse immunitaire humorale au néoantigène (hémocyanine de patelle) légèrement diminuée et plus lente ont été observées chez les patients traités par ce médicament pendant 6 mois, en comparaison à un groupe témoin non traité. Les vaccins vivants n'ont pas été étudiés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

En cas de grossesse débutant sous ce médicament, l'arrêt du médicament devra être envisagé. L'évaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament au cours de la grossesse devra prendre en considération l'état clinique de la patiente et le risque de reprise de l'activité de la maladie à l'arrêt du médicament.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données issues des essais cliniques, d'un registre de suivi prospectif des grossesses, ainsi que les données post commercialisation et les publications disponibles ne suggèrent aucun effet de l'exposition au natalizumab sur l'évolution des grossesses exposées.

Le registre prospectif des grossesses sous Tysabri comprend 355 cas de grossesses d'évolution connue. Sont nés 316 enfants, 29 d'entre eux présentaient des anomalies à la naissance. Pour 16 de ces 29 cas, ces anomalies ont été classées en type majeur. Le taux d'anomalies observé est comparable aux taux d'anomalie rapportés dans d'autres registres de grossesses de patientes atteintes de sclérose en plaques. Il n'y a pas d'élément en faveur de l'existence d'un profil spécifique d'anomalie à la naissance avec ce médicament.

Aucune étude adéquate et bien conduite n'a été menée avec le natalizumab chez la femme enceinte.

Des cas de thrombocytopénie et d'anémie ont été observés après commercialisation chez des nourrissons nés de femmes exposées au natalizumab pendant leur grossesse. La surveillance de la numération plaquettaire et du taux d'hémoglobine est recommandée chez les nouveau-nés de femmes exposées au natalizumab pendant la grossesse.

Ce médicament ne devrait être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. En cas de grossesse débutant sous natalizumab, l'arrêt du natalizumab devrait être envisagé.

Allaitement

Le natalizumab passe dans le lait maternel. L'effet du natalizumab chez le nouveau-né/nourrisson n'est pas connu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par le natalizumab.

Fertilité

Des diminutions de la fertilité chez des cobayes femelles ont été observées dans une étude à des doses supérieures à la dose utilisée chez l'homme ; le natalizumab n'a pas modifié la fertilité chez le mâle. Il est peu probable que le natalizumab modifie la fertilité dans l'espèce humaine à la dose maximale recommandée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tysabri a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir suite à l'administration de ce médicament (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études contrôlées contre placebo réalisées chez 1 617 patients souffrant de SEP et traités par natalizumab pendant un maximum de 2 ans (placebo : 1 135), des événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement se sont produits chez 5,8 % des patients sous natalizumab (placebo : 4,8 %). Pendant les deux années de ces études, 43,5 % des patients traités par le natalizumab ont présenté des effets indésirables liés au médicament (placebo : 39,6 %).

Au cours des essais cliniques menés sur 6 786 patients traités par natalizumab (perfusion intraveineuse et injection sous-cutanée), les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (32 %), la rhinopharyngite (27 %), la fatigue (23 %), l'infection des voies urinaires (16 %), les nausées (15 %), l'arthralgie (14 %) et les sensations vertigineuses (11 %) associés à l'administration du natalizumab.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables découlant des études cliniques, des études de sécurité post-autorisation et des rapports spontanés sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Au sein des classes de systèmes d'organes, ils sont énumérés sous les rubriques suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence des effets indésirables				
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
<i>Infections et infestations</i>	Rhinopharyngite Infection des voies urinaires	Infection à virus Herpès	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Herpès ophtalmique	Méningo-encéphalite herpétique Neuropathie des cellules granulaires due au virus JC Rétinopathie herpétique nécrisante
<i>Affections du système immunitaire</i>		Hypersensibilité	Réaction anaphylactique Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire		
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		Anémie	Thrombocytopénie, Purpura thrombopénique immunologique (PTI), Éosinophilie	Anémie hémolytique Globules rouges nucléés	
<i>Affections hépatobiliaires</i>				Hyperbilirubinémie	Lésion hépatique
<i>Investigations</i>		Augmentation des enzymes hépatiques Présence d'anticorps spécifiques au médicament			
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	Réaction liée à la perfusion				
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées	Vomissements			
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue	Fièvre Frissons Réaction au site de perfusion Réaction au site d'injection	Œdème du visage		

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence des effets indésirables				
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Prurit Éruption cutanée Urticaire		Angio-œdème	
<i>Affections vasculaires</i>		Bouffées vasomotrices			
<i>Affections du système nerveux</i>	Sensations vertigineuses Céphalées				
<i>Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</i>	Arthralgie				

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion (RLP)

Dans les études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP, un événement lié à la perfusion a été défini comme un événement indésirable survenant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci. Ce type d'événement s'est produit chez 23,1 % des patients souffrant de SEP traités par natalizumab (placebo : 18,7 %). Les événements qui ont été rapportés plus souvent sous natalizumab que sous placebo comportaient : sensations vertigineuses, nausées, urticaire et frissons.

Réactions d'hypersensibilité

Au cours des études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 4 % des patients. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sont apparues chez moins de 1 % des patients sous ce médicament. Les réactions d'hypersensibilité sont survenues généralement pendant la perfusion ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion (voir rubrique 4.4). Après commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec un ou plusieurs des symptômes suivants : hypotension, hypertension, douleur thoracique, gêne thoracique, dyspnée, angioœdème, en plus de symptômes plus fréquents tels qu'une éruption cutanée ou une urticaire.

Immunogénicité

Des anticorps anti-natalizumab ont été décelés chez 10 % des patients au cours des études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP. Des anticorps anti-natalizumab persistants (un test positif, et un second test positif au moins 6 semaines après) sont apparus chez environ 6 % des patients. Des anticorps ont été détectés à une seule reprise chez 4 % des patients. La présence des anticorps persistants a été associée à une diminution importante de l'efficacité du natalizumab et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. Les autres réactions liées à la perfusion et associées à la présence d'anticorps persistants ont comporté : frissons, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices (voir rubrique 4.4).

Si, après environ 6 mois de traitement, la présence d'anticorps persistants est suspectée, du fait d'une diminution de l'efficacité, ou de la survenue d'événements liés à la perfusion, une recherche des anticorps sera effectuée et le résultat positif devra être confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard. Étant donné que la présence de ces anticorps peut être associée à une diminution de l'efficacité du traitement et à une augmentation des réactions d'hypersensibilité ou des réactions liées

à la perfusion, il conviendra d'interrompre le traitement chez les patients porteurs d'anticorps persistants.

Infections, y compris LEMP et infections opportunistes

Dans les études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients souffrant de SEP, le taux d'infections a été d'environ 1,5 par patient-année sous natalizumab et sous placebo ; la nature des infections a été généralement comparable dans les deux groupes. Un cas de diarrhée à *Cryptosporidium* a été rapporté dans les études cliniques sur la SEP. Dans d'autres études cliniques, d'autres cas d'infections opportunistes ont été rapportés, certains ont été fatals. La majorité des patients n'ont pas arrêté le traitement par natalizumab au cours des infections et leur guérison a été obtenue par un traitement approprié.

Dans les études cliniques, la survenue d'infections herpétiques (virus varicelle-zona, virus Herpès simplex) a été un peu plus fréquente chez les patients traités par natalizumab que chez les patients sous placebo. Après commercialisation, des cas graves menaçant le pronostic vital et parfois d'évolution fatale d'encéphalite et de méningite à virus herpès simplex ou à virus varicelle-zona ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant le natalizumab. La durée du traitement par natalizumab avant la survenue de l'infection était de quelques mois à plusieurs années (voir rubrique 4.4).

Depuis la commercialisation du médicament, de rares cas de nécrose rétinienne aiguë (NRA) ont été observés chez des patients recevant ce médicament. Certains cas sont survenus chez des patients présentant des infections à virus Herpès du système nerveux central (par exemple, méningite ou encéphalite herpétique). Des cas graves de NRA, touchant un œil ou les deux yeux, ont entraîné une cécité chez certains patients. Les traitements rapportés dans ces cas comportaient un traitement antiviral et, dans certains cas, une intervention chirurgicale (voir rubrique 4.4).

Des cas de LEMP ont été rapportés au cours d'études cliniques, d'études d'observation post-commercialisation et depuis la mise sur le marché. La LEMP entraîne généralement un handicap sévère ou le décès (voir rubrique 4.4). Des cas de neuronopathie à cellules granulaires (NCG) due au virus JC ont également été signalés depuis la mise sur le marché de Tysabri. Les symptômes de la NCG due au virus JC sont comparables à ceux de la LEMP.

Troubles hépatiques

Des cas de troubles hépatiques graves, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques, et d'hyperbilirubinémie, ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Anémie et anémie hémolytique

De rares cas graves d'anémie et d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients traités par ce médicament, au cours d'études observationnelles après commercialisation.

Cancers

Les taux et la nature des cancers apparus au cours des 2 ans de traitement ont été comparables sous natalizumab et sous placebo. Cependant, une observation sur des périodes de traitement plus longues est indispensable avant d'exclure tout effet du natalizumab sur l'apparition de cancers (voir rubrique 4.3).

Effets sur les paramètres biologiques

Dans des essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 ans chez des patients ayant une SEP, le traitement par natalizumab a été associé à une augmentation des taux circulants de lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles et érythroblastes, mais pas à une augmentation des neutrophiles. Ces augmentations étaient comprises entre 35 % et 140 % pour les types cellulaires individuels

(lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles), mais les numérations moyennes sont restées comprises dans les limites de la normale avec l'administration IV. Le traitement avec la forme IV de ce médicament a également été associé à de faibles diminutions de l'hémoglobine (diminution moyenne de 0,6 g/dL), de l'hématocrite (diminution moyenne de 2 %) et des érythrocytes (diminution moyenne de $0,1 \times 10^6/L$). Ces anomalies n'ont pas été associées à des symptômes cliniques et les paramètres hématologiques se sont normalisés généralement dans les 16 semaines après la dernière administration du médicament. Depuis la commercialisation, des cas d'éosinophilie (taux d'éosinophiles $> 1\,500/mm^3$) sans symptômes cliniques ont également été rapportés. Dans les cas où le traitement a été interrompu, les taux élevés d'éosinophiles sont revenus à la normale.

Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie et de purpura thrombopénique immunologique (PTI) ont été rapportés avec une incidence peu fréquente après commercialisation.

Population pédiatrique

Les événements indésirables graves ont été évalués chez 621 enfants et adolescents atteints de SEP inclus dans une méta-analyse (voir également rubrique 5.1). Dans les limites de ces données, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans cette population de patients. Un cas de méningite herpétique a été rapporté dans la méta-analyse. Il n'a pas été identifié de cas de LEMP dans la méta-analyse ; cependant, un cas de LEMP a été rapporté dans la population d'enfants et adolescents traités par natalizumab depuis sa commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La sécurité des doses supérieures à 300 mg n'a pas été évaluée de façon adéquate. La quantité maximale de natalizumab pouvant être administrée sans danger n'a pas été déterminée.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le surdosage de natalizumab. Le traitement consiste en l'arrêt du médicament et en un traitement symptomatique si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, Code ATC : L04AG03.

Effets pharmacodynamiques

Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il se fixe sur la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines humaines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles. Plus spécifiquement, le natalizumab se lie à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ en bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) et les ligands ostéopontine, ainsi qu'un variant d'épissage de la fibronectine, le CS-1 (connecting segment-1). Le natalizumab bloque l'interaction de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ avec la molécule MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes mononucléés à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires. Un autre mécanisme d'action du natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes

exprimant la sous-unité $\alpha 4$ avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses. Par conséquent, le natalizumab pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.

Il semble que, dans la SEP, les lésions apparaissent lorsque les lymphocytes T activés traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette migration leucocytaire implique l'interaction entre les molécules d'adhésion présentes sur les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales de la paroi vasculaire. L'interaction entre l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ et ses cibles est une composante importante de l'inflammation pathologique cérébrale, qui diminue avec l'inhibition de ces interactions. Dans les conditions normales, la VCAM-1 n'est pas exprimée dans le parenchyme cérébral mais, en présence de cytokines pro-inflammatoires, cette expression est stimulée sur les cellules endothéliales et probablement les cellules gliales proches des sites inflammatoires. Dans le contexte de l'inflammation du système nerveux central (SNC) associée à la SEP, c'est l'interaction de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ avec les VCAM-1, CS-1 et ostéopontine qui sert de médiateur à l'adhésion ferme et la transmigration des leucocytes dans le parenchyme cérébral, pouvant perpétuer la cascade inflammatoire dans le tissu du SNC. Le blocage des interactions moléculaires entre l' $\alpha 4\beta 1$ et ses cibles diminue l'activité inflammatoire cérébrale chez le sujet atteint de SEP et inhibe le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires, diminuant la formation ou l'extension des lésions de SEP.

Efficacité clinique

Étude clinique AFFIRM

L'efficacité en monothérapie a été évaluée au cours d'une étude de 2 ans (étude AFFIRM) randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, réalisée chez des patients atteints de SEP-RR ayant présenté au moins 1 poussée clinique au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude, et dont le score EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, échelle d'évaluation du handicap) était compris entre 0 et 5. L'âge médian était de 37 ans et la durée médiane de la maladie de 5 ans. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir jusqu'à 30 perfusions de Tysabri 300 mg (n = 627) ou de placebo (n = 315) toutes les 4 semaines. Des examens neurologiques ont été effectués toutes les 12 semaines et en cas de suspicion de poussées. Les examens IRM (recherche de lésions rehaussées par gadolinium avec pondération en T1 et recherche de lésions hyperintenses en T2) ont été effectués tous les ans.

Les caractéristiques et les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Étude AFFIRM : principales caractéristiques et principaux résultats		
Type d'étude	Essai en monothérapie, randomisé, contrôlé versus placebo, en groupes parallèles d'une durée de 120 semaines.	
Patients	SEP-RR (critères de McDonald)	
Traitement	Placebo / Natalizumab 300 mg IV toutes les 4 semaines	
Critère d'évaluation principal à un an	Taux de poussées	
Critère d'évaluation principal à deux ans	Aggravation du score EDSS	
Critères d'évaluation secondaires	Variables dérivées du taux de poussée / variables dérivées de l'IRM	
Patients	Placebo	Natalizumab
Randomisés	315	627
Ayant terminé la 1 ^{re} année	296	609
Ayant terminé les 2 années	285	589
Âge en années, médiane (intervalle)	37 (19-50)	36 (18-50)
Nombre d'années de SEP, médiane (intervalle)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Nombre d'années depuis le diagnostic, médiane (intervalle)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)

Tableau 2. Étude AFFIRM : principales caractéristiques et principaux résultats		
Nombre de poussées au cours des 12 derniers mois, médiane (intervalle)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Score EDSS initial, médiane (intervalle)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RÉSULTATS		
Taux annualisé de poussées		
À un an (critère principal d'évaluation)	0,805	0,261
À deux ans	0,733	0,235
Un an	Rapport de taux : 0,33 IC _{95 %} 0,26 ; 0,41	
Deux ans	Rapport de taux : 0,32 IC _{95 %} 0,26 ; 0,40	
Patients sans poussée		
À un an	53 %	76 %
À deux ans	41 %	67 %
Handicap		
Pourcentage de patients avec progression ¹ (confirmation à 12 semaines, critère d'évaluation principal)	29 %	17 %
	Rapport de risque : 0,58, IC _{95 %} 0,43 ; 0,73, p < 0,001	
Pourcentage de patients avec progression ¹ (confirmation à 24 semaines)	23 %	11 %
	Rapport de risque : 0,46, IC _{95 %} 0,33 ; 0,64, p < 0,001	
IRM (0-2 ans)		
Variation médiane du volume des lésions hyperintenses en T2 (en %)	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou en extension	11,0	1,9 (p < 0,001)
Nombre moyen de lésions hypo-intenses en T1	4,6	1,1 (p < 0,001)
Nombre moyen de lésions rehaussées par le Gd	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ La progression du handicap a été définie par une augmentation maintenue 12 ou 24 semaines de 1 point ou plus de l'EDSS pour les patients ayant à l'inclusion un EDSS d'au moins 1 ou une augmentation pendant 12 ou 24 semaines de 1,5 point ou plus de l'EDSS pour les patients ayant un EDSS initial de 0.		

Dans le sous-groupe des patients présentant une SEP-RR d'évolution rapide (patients avec au moins 2 poussées et 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium, le taux annualisé des poussées a été de 0,282 dans le groupe traité par natalizumab (n = 148) et de 1,455 dans le groupe placebo (n = 61) (p < 0,001). Le risque relatif de progression du handicap était de 0,36 (IC à 95 % : 0,17 ; 0,76) p = 0,008. Ces résultats ont été obtenus à partir d'une analyse post-hoc et doivent donc être interprétés avec précaution. Il n'y a pas de données disponibles sur la sévérité des poussées avant l'inclusion des patients dans l'étude.

TYSABRI Observational Program (TOP)

Une analyse intermédiaire des résultats (à la date de mai 2015) de l'étude *Tysabri Observational Program (TOP)* en cours, une étude de phase IV multicentrique à un seul bras (n = 5 770), a montré une diminution significative (p < 0,0001) maintenue du taux annualisé de poussées chez les patients étant passés de l'interféron bêta (n = 3 255) ou de l'acétate de glatiramère (n = 1 384) à Tysabri. Les scores EDSS moyens sont restés stables pendant 5 ans. De façon concordante avec les résultats d'efficacité observés après le relais par Tysabri de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, il a été observé chez les patients étant passés du fingolimod à ce médicament (n = 147) une diminution

significative du taux annualisé de poussées (TAP), qui est resté stable pendant deux ans, et les scores EDSS moyens sont restés comparables aux scores initiaux jusqu'à l'année 2. La taille limitée de l'effectif et la durée plus courte de traitement par natalizumab dans ce sous-groupe de patients doivent être prises en compte pour interpréter ces données.

Population pédiatrique

Une méta-analyse post-commercialisation a inclus les données de 621 enfants et adolescents atteints de SEP traités par natalizumab (âge médian 17 ans, âge : 7 à 18 ans, 91 % des patients âgés de 14 ans et plus). Cette méta-analyse a montré chez un sous-groupe limité de patients pour lesquels des données étaient disponibles avant traitement (158 sur les 621 patients) une réduction du TAP de 1,466 avant traitement (IC à 95 % : 1,337 ; 1,604) à 0,110 (IC à 95 % : 0,094 ; 0,128).

Extension de l'intervalle de dose

Dans une analyse rétrospective, préspecifiée, chez des patients américains présentant une sérologie JCV positive traités par Tysabri par voie intraveineuse (registre TOUCH), le risque de LEMP a été comparé entre les patients traités selon le schéma d'administration approuvé et les patients traités selon un schéma d'extension de l'intervalle de dose déterminé au cours des 18 derniers mois d'exposition (intervalle moyen entre les administrations d'environ 6 semaines). La majorité (85 %) des patients traités selon ce schéma d'extension de l'intervalle entre 2 doses avaient reçu la posologie approuvée pendant au moins un an avant le changement. L'analyse a mis en évidence une réduction du risque de LEMP chez les patients traités selon un schéma d'extension de l'intervalle de dose (rapport de risque = 0,06 ; IC à 95 % du rapport de risque = 0,01 à 0,22).

L'efficacité de l'extension de l'intervalle de dose a été étudiée par modélisation chez des patients traités depuis 1 an ou plus avec le schéma d'administration approuvé de ce médicament par voie intraveineuse et n'ayant pas présenté de poussées au cours de l'année précédant le changement. Les modèles statistiques pharmacocinétiques/pharmacodynamiques actuels et les simulations indiquent que le risque d'activité de la SEP chez les patients passant à des intervalles plus longs entre les administrations pourrait être plus élevé chez ceux dont l'intervalle entre les administrations est ≥ 7 semaines. Aucun résultat d'étude clinique prospective visant à valider ces résultats n'est disponible actuellement.

L'efficacité du natalizumab administré selon le schéma d'extension de l'intervalle de dose n'a pas été établie ; par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'extension de l'intervalle de dose n'est pas connu (voir « Administration par voie intraveineuse toutes les 6 semaines »).

Administration par voie intraveineuse toutes les 6 semaines

L'efficacité et la sécurité ont été évaluées dans une étude de phase III internationale interventionnelle prospective, randomisée, contrôlée, en ouvert, avec évaluation en aveugle (NOVA, 101MS329), menée chez des patients atteints de SEP rémittente-récurrente selon les critères de McDonald 2017 recevant le natalizumab par voie intraveineuse toutes les 6 semaines. L'étude était conçue pour estimer une différence d'efficacité entre les schémas d'administration toutes les 6 semaines (Q6S) et toutes les 4 semaines (Q4S).

Dans cette étude ont été randomisés 499 patients âgés de 18 à 60 ans, ayant un score EDSS $\leq 5,5$ à l'inclusion, qui avaient été traités par le natalizumab administré par voie IV Q4S pendant au moins un an et qui étaient cliniquement stables (pas de poussée au cours des 12 mois précédents, pas de lésions T1 rehaussées par le gadolinium (Gd) à l'inclusion). Dans l'étude, les patients qui étaient passés au schéma d'administration Q6S après au moins un an de traitement par le natalizumab administré par voie IV Q4S ont été comparés aux patients qui poursuivaient le traitement par voie IV Q4S.

Les caractéristiques initiales selon l'âge, le sexe, la durée d'exposition au natalizumab, le pays, le poids, le statut des anticorps contre le virus JC et le nombre de poussées au cours de l'année précédant

la première dose, le nombre de poussées sous traitement par le natalizumab, le nombre de traitements de fond antérieurs et le type de traitement de fond antérieur étaient comparables entre les groupes de traitement Q6S et Q4S.

Tableau 3. Étude NOVA : principales caractéristiques et principaux résultats		
Type d'étude	Étude en monothérapie ; étude de phase IIIb internationale, interventionnelle prospective, randomisée, contrôlée, en ouvert, avec évaluation en aveugle	
Patients	SEP-RR (critères de McDonald)	
Administration du traitement (partie 1)	Natalizumab Q4S 300 mg par voie IV	Natalizumab Q6S 300 mg par voie IV
Randomisés	248	251
RÉSULTATS		
Population ITT ^m pour la partie 1 à la semaine 72	242	247
Nombre de lésions en T2 nouvelles ou en extension de l'inclusion à la semaine 72		202
Patients avec nombre de lésions = 0	189 (78,1 %)	(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 %)
données manquantes	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Nombre moyen ajusté de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou en extension (critère d'évaluation principal)*	0,05 (0,01 ; 0,22)	0,20 (0,07 ; 0,63)
IC à 95 % ^{b,c}	p = 0,0755	
Pourcentage de patients ayant développé des lésions en T2 nouvelles ou en extension	4,1 %	4,3 %
Pourcentage de patients ayant développé des lésions hypointenses en T1	0,8 %	1,2 %
Pourcentage de patients ayant développé des lésions rehaussées par le Gd	0,4 %	0,4 %
Taux annualisé de poussées ajusté	0,00010	0,00013
Pourcentage de patients sans poussée**	97,6 %	96,9 %
Pourcentage de patients sans aggravation confirmée du score EDSS à la semaine 24	92 %	90 %

^a Population ITTm, composée de tous les patients randomisés qui avaient reçu au moins une dose du traitement (natalizumab selon le schéma d'administration standard ou natalizumab selon le schéma d'extension de l'intervalle de dose) et pour lesquels au moins un résultat des évaluations de l'efficacité clinique suivantes réalisées après l'inclusion était disponible : évaluations de l'efficacité par IRM, poussées, EDSS, tests 9-HPT (*Nine Hole Peg Test*), T25FW (*Timed 25 foot walk*), SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*), TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*), échelle CGI (*Clinical global impressions*).

^b Estimé à l'aide d'une régression binomiale négative avec le traitement comme classification et le poids initial (≤ 80 versus > 80 kg, la durée d'exposition au natalizumab lors de l'inclusion (≤ 3 versus > 3 ans) et la région (Amérique du Nord, Royaume-Uni, Europe/Israël et Australie) comme covariables.

^c Les lésions observées sont prises en compte pour l'analyse de l'efficacité ou de la sécurité quels que soient les événements intercurrents, et les données manquantes sont imputées selon la méthode du *worst case* (pire cas) des patients du même groupe de traitement sous traitement lors de la même visite ou sinon par imputation multiple (6 patients passés au schéma d'administration Q4S et 1 patient chacun sous schéma d'administration Q6S et Q4S ayant arrêté le traitement).

* La différence numérique observée entre les deux groupes de traitement en termes de lésions nouvelles ou en extension était due au nombre élevé de lésions apparues chez deux patients du groupe Q6S – un patient qui avait développé des lésions trois mois après l'arrêt du traitement et un second patient chez lequel une LEMP asymptomatique avait été diagnostiquée à la semaine 72.

** Poussées – les poussées cliniques évaluées étaient définies comme des symptômes neurologiques nouveaux ou récurrents non accompagnés de fièvre ou d'infection, d'une durée minimale de 24 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse répétée d'une dose de 300 mg de natalizumab chez des patients atteints de SEP, les concentrations sériques maximales moyennes ont été de 110 ± 52 µg/mL. Les concentrations minimales moyennes à l'équilibre au cours de la période de traitement étaient comprises entre 23 µg/mL et 29 µg/mL avec le schéma d'administration Q4S. À tout moment, les concentrations minimales moyennes avec le schéma d'administration Q6S étaient inférieures d'environ 60 à 70 % à celles observées avec le schéma Q4S. Le délai prévu pour atteindre l'équilibre était d'environ 24 semaines. L'analyse de pharmacocinétique de population comprend 12 études et porte sur 1 781 sujets recevant des doses allant de 1 à 6 mg/kg et des doses fixes de 150/300 mg.

Distribution

Le volume de distribution médian à l'état d'équilibre était de 5,96 L (intervalle de confiance à 95 % : 4,59 à 6,38 L).

Élimination

Dans cette population, l'estimation de la médiane de la clairance linéaire était de 6,1 mL/h (intervalle de confiance à 95 % : 5,75 ; 6,33 mL/h) et celle de la médiane de la demi-vie était de 28,2 jours. Le 95^e percentile de la demi-vie terminale est compris entre 11,6 et 46,2 jours.

L'analyse des 1 781 patients a permis d'étudier les effets de covariables sélectionnées, notamment le poids, l'âge, le sexe, la présence d'anticorps anti-natalizumab et la formulation, sur les paramètres pharmacocinétiques. Seuls le poids, la présence d'anticorps anti-natalizumab et la formulation utilisée dans les études de phase II ont modifié l'élimination du natalizumab. La clairance du natalizumab n'a pas augmenté de manière totalement proportionnelle au poids, puisqu'une variation de +/-43 % du poids n'a conduit qu'à une variation de -33 % à +30 % de la clairance. La présence d'anticorps anti-natalizumab persistants a augmenté la clairance du natalizumab d'un facteur d'environ 2,45 ce qui est cohérent avec la diminution des concentrations sériques de natalizumab observée chez les patients porteurs de ce type d'anticorps.

Populations particulières

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques du natalizumab chez les enfants et adolescents atteints de SEP n'ont pas été établis.

Insuffisant rénal

La pharmacocinétique du natalizumab chez l'insuffisant rénal n'a pas été étudiée.

Insuffisant hépatique

La pharmacocinétique du natalizumab chez l'insuffisant hépatique n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Du fait de l'activité pharmacologique du natalizumab, une modification de la circulation des lymphocytes, une augmentation des globules blancs ainsi qu'une hypersplénie ont été observées dans la plupart des études *in vivo*. Ces modifications ont été réversibles et n'ont pas semblé provoquer d'effets toxiques.

Dans les études réalisées chez la souris, l'administration de natalizumab n'a pas provoqué de croissance ni d'apparition de métastases de tumeurs de type mélanome ou leucémie lymphoblastique.

Le natalizumab n'a exercé aucun effet clastogène ou mutagène dans les tests d'Ames ou dans les tests d'aberrations chromosomiques de cellules humaines. Il n'a, par ailleurs, présenté aucun effet dans les essais *in vitro* de prolifération de lignées tumorales intégrine $\alpha 4$ -positives et aucune cytotoxicité.

Dans une étude réalisée chez le cobaye femelle à des doses supérieures aux doses administrées en clinique, une diminution de la fertilité a été observée. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité masculine.

L'effet du natalizumab sur la reproduction a été évalué dans 5 études : 3 chez le cobaye et 2 chez le singe *cynomolgus*. Ces études n'ont montré aucun signe de tératogénicité ainsi qu'aucun effet sur le développement des nouveau-nés. Une étude chez le cobaye a montré une faible diminution de la survie des nouveau-nés. Dans une étude chez le singe, le nombre d'avortements spontanés dans le lot traité par 30 mg/kg de natalizumab a été le double de celui observé dans le lot témoin apparié. Ceci a été expliqué par la fréquence élevée d'avortements spontanés observée dans les lots traités de la première cohorte d'animaux et qui n'a pas été observée dans la seconde cohorte. Aucun effet sur les taux d'avortements n'a été observé dans aucune autre étude. Une étude chez la femelle singe *cynomolgus* gravide a mis en évidence des modifications fœtales attribuées au natalizumab, notamment une faible anémie, une diminution des plaquettes, une augmentation du poids de la rate ainsi qu'une diminution du poids du foie et du thymus. Ces modifications ont été associées à une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique, ainsi qu'à une atrophie du thymus et à une diminution de l'hématopoïèse hépatique. Le taux des plaquettes était également diminué chez les nouveau-nés de mères traitées par le natalizumab jusqu'à la mise-bas, cependant il n'a pas été observé d'anémie chez ces nouveau-nés. Toutes ces modifications observées à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme ont disparu après élimination du natalizumab.

Chez le singe *cynomolgus* traité par le natalizumab jusqu'à la parturition, de faibles taux de natalizumab ont été décelés dans le lait maternel de certains animaux.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate de sodium, monobasique, monohydraté
Phosphate de sodium, dibasique, heptahydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans

Solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 72 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et à une température allant jusqu'à 30 °C. D'un point de vue microbiologique, après dilution avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), il est recommandé d'utiliser immédiatement la solution. Si le produit n'est pas administré immédiatement, la solution diluée doit être conservée entre 2 °C et 8 °C et être perfusée dans les 24 heures. Les délais de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 mL de solution à diluer pour perfusion dans un flacon (verre type I) muni d'un bouchon de caoutchouc (chlorobutyle) serti avec une bague (aluminium) surmonté d'une capsule protectrice.

Le conditionnement comporte un flacon par boîte.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions d'utilisation :

- Avant d'effectuer la dilution et l'administration, inspectez le flacon pour vérifier l'absence de particules. Le flacon ne doit pas être utilisé s'il contient des particules et/ou si le liquide n'est pas incolore, limpide à légèrement opalescent.
- Respectez les conditions d'asepsie pour préparer la solution pour perfusion intraveineuse (IV). Retirez la capsule du flacon. Introduisez l'aiguille de la seringue dans le flacon en perçant le centre du bouchon de caoutchouc et aspirez 15 mL de solution à diluer pour perfusion.

- Ajoutez les 15 mL de solution à diluer pour perfusion à 100 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Remuez doucement la solution pour bien mélanger. Ne pas agiter.
- Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou diluants.
- Inspectez visuellement le médicament dilué pour vérifier l'absence de particules ou de coloration avant l'administration. Ne pas utiliser en cas de présence de particules ou de coloration.
- Le médicament dilué doit être utilisé dès que possible et dans un délai maximum de 24 heures après la dilution. Si le médicament dilué est conservé à une température de 2 °C à 8 °C (ne pas congeler), laissez la solution se réchauffer à température ambiante avant la perfusion.
- La solution diluée doit être perfusée par voie intraveineuse pendant 1 heure à un débit d'environ 2 mL par minute.
- Dès que la perfusion est terminée, rincez la voie intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Chaque flacon est exclusivement à usage unique.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/346/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 juin 2006
Date du dernier renouvellement : 18 avril 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tysabri 150 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 150 mg de natalizumab.

Le natalizumab est un anticorps anti- α 4-intégrine humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution incolore à légèrement jaune, légèrement opalescente à opalescente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tysabri est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, voir rubriques 4.4 et 5.1).

ou

- Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, avec un accès à l'IRM dans un délai approprié. L'administration doit être effectuée par un professionnel de santé et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter les signes et symptômes précoces évocateurs de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Les patients traités par ce médicament doivent recevoir une carte patient spéciale et être informés des risques associés à ce médicament (voir également la notice d'information de l'utilisateur). Après 2 ans de traitement, les risques devront être rappelés aux patients, particulièrement le risque accru de LEMP. Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.

Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un accès à l'IRM devront être disponibles. Les données concernant l'administration par voie sous-cutanée à une population de patients n'ayant encore jamais été traitée par Tysabri sont limitées (voir rubrique 4.4).

Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs (par exemple, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine), qui peuvent provoquer une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée pour une administration sous-cutanée est de 300 mg toutes les 4 semaines. Étant donné que chaque seringue préremplie contient 150 mg de natalizumab, deux seringues préremplies doivent être administrées au patient.

La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois.

Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab (perfusion intraveineuse) à 2 ans sont issues d'études contrôlées menées en double insu. La prolongation du traitement après 2 ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque. Les patients devront être informés à nouveau des facteurs de risque de LEMP, comme la durée du traitement, l'utilisation d'immunosuppresseurs avant l'administration du médicament et la présence d'anticorps contre le virus John Cunningham (JCV) (voir rubrique 4.4).

Réadministration

L'efficacité d'une réadministration n'a pas été établie (pour la sécurité d'emploi, voir rubrique 4.4).

Tout changement de voie d'administration du médicament doit être effectué 4 semaines après la dose précédente.

Populations particulières

Sujets âgés

Ce médicament n'est pas recommandé chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de l'absence de données dans cette population.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude n'a été effectuée pour examiner les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Le mécanisme d'élimination et les résultats des études de pharmacocinétique de populations suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

Tysabri 150 mg solution injectable en seringue préremplie doit être administré par un professionnel de santé en injection sous-cutanée (SC) uniquement. Le médicament n'est pas destiné à être administré en perfusion intraveineuse (IV).

Les injections doivent être réalisées à l'aide des deux seringues préremplies (dose totale de 300 mg). La seconde injection doit être administrée sans délai particulier et au plus tard 30 minutes après la première.

Les sites d'injection sous-cutanée sont la cuisse, l'abdomen ou la face postérieure de la partie supérieure du bras. L'injection ne doit en aucun cas être effectuée dans une zone du corps où la peau est irritée, rougie, meurtrie, infectée ou cicatricielle. Lors du retrait de la seringue du site d'injection, le piston doit être lâché tout en tirant l'aiguille tout droit. Le fait de lâcher le piston permet au protégé-aiguille de recouvrir l'aiguille. La seconde injection doit être effectuée à plus de 3 cm du premier site d'injection (voir les instructions d'administration à la fin de la notice).

Les patients naïfs de natalizumab doivent rester en observation pendant l'injection et pendant l'heure qui suit afin de détecter les signes et symptômes de réactions à l'injection, y compris d'hypersensibilité, lors de l'administration des six premières doses de natalizumab. Chez les patients en cours de traitement par le natalizumab et qui ont déjà reçu au moins six doses, quelle que soit la voie d'administration du natalizumab utilisée pour ces six premières doses, le temps d'observation d'une heure après l'injection lors des injections sous-cutanées suivantes peut être réduit ou supprimé selon l'appréciation clinique, si les patients n'ont présenté aucune réaction à l'injection SC/à la perfusion.

Les injections de natalizumab par un professionnel de santé en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile) peuvent être envisagées pour les patients qui ont au préalable bien toléré au moins six doses de natalizumab, c'est-à-dire qui n'ont pas présenté de réactions d'hypersensibilité. La décision pour qu'un patient reçoive les injections en dehors du cadre hospitalier devra être prise après évaluation et recommandation du neurologue. Les professionnels de santé devront être attentifs à l'apparition de signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations sur la LEMP et sur la conduite éducative)..

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs [voir rubriques 4.4 et 4.8]).

Association avec d'autres traitements de fond.

Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

L'utilisation de ce médicament a été associée à un risque accru de LEMP, une infection opportuniste causée par le virus JC qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques particuliers du traitement ; les patients devront être surveillés régulièrement tout au long du traitement. Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP. Le virus JC peut également entraîner une neuropathie des cellules granulaires due au virus JC (NCG), qui a été rapportée chez des patients traités par ce médicament. Les symptômes de la NCG due au virus JC sont comparables aux symptômes de la LEMP (c.-à-d. un syndrome cérébelleux).

Les facteurs de risque suivants sont associés à un risque accru de LEMP :

- La présence d'anticorps contre le virus JC.
- La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. Après 2 ans de traitement, tous les patients doivent être informés de nouveau sur le risque de développer une LEMP avec le médicament.
- Traitement immunosuppresseur avant traitement par ce médicament.

Les patients ayant des anticorps anti-virus JC présentent un risque accru de survenue de LEMP par rapport aux patients n'ayant pas d'anticorps anti-virus JC. Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire ceux qui ont des anticorps anti-virus JC **et** qui ont été traités par ce médicament pendant plus de 2 ans **et** qui ont reçu un traitement immunosuppresseur antérieur) présentent un risque de survenue de LEMP significativement plus élevé.

Chez les patients traités par natalizumab ayant des anticorps anti-virus JC et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, le taux d'anticorps anti-virus JC (index) est associé au niveau de risque de développer une LEMP.

Chez les patients présentant une sérologie JCV positive, l'extension de l'intervalle de dose de natalizumab (intervalle moyen entre les administrations d'environ 6 semaines) semble être associée à un risque plus faible de LEMP comparé au schéma d'administration approuvé. Il est nécessaire de faire preuve de prudence en cas d'extension de l'intervalle de dose, car son efficacité n'a pas été démontrée et le rapport bénéfice/risque d'un tel schéma est actuellement inconnu (voir rubrique 5.1). La diminution du risque de LEMP repose sur des données obtenues avec la voie d'administration intraveineuse. Aucune donnée clinique relative à la sécurité ou à l'efficacité de cette extension de l'intervalle de dose avec la voie d'administration sous-cutanée n'est disponible. Pour plus d'informations, veuillez vous référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

Chez les patients considérés comme étant à haut risque, ce traitement ne doit être poursuivi que si les bénéfices sont supérieurs aux risques. Pour l'estimation du risque de LEMP dans les différents sous-groupes de patients, veuillez vous référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

Analyse des anticorps anti-virus JC

L'analyse des anticorps anti-virus JC fournit des informations nécessaires à la stratification du risque du traitement par ce médicament. Il est recommandé de détecter les anticorps anti-virus JC dans le sérum avant d'instaurer le traitement ou chez les patients recevant ce médicament dont le statut des anticorps anti-virus JC est inconnu. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-virus JC peuvent néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse. Il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois chez les patients dont l'analyse des anticorps anti-virus JC était négative. Chez les patients présentant un index faible et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois au-delà de 2 ans de traitement.

Le dosage des anticorps contre le virus JC (par la méthode ELISA) ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic de LEMP. La plasmaphérèse/réalisation d'échanges plasmatiques (PLEX) ou l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut affecter significativement l'interprétation du dosage des anticorps anti-virus JC dans le sérum. L'analyse des anticorps contre le virus JC ne doit pas être effectuée dans les deux semaines suivant un échange plasmatique en raison de l'élimination des anticorps du sérum, ni dans les six mois suivant l'administration d'IgIV (6 mois = 5 x demi-vie des immunoglobulines).

Pour plus d'informations sur l'analyse des anticorps anti-virus JC, veuillez vous référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

Dépistage à l'IRM de la LEMP

Un examen IRM récent (effectué généralement dans les 3 mois précédents) doit être disponible comme référence avant l'instauration du traitement par ce médicament, et cet examen sera répété au moins une fois par an. Des examens IRM plus fréquents (p. ex. tous les 3 ou 6 mois) selon un protocole simplifié en fonction des recommandations locales devront être envisagés pour les patients à haut risque de LEMP. Il s'agit des :

- Patients présentant les 3 facteurs de risque de LEMP (c.-à-d. présentant des anticorps anti-virus JC et ayant été traités par ce médicament pendant plus de 2 ans et ayant été traités antérieurement par immunosuppresseurs,

ou

- Patients présentant un index élevé d'anticorps anti-virus JC, ayant été traités par ce médicament pendant plus de 2 ans, et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs.

Les données actuelles suggèrent que le risque de développer une LEMP est faible lorsque l'index est inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients traités par ce médicament depuis plus de 2 ans (Pour plus d'informations, veuillez vous référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients).

Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de ce médicament administré en relais d'un traitement de fond ayant un effet immunosuppresseur. On ne sait pas si le risque de LEMP est plus élevé chez les patients passant de l'un de ces traitements de fond à ce médicament ; par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment (c'est-à-dire de la même manière que les patients passant d'un médicament immunosuppresseur à ce médicament).

Devant tout patient atteint de SEP traité par natalizumab présentant des symptômes neurologiques et/ou de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM, le diagnostic différentiel de LEMP doit être évoqué. Des cas de LEMP asymptomatique ont été diagnostiqués sur la base de l'IRM et de la présence d'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien.

Pour plus d'informations sur la prise en charge du risque de LEMP chez les patients traités par natalizumab, les médecins doivent se référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

En cas de suspicion de LEMP ou de NCG due au virus JC, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'aura pas été exclu.

Le neurologue devra examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et si c'est le cas il devra établir si ces symptômes sont typiques d'une SEP ou évocateurs d'une LEMP ou d'une NCG due au virus JC. En cas de doute, des examens complémentaires, notamment une IRM, de préférence avec produit de contraste (à comparer avec l'IRM de référence réalisée avant traitement) et un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR, ainsi que des examens neurologiques répétés devront être envisagés, tels que décrits dans le Guide de prescription pour la prise en charge des patients (voir Conduite éducative). Le traitement ne pourra redémarrer qu'après exclusion du diagnostic de LEMP et/ou de NCG due au virus JC (si nécessaire après avoir réitéré les examens cliniques, d'imagerie et/ou biologiques si un doute clinique subsiste).

Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP ou d'une NCG due au virus JC que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, symptômes cognitifs, psychiatriques ou syndrome cérébelleux). Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.

Des cas de LEMP ont été rapportés après l'arrêt de ce médicament chez des patients ne présentant aucun signe évocateur de LEMP à l'arrêt du traitement. Les patients et les médecins devront continuer

à suivre le même protocole de surveillance et être attentifs à l'apparition de nouveaux signes et symptômes évocateurs de LEMP pendant environ 6 mois après l'arrêt du natalizumab.

En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement par ce médicament devra être arrêté définitivement.

Une amélioration a été constatée après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP.

D'après une analyse rétrospective de patients traités par natalizumab, aucune différence n'a été observée sur la survie à 2 ans après le diagnostic de LEMP entre les patients ayant bénéficié d'une PLEX et ceux n'en ayant jamais bénéficié. Pour davantage d'informations sur la prise en charge de la LEMP, voir le Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

LEMP et IRIS (Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire)

Chez presque tous les patients traités par ce médicament ayant développé une LEMP, un IRIS a été rapporté à l'arrêt du traitement ou lors de son élimination. L'IRIS serait le résultat de la restauration de la fonction immunitaire chez des patients ayant développé une LEMP et peut conduire à des complications neurologiques graves voire au décès. Une surveillance étroite s'impose pour dépister le développement de l'IRIS. Un traitement approprié de l'inflammation associée à la phase de récupération de la LEMP devra être instauré (pour un complément d'informations, voir le Guide de prescription pour la prise en charge des patients).

Infections, y compris autres infections opportunistes

D'autres infections opportunistes ont été décrites avec l'utilisation de ce médicament, notamment chez des patients atteints de maladie de Crohn qui étaient immunodéprimés, ou lorsque des comorbidités significatives étaient présentes. Toutefois, une augmentation du risque d'autres infections opportunistes sous ce médicament chez des patients ne présentant pas ces comorbidités ne peut être exclue. Des infections opportunistes ont également été décrites chez des patients souffrant de SEP et traités par ce médicament en monothérapie (voir rubrique 4.8).

Ce traitement augmente le risque d'encéphalite et de méningite causées par le virus herpès simplex et le virus varicelle-zona. Des cas graves menaçant le pronostic vital et parfois d'évolution fatale ont été rapportés après commercialisation chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant ce traitement (voir rubrique 4.8). En cas de survenue d'encéphalite ou de méningite herpétique, le médicament devra être arrêté et un traitement approprié de l'encéphalite ou de la méningite herpétique devra être administré.

La nécrose rétinienne aiguë (NRA) est une infection virale fulminante rare de la rétine provoquée par les virus du groupe Herpes (par exemple, le virus varicelle-zona). Une NRA pouvant entraîner une cécité a été observée chez des patients recevant ce médicament. Les patients présentant des symptômes oculaires tels qu'une baisse de l'acuité visuelle, une rougeur et une douleur oculaires doivent faire l'objet d'examen de la rétine pour rechercher une NRA. En cas de diagnostic clinique de NRA, l'arrêt du traitement par ce médicament doit être envisagé chez ces patients.

Les prescripteurs doivent donc être avertis que d'autres infections opportunistes peuvent se produire pendant le traitement et ils devront donc en tenir compte dans le diagnostic différentiel des éventuelles infections survenant chez les patients traités sous Tysabri. En cas de suspicion d'infection opportuniste, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la présence d'une telle infection soit exclue à la suite d'examen complémentaires.

La survenue d'une infection opportuniste sous ce médicament doit conduire à l'arrêt définitif du traitement.

Conduite éducative

Tous les médecins ayant l'intention de prescrire le médicament doivent avoir pris connaissance du Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par natalizumab et leur remettre une carte patient. Les patients devront être informés qu'en cas d'apparition d'une quelconque infection, ils devront prévenir leur médecin qu'ils sont traités par ce médicament.

Les médecins doivent informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement, particulièrement lors des premiers mois de traitement (voir rubrique Hypersensibilité).

Avant chaque administration, les professionnels de santé qui effectuent les injections sous-cutanées de natalizumab en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile) doivent remplir pour chaque patient la liste de contrôle pour l'administration en dehors du cadre hospitalier.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées à l'utilisation de ce médicament, y compris, pour la perfusion intraveineuse, des réactions systémiques graves (voir rubrique 4.8).

Ces réactions surviennent généralement dans l'heure qui suit l'administration. Le risque de réactions d'hypersensibilité a été plus important au cours des premières perfusions ainsi que chez les patients recevant de nouveau le traitement après une exposition initiale courte (une ou deux perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (trois mois ou plus). Néanmoins ce risque de réactions d'hypersensibilité doit être envisagé à chaque administration.

Les patients devront être surveillés pendant les injections sous-cutanées et pendant une heure après la fin de celles-ci, afin de détecter les signes et symptômes de réactions à l'injection, y compris l'hypersensibilité (voir rubriques 4.2 et 4.8). Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité devra être disponible.

Ce médicament devra être interrompu et un traitement approprié devra être instauré dès les premiers signes ou symptômes d'hypersensibilité.

Les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter définitivement le traitement par natalizumab.

Les données concernant l'administration par voie sous-cutanée chez des patients n'ayant jamais été traités par Tysabri sont limitées (voir rubrique 5.1).

Traitement associé par immunosuppresseurs

L'efficacité et la tolérance de ce médicament en association à d'autres traitements immunosuppresseurs ou anticancéreux n'ont pas été totalement établies. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec ce médicament est susceptible de majorer le risque d'infections, y compris les infections opportunistes et par conséquent, contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Au cours des études cliniques de phase III réalisées sur la SEP avec le natalizumab en perfusion intraveineuse, le traitement concomitant des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux d'infections. Des cures courtes de corticoïdes peuvent être administrées en association avec ce médicament.

Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

Le risque de LEMP est plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur. Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de ce médicament administré en relais d'un traitement de fond ayant un effet immunosuppresseur. On ne sait pas si le risque de LEMP est plus élevé chez les patients passant d'un de ces traitements à ce médicament ; par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment (c'est-à-dire de la même manière que les patients passant d'un médicament immunosuppresseur à ce médicament), voir Dépistage à l'IRM de la LEMP.

Chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur, il faudra veiller à laisser un délai suffisant pour permettre la reconstitution du système immunitaire. Avant de débiter le traitement, les médecins devront évaluer chaque cas individuellement pour mettre en évidence une éventuelle immunosuppression (voir rubrique 4.3).

En cas de relais par ce médicament d'un autre traitement de fond, la demi-vie et le mode d'action de l'autre traitement doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et de minimiser le risque de réactivation de la maladie. Il est recommandé de réaliser une numération-formule sanguine (NFS, incluant les lymphocytes) avant l'instauration du traitement pour s'assurer de la résolution des effets immunitaires du traitement antérieur (c'est-à-dire, cytopénie).

Le natalizumab peut être initié immédiatement après l'arrêt de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie et une lymphopénie.

En relais du diméthyl fumarate, la fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement.

Après l'arrêt du fingolimod, le taux de lymphocytes revient progressivement dans les valeurs normales en un à deux mois après l'arrêt du traitement. La fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement.

Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance plasmatique du tériflunomide peut durer de quelques mois à deux ans. Il est recommandé soit de procéder à une élimination accélérée du tériflunomide, conformément à ce qui est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit, soit de respecter une fenêtre thérapeutique d'au moins 3,5 mois. Il convient d'être prudent lors du passage d'un traitement par tériflunomide à ce médicament, compte-tenu des effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire.

L'alemtuzumab possède des effets immunosuppresseurs importants et prolongés. Compte-tenu du fait que la durée réelle de ces effets est inconnue, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par ce médicament après administration d'alemtuzumab, sauf si les bénéfices escomptés sont nettement supérieurs aux risques encourus par le patient.

Immunogénicité

Une aggravation de la maladie ou la survenue d'évènements liés à l'injection peuvent faire suspecter le développement d'anticorps anti-natalizumab. Dans l'une ou l'autre de ces éventualités, il faudra déterminer la présence éventuelle d'anticorps et en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le traitement devra être arrêté. En effet, la présence d'anticorps persistants est associée à une diminution marquée de l'efficacité de ce médicament et à une incidence accrue de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant reçu ce médicament pendant une période d'exposition initiale courte suivie d'une période prolongée sans traitement présentent un risque plus élevé de développer des anticorps anti-natalizumab et/ou de présenter des réactions d'hypersensibilité en cas de réadministration du médicament. Il conviendra, chez ces patients, de détecter la présence d'anticorps avant la reprise du

traitement ; en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le patient ne devra plus recevoir d'autres injections de natalizumab (voir rubrique 5.1).

Troubles hépatiques

Des troubles hépatiques graves ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.8). Ces troubles hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, même après la première dose. Dans certains cas, les troubles hépatiques sont réapparus à la reprise du traitement. Certains patients ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques ont présenté une aggravation de ces anomalies sous traitement. La fonction biologique hépatique des patients traités doit être surveillée de façon appropriée ; les patients doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs de troubles hépatiques tels qu'une jaunisse ou des vomissements. En cas de troubles hépatiques significatifs, le traitement par ce médicament devra être arrêté.

Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie, notamment de purpura thrombopénique immunologique (PTI), ont été rapportés lors de l'utilisation du natalizumab. Tout retard de diagnostic et de traitement d'une thrombocytopénie peut entraîner des séquelles graves et pouvant menacer le pronostic vital. Il doit être indiqué aux patients de contacter immédiatement leur médecin en présence de tout signe de saignements inhabituels ou prolongés, de pétéchies ou d'ecchymoses spontanées. L'arrêt de la prise de natalizumab doit être envisagé en cas de thrombocytopénie identifiée.

Arrêt du traitement

En cas de décision d'arrêt du traitement par natalizumab, le médecin doit être averti que le natalizumab reste présent dans le sang et a des effets pharmacodynamiques (par exemple, augmentation des lymphocytes) pendant environ 12 semaines après la dernière administration. L'instauration d'autres traitements au cours de cette période conduira donc à une exposition concomitante au natalizumab. Au cours des essais cliniques, une exposition concomitante de cette durée à l'interféron ou à l'acétate de glatiramère n'a été associée à aucun problème d'innocuité. Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'exposition concomitante aux immunosuppresseurs chez les patients souffrant de SEP. L'utilisation de ces médicaments peu après l'arrêt du natalizumab peut conduire à un effet immunosuppresseur additif. Ceci devra être considéré avec attention, au cas par cas et l'instauration d'une fenêtre thérapeutique pourrait être appropriée. Au cours des essais cliniques, le traitement des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux des infections.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose (300 mg de natalizumab), c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le natalizumab est contre-indiqué en association avec d'autres traitements de fond de la SEP (voir rubrique 4.3).

Immunisations

Dans une étude ouverte randomisée incluant 60 patients atteints de sclérose en plaques rémittente, une réponse immunitaire humorale à un antigène mémoire (anatoxine tétanique) non significativement différente et une réponse immunitaire humorale au néoantigène (hémocyanine de patelle) légèrement diminuée et plus lente ont été observées chez les patients traités par ce médicament pendant 6 mois, en comparaison à un groupe témoin non traité. Les vaccins vivants n'ont pas été étudiés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

En cas de grossesse débutant sous ce médicament, l'arrêt du traitement devra être envisagé. L'évaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament au cours de la grossesse devra prendre en considération l'état clinique de la patiente et le risque de reprise de l'activité de la maladie à l'arrêt du médicament.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données issues des essais cliniques, d'un registre de suivi prospectif des grossesses, ainsi que les données post-commercialisation et les publications disponibles ne suggèrent aucun effet de l'exposition au médicament sur l'évolution des grossesses exposées.

Le registre prospectif des grossesses sous Tysabri comprend 355 cas de grossesses d'évolution connue. Sont nés 316 enfants, 29 d'entre eux présentaient des anomalies à la naissance. Pour 16 de ces 29 cas, ces anomalies ont été classées en type majeur. Le taux d'anomalies observé est comparable aux taux d'anomalie rapportés dans d'autres registres de grossesses de patientes atteintes de sclérose en plaques. Il n'y a pas d'élément en faveur de l'existence d'un profil spécifique d'anomalie à la naissance avec ce médicament.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée du traitement par natalizumab n'a été menée chez la femme enceinte.

Des cas de thrombocytopénie et d'anémie chez les nourrissons nés de femmes exposées au natalizumab pendant la grossesse ont été rapportés après la commercialisation. La surveillance de la numération plaquettaire et du taux d'hémoglobine est recommandée chez les nouveau-nés de femmes exposées au natalizumab pendant la grossesse.

Ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Si une femme devient enceinte au cours du traitement par natalizumab, l'arrêt de celui-ci doit être envisagé.

Allaitement

Le natalizumab passe dans le lait maternel. L'effet du natalizumab chez le nouveau-né/nourrisson n'est pas connu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le natalizumab.

Fertilité

Des diminutions de la fertilité chez des cobayes femelles ont été observées dans une étude à des doses supérieures à la dose utilisée chez l'Homme ; le natalizumab n'a pas modifié la fertilité chez le mâle. Il est peu probable que le natalizumab modifie la fertilité dans l'espèce humaine à la dose maximale recommandée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tysabri a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir suite à l'administration du natalizumab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité observé pour le natalizumab administré par voie sous-cutanée était conforme au profil de sécurité connu du natalizumab administré par voie intraveineuse, à l'exception de la douleur au site d'injection. La fréquence globale de la douleur au site d'injection était fréquente à 4 % (3/71) pour les patients recevant 300 mg de natalizumab toutes les 4 semaines par administration sous-cutanée.

Dans les études contrôlées contre placebo réalisées chez 1 617 patients souffrant de SEP et traités par natalizumab (perfusion intraveineuse) pendant un maximum de 2 ans (placebo : 1 135), des événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement se sont produits chez 5,8 % des patients sous natalizumab (placebo : 4,8 %). Pendant les deux années de ces études, 43,5 % des patients traités par le natalizumab ont présenté des effets indésirables liés au médicament (placebo : 39,6 %).

Au cours des essais cliniques menés sur 6 786 patients traités par natalizumab (perfusion intraveineuse et injection sous-cutanée), les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (32 %), la rhinopharyngite (27 %), la fatigue (23 %), l'infection des voies urinaires (16 %), les nausées (15 %), l'arthralgie (14 %) et les sensations vertigineuses (11 %) associés à l'administration du natalizumab.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables découlant des études cliniques, des études de sécurité post-autorisation et des rapports spontanés sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous. Au sein des classes de systèmes d'organes, ils sont énumérés sous les rubriques suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence des effets indésirables				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Rhinopharyngite Infection des voies urinaires	Infection à virus Herpès	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Herpès ophtalmique	Méningo-encéphalite herpétique Neuropathie des cellules granulaires due au virus JC Rétinopathie herpétique nécrosante
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Réaction anaphylactique Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire		
Affections hématologiq		Anémie	Thrombocytopénie, Purpura	Anémie hémolytique	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence des effets indésirables				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
ues et du système lymphatique			thrombopénique immunologique (PTI), Éosinophilie	Globules rouges nucléés	
Affections hépatobiliaires				Hyperbilirubinémie	Lésion hépatique
Investigations		Augmentation des enzymes hépatiques Présence d'anticorps spécifiques au médicament			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction liée à la perfusion				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée			
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fièvre Frissons Réaction au site de perfusion Réaction au site d'injection	Œdème du visage		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Éruption cutanée Urticaire		Angio-œdème	
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices			
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées				

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence des effets indésirables				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie				

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont survenues généralement dans l'heure suivant la fin des injections sous-cutanées. Le nombre de patients analysés dans les études DELIVER et REFINE était faible (voir rubrique 5.1).

Au cours des études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP recevant du natalizumab par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 4 % des patients. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sont apparues chez moins de 1 % des patients recevant ce médicament. Les réactions d'hypersensibilité sont survenues généralement pendant la perfusion ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion (voir rubrique 4.4). Après commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec un ou plusieurs des symptômes suivants : hypotension, hypertension, douleur thoracique, gêne thoracique, dyspnée, angio-œdème, en plus de symptômes plus fréquents tels qu'une éruption cutanée ou une urticaire.

Immunogénicité

Des anticorps anti-natalizumab ont été décelés chez 10 % des patients au cours des études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP recevant du natalizumab par voie intraveineuse. Des anticorps anti-natalizumab persistants (un test positif, et un second test positif au moins 6 semaines plus tard) sont apparus chez environ 6 % des patients. Des anticorps ont été détectés à une seule reprise chez 4 % de patients. La présence des anticorps persistants a été associée à une diminution importante de l'efficacité du natalizumab et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. Les autres réactions liées à la perfusion et associées à la présence d'anticorps persistants ont comporté : frissons, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices (voir rubrique 4.4). Au cours de l'étude DELIVER de 32 semaines menée chez des patients atteints de SEP n'ayant jamais été exposés au natalizumab, des anticorps anti-natalizumab persistants se sont développés chez 1 sujet (4 %) parmi 26 sujets ayant reçu du natalizumab par voie sous-cutanée. Des anticorps ont été détectés à une seule reprise chez 5 autres sujets (19 %). Au cours de l'étude REFINE de 60 semaines menée chez des patients atteints de SEP, aucun sujet (136 sujets) passé de l'administration intraveineuse de natalizumab à l'administration sous-cutanée n'a présenté d'anticorps neutralisants anti-médicament détectables pendant l'étude (voir rubrique 5.1).

Si, après environ 6 mois de traitement, la présence d'anticorps persistants est suspectée, du fait d'une diminution de l'efficacité, ou de la survenue d'évènements liés à la perfusion, une recherche des anticorps sera effectuée et le résultat positif devra être confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard. Étant donné que la présence de ces anticorps peut être associée à une diminution de l'efficacité du traitement et à une augmentation des réactions d'hypersensibilité ou des réactions liées à la perfusion, il conviendra d'interrompre le traitement chez les patients porteurs d'anticorps persistants.

Infections, y compris LEMP et infections opportunistes

Dans les études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients souffrant de SEP, le taux d'infections était d'environ 1,5 par patient-année sous natalizumab (par voie intraveineuse) et sous placebo ; la nature des infections a été généralement comparable dans les deux groupes. Un cas de diarrhée à *Cryptosporidium* a été rapporté dans les études cliniques sur la SEP. Dans d'autres études cliniques, d'autres cas d'infections opportunistes ont été rapportés, certains fatals. La majorité des patients n'ont pas arrêté le traitement par natalizumab au cours des infections, et leur guérison a été obtenue par un traitement approprié.

Dans les études cliniques (formulation intraveineuse), la survenue d'infections herpétiques (virus varicelle-zona, virus Herpès simplex) était un peu plus fréquente chez les patients traités par natalizumab que chez les patients sous placebo. Après commercialisation, des cas graves menaçant le pronostic vital et parfois des évolutions fatales d'encéphalite et de méningite à virus herpès simplex ou à virus varicelle-zona ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant le natalizumab. La durée du traitement par natalizumab avant la survenue de l'infection était de quelques mois à plusieurs années (voir rubrique 4.4).

Depuis la commercialisation du médicament, de rares cas de nécrose rétinienne aiguë (NRA) ont été observés chez des patients recevant ce médicament. Certains cas sont survenus chez des patients présentant des infections à virus Herpès du système nerveux central (SNC) (par exemple, méningite ou encéphalite herpétique). Des cas graves de NRA, touchant un œil ou les deux yeux ont entraîné une cécité chez certains patients. Les traitements rapportés dans ces cas comportaient un traitement antiviral et, dans certains cas, une intervention chirurgicale (voir rubrique 4.4).

Des cas de LEMP ont été rapportés au cours d'études cliniques, d'études d'observation post-commercialisation et depuis la mise sur le marché. La LEMP entraîne généralement un handicap sévère ou le décès (voir rubrique 4.4). Des cas de NCG due au virus JC ont également été signalés depuis la mise sur le marché de ce médicament. Les symptômes de la NCG due au virus JC sont comparables à ceux de la LEMP.

Troubles hépatiques

Des cas de troubles hépatiques graves, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques et d'hyperbilirubinémie, ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Anémie et anémie hémolytique

De rares cas graves d'anémie et d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients traités par natalizumab au cours d'études observationnelles après commercialisation.

Cancers

Les taux et la nature des cancers apparus au cours des 2 ans de traitement ne montraient aucune différence sous natalizumab et sous placebo. Cependant, une observation sur des périodes de traitement plus longues est indispensable avant d'exclure tout effet du natalizumab sur l'apparition de cancers (voir rubrique 4.3).

Effets sur les paramètres biologiques

Dans des essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 ans chez des patients ayant une SEP, le traitement par natalizumab a été associé à une augmentation des taux circulants de lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles et érythroblastes, mais pas à une augmentation des neutrophiles. Ces augmentations étaient comprises entre 35 % et 140 % pour les types cellulaires individuels (lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles), mais les numérations moyennes sont restées comprises dans les limites de la normale avec l'administration en perfusion intraveineuse. Le traitement avec ce médicament a également été associé à de faibles diminutions de l'hémoglobine

(diminution moyenne de 0,6 g/dL), de l'hématocrite (diminution moyenne de 2 %) et des érythrocytes (diminution moyenne de $0,1 \times 10^6/L$). Ces anomalies n'ont pas été associées à des symptômes cliniques, et les paramètres hématologiques se sont normalisés généralement dans les 16 semaines après la dernière administration du médicament. Depuis la commercialisation, des cas d'éosinophilie (taux d'éosinophiles $> 1\,500/mm^3$) sans symptômes cliniques ont également été rapportés. Dans les cas où le traitement était interrompu, les taux élevés d'éosinophiles sont revenus à la normale.

Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie et de purpura thrombopénique immunologique (PTI) ont été rapportés avec une incidence peu fréquente après commercialisation.

Population pédiatrique

Les événements indésirables graves ont été évalués chez 621 enfants et adolescents atteints de SEP inclus dans une méta-analyse (voir également rubrique 5.1). Dans les limites de ces données, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans cette population de patients. Un cas de méningite herpétique a été rapporté dans la méta-analyse. Aucun cas de LEMP n'a pas été identifié dans la méta-analyse ; cependant, un cas de LEMP a été rapporté dans la population d'enfants et d'adolescents traités par natalizumab depuis sa commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La sécurité des doses supérieures à 300 mg n'a pas été évaluée de façon adéquate. La quantité maximale de natalizumab pouvant être administrée sans danger n'a pas été déterminée.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le surdosage de natalizumab. Le traitement consiste en l'arrêt du médicament et en un traitement symptomatique si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, Code ATC : L04AG03

Effets pharmacodynamiques

Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il se fixe sur la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines humaines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles. Plus spécifiquement, le natalizumab se lie à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ en bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) et les ligands ostéopontine, ainsi qu'un variant d'épissage de la fibronectine, le CS-1 (connecting segment-1). Le natalizumab bloque l'interaction de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ avec la molécule MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes mononucléés à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires. Un autre mécanisme d'action du natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes exprimant la sous-unité $\alpha 4$ avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses. Par conséquent, le natalizumab pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire

au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.

Il semble que, dans la SEP, les lésions apparaissent lorsque les lymphocytes T activés traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette migration leucocytaire implique l'interaction entre les molécules d'adhésion présentes sur les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales de la paroi vasculaire. L'interaction entre l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ et ses cibles est une composante importante de l'inflammation pathologique cérébrale, qui diminue avec l'inhibition de ces interactions. Dans les conditions normales, la VCAM-1 n'est pas exprimée dans le parenchyme cérébral, mais en présence de cytokines pro-inflammatoires, cette expression est stimulée sur les cellules endothéliales et probablement les cellules gliales proches des sites inflammatoires. Dans le contexte de l'inflammation du système nerveux central (SNC) associée à la SEP, c'est l'interaction de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ avec les VCAM-1, CS-1 et ostéopontine qui sert de médiateur à l'adhésion ferme et à la transmigration des leucocytes dans le parenchyme cérébral, et qui peut perpétuer la cascade inflammatoire dans le tissu du SNC. Le blocage des interactions moléculaires entre l' $\alpha 4\beta 1$ et ses cibles diminue l'activité inflammatoire cérébrale chez le sujet atteint de SEP et inhibe le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires, diminuant ainsi la formation ou l'extension des lésions de SEP.

La CE_{50} du natalizumab se liant à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ est estimée à 2,04 mg/L selon un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de population. Il n'y a pas de différence en termes de liaison à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ entre la voie sous-cutanée et la voie intraveineuse du natalizumab 300 mg toutes les 4 semaines. Les paramètres pharmacodynamiques moyens (saturation de l'intégrine alpha-4 sur les lymphocytes mononucléés) étaient comparables avec les schémas d'administration par voie intraveineuse Q6S et Q4S, la différence du taux moyen de saturation de l'intégrine alpha-4 allant de 9 % à 16 %.

Efficacité clinique

En raison des similitudes des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre l'administration intraveineuse et sous-cutanée, les données d'efficacité obtenues avec la perfusion intraveineuse sont décrites ci après ainsi que celles obtenues chez les patients ayant reçu l'injection sous-cutanée.

Étude clinique AFFIRM

L'efficacité en monothérapie pour la perfusion intraveineuse a été évaluée au cours d'une étude de 2 ans (étude AFFIRM) randomisée, en double insu, contrôlée *versus* placebo, réalisée chez des patients atteints de SEP-RR ayant présenté au moins 1 poussée clinique au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude, et dont le score EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, échelle d'évaluation du handicap) était compris entre 0 et 5. L'âge médian était de 37 ans et la durée médiane de la maladie de 5 ans. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir jusqu'à 30 perfusions de natalizumab 300 mg (n = 627) ou de placebo (n = 315) toutes les 4 semaines. Des examens neurologiques ont été effectués toutes les 12 semaines et en cas de suspicion de poussées. Des examens IRM (recherche de lésions rehaussées par gadolinium avec pondération en T1 et recherche de lésions hyperintenses en T2) ont été effectués tous les ans.

Les caractéristiques et les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Étude AFFIRM : principales caractéristiques et principaux résultats	
Type d'étude	Essai en monothérapie, randomisé, contrôlé <i>versus</i> placebo, en groupes parallèles d'une durée de 120 semaines.
Patients	SEP-RR (critères de McDonald)
Traitement	Placebo / Natalizumab 300 mg IV toutes les 4 semaines
Critère d'évaluation principal à un an	Taux de poussées
Critère d'évaluation principal à deux ans	Aggravation du score EDSS

Tableau 2. Étude AFFIRM : principales caractéristiques et principaux résultats		
Critères d'évaluation secondaires	Variables dérivées du taux de poussée / variables dérivées de l'IRM	
Patients	Placebo	Natalizumab
Randomisés	315	627
Ayant terminé la 1 ^{re} année	296	609
Ayant terminé les 2 années	285	589
Âge en années, médiane (intervalle)	37 (19-50)	36 (18-50)
Nombre d'années de SEP, médiane (intervalle)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Nombre d'années depuis le diagnostic, médiane (intervalle)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Nombre de poussées au cours des 12 derniers mois, médiane (intervalle)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Score EDSS initial, médiane (intervalle)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RÉSULTATS		
Taux annualisé de poussées		
À un an (critère principal d'évaluation)	0,805	0,261
À deux ans	0,733	0,235
Un an	Rapport de taux : 0,33 IC ₉₅ % 0,26 ; 0,41	
Deux ans	Rapport de taux : 0,32 IC ₉₅ % 0,26 ; 0,40	
Patients sans poussée		
À un an	53 %	76 %
À deux ans	41 %	67 %
Handicap		
Pourcentage de patients avec progression ¹ (confirmation à 12 semaines, critère d'évaluation principal)	29 %	17 %
	Rapport de risque : 0,58, IC ₉₅ % 0,43 ; 0,73, p < 0,001	
Pourcentage de patients avec progression ¹ (confirmation à 24 semaines)	23 %	11 %
	Rapport de risque : 0,46, IC ₉₅ % 0,33 ; 0,64, p < 0,001	
IRM (0-2 ans)		
Variation médiane du volume des lésions hyperintenses en T2 (en %)	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou en extension	11,0	1,9 (p < 0,001)
Nombre moyen de lésions hypo-intenses en T1	4,6	1,1 (p < 0,001)
Nombre moyen de lésions rehaussées par le Gd	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ La progression du handicap était définie par une augmentation maintenue 12 ou 24 semaines de 1 point ou plus de l'EDSS pour les patients ayant à l'inclusion un EDSS d'au moins 1 ou une augmentation pendant 12 ou 24 semaines de 1,5 point ou plus de l'EDSS pour les patients ayant un EDSS initial de 0.		

Dans le sous-groupe des patients présentant une SEP-RR d'évolution rapide (patients avec au moins 2 poussées et 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium), le taux annualisé des poussées était de 0,282 dans le groupe traité par natalizumab (n = 148) et de 1,455 dans le groupe placebo (n = 61) (p < 0,001). Le risque relatif de progression du handicap était de 0,36 (IC à 95 % : 0,17 ; 0,76) p = 0,008. Ces résultats ont été obtenus à partir d'une analyse post-hoc et doivent donc être interprétés avec précaution. Il n'y a pas de données disponibles sur la sévérité des poussées avant l'inclusion des patients dans l'étude.

TYSABRI Observational Program (TOP)

Une analyse intermédiaire des résultats (à la date de mai 2015) de l'étude *Tysabri Observational Program* (TOP) en cours, une étude de phase IV multicentrique à un seul bras (n = 5 770), a montré une diminution significative (p < 0,0001) maintenue du taux annualisé de poussées chez les patients étant passés de l'interféron bêta (n = 3 255) ou de l'acétate de glatiramère (n = 1 384) à Tysabri. Les scores EDSS moyens sont restés stables pendant 5 ans. De façon concordante avec les résultats d'efficacité observés après le relais par Tysabri de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, il a été observé chez les patients étant passés du fingolimod à ce médicament (n = 147) une diminution significative du taux annualisé de poussées (TAP), qui est resté stable pendant deux ans, et les scores EDSS moyens sont restés comparables aux scores initiaux jusqu'à l'année 2. La taille limitée de l'effectif et la durée plus courte de traitement par natalizumab dans ce sous-groupe de patients doivent être prises en compte pour interpréter ces données.

Population pédiatrique

Une méta-analyse post-commercialisation incluait les données de 621 enfants et adolescents atteints de SEP traités par natalizumab (âge médian 17 ans, âge : 7 à 18 ans, 91 % des patients âgés de 14 ans et plus). Cette méta-analyse a montré chez un sous-groupe limité de patients pour lesquels des données étaient disponibles avant traitement (158 sur les 621 patients), une réduction du TAP de 1,466 avant traitement (IC à 95 % : 1,337 ; 1,604) à 0,110 (IC à 95 % : 0,094 ; 0,128).

Extension de l'intervalle de dose

Dans une analyse rétrospective, préspecifiée, chez des patients américains présentant une sérologie JCV positive traités par Tysabri par voie intraveineuse (programme de prescription TOUCH), le risque de LEMP a été comparé entre les patients traités selon le schéma d'administration approuvé et les patients traités selon un schéma d'extension de l'intervalle de dose déterminé au cours des 18 derniers mois d'exposition (intervalle moyen entre les administrations d'environ 6 semaines). La majorité (85 %) des patients traités selon ce schéma d'extension de l'intervalle entre 2 doses avaient reçu la posologie approuvée pendant au moins un an avant le changement. L'analyse a mis en évidence une réduction du risque de LEMP chez les patients traités selon un schéma d'extension de l'intervalle de dose (rapport de risque = 0,06 ; IC à 95 % du rapport de risque = 0,01 à 0,22). L'efficacité de l'extension de l'intervalle de dose de ce médicament n'a pas été démontrée. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque de l'intérêt de l'extension de l'intervalle de dose sur le risque de LEMP reste inconnu (voir rubrique 4.4).

L'efficacité de l'extension de l'intervalle de dose a été étudiée par modélisation chez des patients traités depuis 1 an ou plus avec le schéma d'administration approuvé de ce médicament par voie intraveineuse et n'ayant pas présenté de poussées au cours de l'année précédant le changement. Les modèles statistiques pharmacocinétiques/pharmacodynamiques actuels et les simulations indiquent que le risque d'activité de la SEP chez les patients passant à des intervalles plus longs entre les administrations pourrait être plus élevé chez ceux dont l'intervalle entre les administrations est ≥ 7 semaines. Aucun résultat d'étude clinique prospective visant à valider ces résultats n'est disponible actuellement.

Aucune donnée clinique relative à la sécurité ou à l'efficacité de cette extension de l'intervalle de dose avec la voie d'administration sous-cutanée n'est disponible.

Étude clinique REFINE (formulation sous-cutanée, population préalablement traitée par natalizumab [en perfusion intraveineuse] pendant au minimum 12 mois)

L'administration par voie sous-cutanée a été évaluée au cours d'une étude de phase II (REFINE) randomisée, en aveugle et menée en groupes parallèles, explorant la sécurité, la tolérance et l'efficacité de plusieurs schémas thérapeutiques du natalizumab (300 mg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, 300 mg par voie intraveineuse toutes les 12 semaines, 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 12 semaines, 150 mg par voie intraveineuse toutes les 12 semaines et 150 mg par voie sous-cutanée toutes les 12 semaines) chez des sujets adultes (n = 290) atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente sur une durée de 60 semaines. Les sujets avaient reçu du natalizumab pendant au moins 12 mois et n'avaient pas présenté de poussées durant les 12 mois précédant la randomisation. L'objectif principal de cette étude était l'exploration des effets du natalizumab, administré selon plusieurs schémas thérapeutiques, sur l'activité de la maladie et sa sécurité, chez des patients atteints de SEP-RR. Le critère d'évaluation principal de cette étude était le nombre cumulé de lésions IRM actives uniques combinées (somme des nouvelles lésions Gd+ à l'IRM cérébrale et des nouvelles lésions hyperintenses en T2 ou de celles qui ont récemment augmenté de volume et qui ne sont pas associées au Gd+ à l'examen pondéré en T1). La moyenne des lésions uniques combinées pour le groupe 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines était faible (0,02) et comparable à celle du groupe 300 mg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (0,23). Le nombre de lésions uniques combinées dans les groupes de traitement toutes les 12 semaines était significativement plus élevé que dans les groupes de traitement toutes les 4 semaines, ce qui a entraîné l'arrêt prématuré des groupes toutes les 12 semaines. Aucune comparaison formelle de l'efficacité n'a été effectuée compte tenu de la nature exploratoire de cette étude.

Étude clinique DELIVER (formulation sous-cutanée, population jamais traitée par natalizumab)

L'efficacité et la sécurité du natalizumab administré par voie sous-cutanée dans la population de patients atteints de SEP et naïfs de natalizumab ont été évaluées au cours d'une étude de phase I randomisée, en ouvert, avec détermination de la dose (DELIVER). Douze patients atteints de SEP-RR et 14 patients atteints de SEP secondaire progressive ont été inclus dans les groupes recevant le traitement par voie sous-cutané. L'objectif principal de l'étude était de comparer la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de doses uniques de 300 mg de natalizumab, administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire, avec celles des doses de 300 mg de natalizumab administrées en perfusion intraveineuse chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Les objectifs secondaires incluaient l'étude de la sécurité, de la tolérance et de l'immunogénicité de doses répétées de natalizumab administré par voie sous-cutanée et par voie intramusculaire. Un critère d'évaluation exploratoire de cette étude comprenait le nombre de nouvelles lésions Gd+ sur l'IRM cérébrale, entre l'inclusion et la Semaine 32. Aucun des patients traités par natalizumab n'a présenté de lésions Gd+ après l'inclusion, quel que soit le stade de la maladie (SEP-RR ou SEP secondaire progressive), la voie d'administration choisie ou la présence de lésions Gd+ à l'inclusion. Parmi les populations de patients atteints de SEP-RR et de SEP secondairement progressive, 2 patients du groupe natalizumab 300 mg sous-cutané ont présenté des poussées comparativement à 3 patients du groupe natalizumab 300 mg en perfusion intraveineuse. La petite taille des échantillons ainsi que la variabilité inter- et intra-patients a empêché de mener des comparaisons pertinentes des données d'efficacité entre les groupes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du natalizumab après administration sous-cutanée a été évaluée au cours de 2 études. DELIVER était une étude de phase I, randomisée, en ouvert, de détermination de dose, visant à évaluer la pharmacocinétique du natalizumab administré par voie sous-cutanée et intramusculaire chez des sujets atteints de SEP (SEP-RR ou SEP secondaire progressive) (n = 76). (voir rubrique 5.1 pour obtenir une description de l'étude REFINE).

Une analyse de pharmacocinétique de population a été actualisée. Elle comprenait 11 études (menées avec du natalizumab administré par voie sous-cutanée et intraveineuse) et des données de PK issues de séries d'échantillons et mesurées selon les normes standard de l'industrie. Elle a été conduite sur plus de 1 286 sujets recevant des doses allant de 1 à 6 mg/kg et des doses fixes de 150/300 mg.

Absorption

L'absorption depuis le site d'injection jusqu'à la circulation systémique après administration par voie SC a été caractérisée par une absorption de premier ordre avec un retard estimé par le modèle à 3 heures. Aucune covariable n'a été identifiée.

La biodisponibilité du natalizumab après administration sous-cutanée était de 84 %, comme estimé grâce à l'analyse pharmacocinétique de population actualisée. Après administration SC de 300 mg de natalizumab, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été atteinte en approximativement 1 semaine (t_{max} 5,8 jours, intervalle : entre 2 et 7,9 jours).

La C_{max} moyenne chez les participants atteints de SEP-RR était de 35,44 $\mu\text{g/mL}$ (intervalle : entre 22,0 et 47,8 $\mu\text{g/mL}$), soit 33 % de la concentration maximum obtenue après perfusion intraveineuse.

L'administration de doses répétées de 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a conduit à une C_{min} comparable à celle observée avec la dose de 300 mg administrée par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. Le délai théorique d'atteinte de l'état d'équilibre était d'environ 24 semaines. Lors de l'administration intraveineuse et sous-cutanée de natalizumab (toutes les 4 semaines), les valeurs de C_{min} ont conduit à des liaisons à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ comparables.

Distribution

Les voies d'administration intraveineuse et sous-cutanée ont des paramètres PK d'élimination (CL , V_{ss} et $t_{1/2}$) identiques et les mêmes ensembles de covariables décrits dans l'analyse pharmacocinétique de population actualisée.

Le volume de distribution médian à l'état d'équilibre était de 5,58 L (intervalle de confiance à 95 % : 5,27 ; 5,92 L).

Élimination

Dans cette population, l'estimation de la médiane de la clairance linéaire était de 6,21 mL/h (intervalle de confiance à 95 % : 5,60 - 6,70 mL/h,) et celle de la médiane de la demi-vie était de 26,8 jours. Le 95^e percentile de la demi-vie terminale est compris entre 11,6 et 46,2 jours.

L'analyse des 1 286 patients a permis d'étudier les effets de covariables sélectionnées, notamment le poids, l'âge, le sexe, la présence d'anticorps anti-natalizumab et la formulation, sur les paramètres pharmacocinétiques. Seuls le poids, la présence d'anticorps anti-natalizumab et la formulation utilisée dans les études de phase II ont modifié l'élimination du natalizumab. La clairance du natalizumab n'a pas augmenté de manière totalement proportionnelle au poids, puisqu'une variation de +/-43 % du poids n'a conduit qu'à une variation de -38 % à +36 % de la clairance. La présence d'anticorps anti-natalizumab persistants a augmenté la clairance du natalizumab d'un facteur d'environ 2,54, ce qui est cohérent avec la diminution des concentrations sériques de natalizumab observée chez les patients porteurs de ce type d'anticorps.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Du fait de l'activité pharmacologique du natalizumab, une modification de la circulation des lymphocytes, une augmentation des globules blancs ainsi qu'une hypersplénie ont été observées dans la plupart des études *in vivo*. Ces modifications ont été réversibles et n'ont pas semblé provoquer d'effets toxiques.

Dans les études réalisées chez la souris, l'administration de natalizumab n'a pas provoqué de croissance ni d'apparition de métastases de tumeurs de type mélanome ou leucémie lymphoblastique.

Le natalizumab n'a exercé aucun effet clastogène ou mutagène dans les tests d'Ames ou dans les tests d'aberrations chromosomiques de cellules humaines. Il n'a, par ailleurs, présenté aucun effet dans les essais *in vitro* de prolifération de lignées tumorales intégrine $\alpha 4$ -positives et aucune cytotoxicité.

Dans une étude réalisée chez le cobaye femelle à des doses supérieures aux doses administrées en clinique, une diminution de la fertilité a été observée. Le natalizumab n'a pas affecté la fertilité masculine.

L'effet du natalizumab sur la reproduction a été évalué dans 5 études : 3 chez le cobaye et 2 chez le singe *cynomolgus*. Ces études n'ont montré aucun signe de tératogénicité ainsi qu'aucun effet sur le développement des nouveau-nés. Une étude chez le cobaye a montré une faible diminution de la survie des nouveau-nés. Dans une étude chez le singe, le nombre d'avortements spontanés dans le lot traité par 30 mg/kg de natalizumab a été le double de celui observé dans le lot témoin apparié. Ceci a été expliqué par la fréquence élevée d'avortements spontanés observée dans les lots traités de la première cohorte d'animaux et qui n'a pas été observée dans la seconde cohorte. Aucun effet sur les taux d'avortements n'a été observé dans aucune autre étude. Une étude chez la femelle singe *cynomolgus* gravide a mis en évidence des modifications fœtales attribuées au natalizumab, notamment une faible anémie, une diminution des plaquettes, une augmentation du poids de la rate ainsi qu'une diminution du poids du foie et du thymus. Ces modifications ont été associées à une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique, ainsi qu'à une atrophie du thymus et à une diminution de l'hématopoïèse hépatique. Le taux des plaquettes était également diminué chez les nouveau-nés de mères traitées par le natalizumab jusqu'à la mise-bas ; cependant il n'a pas été observé d'anémie chez ces nouveau-nés. Toutes ces modifications observées à des doses supérieures à celles utilisées chez l'Homme ont disparu après élimination du natalizumab.

Chez le singe *cynomolgus* traité par le natalizumab jusqu'à la parturition, de faibles taux de natalizumab ont été décelés dans le lait maternel de certains animaux.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate de sodium, monobasique, monohydraté
Phosphate de sodium, dibasique, heptahydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies peuvent être conservées dans leur emballage d'origine pendant 24 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C). Les seringues préremplies ne doivent pas être remises au réfrigérateur. Ne pas utiliser de sources de chaleur externes telles que de l'eau chaude pour réchauffer les seringues préremplies.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque seringue préremplie est en verre (de type 1A), munie d'un bouchon en caoutchouc et d'un protège-aiguille rigide thermoplastique, contenant 1 mL de solution. Une aiguille 27 Gauge est préfixée sur la seringue. Chaque seringue préremplie possède un système de protection de l'aiguille qui couvrira automatiquement l'aiguille exposée lorsque le piston sera complètement enfoncé.

Le conditionnement comprend deux seringues préremplies par boîte.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/346/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 juin 2006

Date du dernier renouvellement : 18 avril 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC 27709-4627
États-Unis

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danemark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché discutera et conviendra avec les autorités compétentes de mesures permettant de renforcer la surveillance (par ex. registres, études de surveillance post-autorisation) en fonction de la prise en charge et de la surveillance existantes au niveau national. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre les mesures de surveillance adoptées dans les délais impartis avec les autorités compétentes.

Le programme d'éducation vise à informer les professionnels de santé et les patients/soignants des facteurs de risque et de la survenue potentielle de LEMP, de son diagnostic et de son traitement, ainsi que de l'identification et de la prise en charge des éventuelles séquelles.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où Tysabri est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/soignants qui peuvent prescrire/utiliser Tysabri aient accès à/reçoivent les supports de formation énumérés ci-dessous. Avant leur diffusion, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et du format des supports de formation, y compris des moyens de communication, des modalités de distribution et de tous les autres aspects du programme.

- Supports de formation destinés aux professionnels de santé :
 - Résumé des caractéristiques du produit
 - Guide de prescription pour la prise en charge des patients
 - Pour les professionnels de santé qui administrent Tysabri par voie SC en dehors du cadre hospitalier :
 - Liste de contrôle pour l'administration en dehors du cadre hospitalier
 - Complément d'information destiné aux professionnels de santé
- Dossier d'informations destinées au patient :
 - Notice
 - Carte patient
 - Formulaires d'instauration et de poursuite du traitement
 - Formulaire d'arrêt du traitement

Ces supports de formation devront comporter les éléments clés suivants :

Guide de prescription pour la prise en charge des patients :

- Informations générales sur le risque accru d'infections atypiques/opportunistes, en particulier la LEMP, qui peut survenir avec le traitement par Tysabri, y compris une discussion détaillée des données (notamment **épidémiologiques, étiologiques et pathologiques**) relatives au développement de la LEMP chez les patients traités par Tysabri.
- Informations relatives à l'**identification des facteurs de risque** de LEMP associée à Tysabri, y compris détails sur l'algorithme d'estimation du risque de LEMP résumant le risque de LEMP par facteur de risque (statut des anticorps anti-virus John Cunningham [JCV], utilisation antérieure d'IS et durée du traitement [par année de traitement]), et stratification de ce risque par valeur d'indice le cas échéant.
- **Informations sur l'extension de l'intervalle de dose pour la réduction du risque de LEMP**, incluant un rappel du schéma posologique approuvé. La diminution du risque de LEMP est

basée sur des données provenant de l'administration intraveineuse. Aucune donnée clinique relative à la sécurité ou à l'efficacité d'une administration toutes les 6 semaines, en cas d'administration sous-cutanée, n'est disponible.

- Inclusion de **conseils de surveillance** de l'IRM et des anticorps anti-JCV basés sur le risque de LEMP, y compris la fréquence recommandée, les protocoles et l'interprétation des résultats.
- Détails concernant le **diagnostic de la LEMP**, y compris les principes de l'évaluation clinique (y compris l'IRM et les tests de laboratoire) et la différenciation entre la LEMP et la SEP.
- Recommandations de **prise en charge** en cas de suspicion de LEMP, y compris des considérations sur l'efficacité de la procédure PLEX et la prise en charge de l'IRIS associé.
- Détails sur le **pronostic** de la LEMP, y compris des informations sur l'amélioration de l'évolution observée dans les cas de LEMP asymptomatiques.
- Rappel selon lequel, indépendamment de la présence ou de l'absence de facteurs de risque de LEMP, une vigilance clinique accrue vis-à-vis de la LEMP doit être maintenue chez tous les patients traités par Tysabri et au cours des 6 mois suivant **l'arrêt du traitement**.
- Déclaration selon laquelle toutes les données disponibles pour caractériser le risque de LEMP proviennent de la voie d'administration IV. Compte tenu des profils de PD similaires, le même risque de LEMP et les mêmes facteurs de risque pertinents sont supposés pour les différentes voies d'administration.
- Rappel sur la nécessité de discuter avec le patient du profil bénéfice/risque du traitement par Tysabri, et l'obligation de fournir des informations destinées au patient.
- Rappel qu'il est de la responsabilité du neurologue traitant de déterminer à intervalles réguliers que l'administration de Tysabri par voie SC en dehors du cadre hospitalier est adaptée au patient et d'assurer une surveillance appropriée afin de détecter l'apparition d'une LEMP (incluant l'identification des facteurs de risque et un dépistage par IRM).
- Rappel que l'administration de Tysabri par voie SC en dehors du cadre hospitalier ne remplace pas la nécessité d'un suivi régulier et d'une surveillance clinique du patient par son neurologue.

Liste de contrôle pour l'administration en dehors du cadre hospitalier :

- Avant chaque administration de Tysabri par voie SC en dehors du cadre hospitalier, le professionnel de santé doit remplir pour chaque patient la liste de contrôle pour l'administration en dehors du cadre hospitalier et se référer à l'arbre décisionnel associé. La liste de contrôle est destinée à aider le professionnel de santé qui administre Tysabri à identifier les facteurs de risque et les signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.
- Recommandations fondées sur les réponses du patient ou de son entourage aux questions figurant dans la liste de contrôle pour l'orientation du patient vers le neurologue qui surveille le traitement, qui est le seul responsable pour déterminer, en cas de suspicion de signes ou symptômes évocateurs de LEMP ou de présence de nouveaux facteurs de risque de LEMP, si l'administration de Tysabri est appropriée et à quel moment. .
- Mention que la liste de contrôle n'est pas destinée à remplacer une consultation chez le neurologue du patient.

Complément d'information destiné aux professionnels de santé :

- Informations générales sur la LEMP destinées à améliorer la compréhension et l'utilisation par le professionnel de santé de la liste de contrôle pour l'administration en dehors du cadre hospitalier.
- Informations relatives à **l'identification des facteurs de risque** de LEMP associée à Tysabri, y compris détails sur l'algorithme d'estimation du risque de LEMP résumant le risque de LEMP par facteur de risque (statut des anticorps anti-virus John Cunningham [JCV], utilisation antérieure d'IS et durée du traitement [par année de traitement]), et stratification de ce risque par valeur d'indice le cas échéant.

- Rappel selon lequel, indépendamment de la présence ou de l'absence de facteurs de risque de LEMP, une vigilance clinique accrue vis-à-vis de la LEMP doit être maintenue chez tous les patients traités par Tysabri et au cours des 6 mois suivant **l'arrêt du traitement**.
- Informations détaillées concernant l'évaluation clinique dans la LEMP, incluant les caractéristiques cliniques qui peuvent aider à différencier les lésions de la SEP de celles de la LEMP.
- Déclaration selon laquelle toutes les données disponibles pour caractériser le risque de LEMP proviennent de la voie d'administration IV. Compte tenu des profils de PD similaires, le même risque de LEMP et les mêmes facteurs de risque pertinents sont supposés pour les différentes voies d'administration.
- Rappel que les patients doivent recevoir la carte patient et que celle-ci peut être obtenue auprès de la filiale locale de Biogen.
- Rappel qu'il est de la responsabilité du neurologue traitant de déterminer à intervalles réguliers que l'administration de Tysabri par voie SC en dehors du cadre hospitalier est adaptée au patient et d'assurer une surveillance appropriée afin de détecter l'apparition d'une LEMP (incluant l'identification des facteurs de risque et un dépistage par IRM).
- Mention que l'administration de Tysabri par voie SC en dehors du cadre hospitalier ne remplace pas la nécessité d'un suivi régulier et d'une surveillance clinique du patient par son neurologue.

Carte patient :

- Rappel aux patients de présenter la carte à tout médecin et/ou soignant impliqué dans leur traitement, et de conserver la carte avec eux pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose de Tysabri.
- Rappel aux patients de lire attentivement la notice avant de commencer Tysabri, et de ne pas commencer Tysabri en cas de problème grave du système immunitaire.
Rappel aux patients de ne prendre aucun autre médicament à long terme contre la SEP pendant la prise de Tysabri.
- Description de la LEMP, des symptômes potentiels et de la prise en charge de la LEMP.
- Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables.
- Détails sur le patient, le médecin traitant et la date de début du traitement par Tysabri.

Formulaires d'instauration et de poursuite du traitement :

- Informations sur la LEMP et l'IRIS, y compris le risque de développer une LEMP pendant le traitement par Tysabri, stratifié par le traitement antérieur avec des immunosuppresseurs et l'infection par le JCV.
- Confirmation que le médecin a discuté des risques de LEMP et du risque d'IRIS si le traitement est interrompu suite à une suspicion de LEMP, et confirmation que le patient comprend les risques de LEMP et qu'il a reçu un exemplaire du formulaire d'instauration du traitement et une carte patient.
- Informations sur le patient et nom du prescripteur.
- Le formulaire de poursuite du traitement doit comporter les éléments qui figurent sur le formulaire d'instauration du traitement avec, en plus, une déclaration relative à l'augmentation du risque avec la durée du traitement et au risque accru au-delà de 24 mois.

Formulaire d'arrêt du traitement

- Information du patient de la persistance du risque de LEMP dans les 6 mois suivant l'arrêt de Tysabri et de la nécessité de conserver la carte patient sur lui après l'arrêt du traitement.
- Rappel des symptômes de la LEMP et des moments auxquels une IRM est nécessaire.
- Déclaration des effets indésirables.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TYSABRI 300 mg solution à diluer pour perfusion
natalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 15 mL de solution à diluer contient 300 mg de natalizumab (20 mg par mL). Après dilution, la solution pour perfusion contient environ 2,6 mg/mL de natalizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

phosphate de sodium, monobasique, monohydraté ; phosphate de sodium, dibasique, heptahydraté ; chlorure de sodium ; polysorbate 80 (E 433) et eau pour préparations injectables.

Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 15 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Diluer avant perfusion.
Ne pas agiter après la dilution.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/346/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

TYSABRI 300 mg solution à diluer pour perfusion
Natalizumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Diluer avant perfusion. Ne pas agiter après la dilution.

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

15 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tysabri 150 mg solution injectable en seringue préremplie
natalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 150 mg de natalizumab dans une solution de 1 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

phosphate de sodium, monobasique, monohydraté ; phosphate de sodium, dibasique, heptahydraté ; chlorure de sodium ; polysorbate 80 (E 433) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
2 seringues préremplies

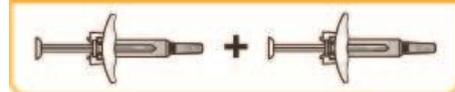
5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Utiliser 2 seringues de 150 mg
Dose complète = 300 mg



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Les seringues peuvent être laissées à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 24 heures maximum. Ne pas les remettre au réfrigérateur.

Noter la date et l'heure de sortie du réfrigérateur

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/346/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

PLATEAU DE SERINGUES

1. AUTRE

Utiliser deux seringues de 150 mg

Dose complète = 300 mg

Texte à apposer sur la partie détachable

2 x Tysabri 150 mg SC

Lot

EXP

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tysabri 150 mg solution injectable
natalizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion natalizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

En plus de cette notice, vous recevrez une carte patient. Celle-ci comporte des informations importantes relatives à la sécurité d'utilisation ; vous devez prendre connaissance de ces informations avant et pendant le traitement par Tysabri.

- Gardez cette notice ainsi que la carte patient, vous pourriez avoir besoin de les relire. Conservez la notice et la carte patient avec vous pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose de ce médicament, car des effets secondaires peuvent se produire même après l'arrêt du traitement.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tysabri et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tysabri
3. Comment Tysabri est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tysabri
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tysabri et dans quels cas est-il utilisé

Tysabri est utilisé pour traiter la sclérose en plaques (SEP). Il contient la substance active appelée natalizumab, un anticorps monoclonal.

La SEP provoque une inflammation du cerveau qui endommage les cellules nerveuses. Cette inflammation se produit lorsque les globules blancs pénètrent dans le cerveau et la moelle épinière. Ce médicament empêche les globules blancs d'atteindre le cerveau, diminuant ainsi les lésions nerveuses associées à la SEP.

Symptômes de la sclérose en plaques

Les symptômes de SEP peuvent varier d'un patient à l'autre et il est possible que vous ne présentiez aucun des symptômes décrits ici.

Ceux-ci peuvent comporter : troubles de la marche, engourdissement du visage, des bras ou des jambes ; problèmes de vue ; fatigue ; sensation de déséquilibre ou d'étourdissement ; problèmes urinaires et intestinaux ; difficultés à penser et à se concentrer ; dépression ; douleur aiguë ou chronique ; problèmes sexuels ; raideurs et spasmes musculaires.

L'aggravation de ces symptômes est une *poussée* de SEP. Elle peut être brutale, avec apparition des symptômes en quelques heures, ou progressive, évoluant sur plusieurs jours. Les symptômes s'améliorent ensuite progressivement (phénomène qualifié de rémission).

Comment Tysabri peut aider

Au cours des études, ce médicament a réduit de moitié les effets invalidants de la SEP et a diminué de deux-tiers environ le nombre de poussées de SEP. Pendant votre traitement avec ce médicament, vous ne constaterez peut-être pas d'amélioration mais il pourra empêcher l'aggravation de votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tysabri

Avant de débiter le traitement par ce médicament, il est primordial de discuter avec votre médecin des bénéfices que vous pouvez attendre de ce traitement ainsi que des risques éventuels qui lui sont associés.

Tysabri ne doit jamais vous être administré

- Si vous êtes **allergique** au natalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si votre médecin a **diagnostiqué une LEMP** (*leucoencéphalopathie multifocale progressive*), qui est une infection peu fréquente du cerveau.
- Si vous avez des perturbations graves du **système immunitaire**, dues à une maladie (telle que l'infection par le VIH ou à un médicament que vous prenez, ou avez pris dans le passé (voir ci-dessous)).
- Si vous prenez des **médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire**, y compris certains autres médicaments utilisés pour traiter la SEP. Ces médicaments ne doivent pas être utilisés avec Tysabri.
- Si vous **avez un cancer** (sauf s'il s'agit d'un cancer de la peau de type *basocellulaire*).

Avertissements et précautions

Vous devez discuter avec votre médecin pour savoir si Tysabri est le traitement le plus approprié pour vous. Faites-le avant de commencer à prendre Tysabri, et lorsque vous l'aurez reçu depuis plus de deux ans.

Infection cérébrale possible (LEMP)

Certaines personnes recevant ce médicament (moins de 1 sur 100) ont eu une infection cérébrale peu fréquente appelée LEMP (*leucoencéphalopathie multifocale progressive*). La LEMP peut entraîner un handicap sévère ou le décès.

- Avant de commencer le traitement, **tous les patients doivent faire des analyses de sang** prescrites par le médecin pour détecter une infection par le virus JC. Le virus JC est un virus fréquent qui ne rend normalement pas malade. Toutefois, la LEMP est liée à une augmentation du virus JC dans le cerveau. La raison de cette augmentation chez certains patients traités par Tysabri n'est pas claire. Avant et pendant le traitement, votre médecin vérifiera si vous avez des anticorps contre le virus JC dans le sang, ces anticorps témoignent que vous avez été infecté par le virus JC.
- Votre médecin vous fera passer un **examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM)**, qui sera répété pendant le traitement pour exclure une LEMP.
- **Les symptômes de LEMP** peuvent être similaires à une poussée de SEP (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*). Vous pouvez également être atteint de LEMP jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par Tysabri.

Informez votre médecin dès que possible si vous remarquez que votre SEP s'aggrave, si vous remarquez de nouveaux symptômes pendant votre traitement par Tysabri ou jusqu'à 6 mois après le traitement.

- **Dites à votre conjoint ou aux personnes qui s'occupent de vous** ce qu'il faut surveiller (voir également rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*). Certains symptômes peuvent être difficiles à détecter par vous-même, comme des changements d'humeur ou de comportement, une confusion, des difficultés à parler et des difficultés de communication. Si vous présentez l'un de ces symptômes, **vous devrez peut-être passer d'autres examens**. Continuez à surveiller les symptômes dans les 6 mois après l'arrêt de Tysabri.
- Conservez la carte patient que votre médecin vous a donnée. Elle contient ces informations. Montrez-la à votre conjoint ou aux personnes qui s'occupent de vous.

Trois choses peuvent augmenter votre risque de LEMP sous Tysabri. Si vous présentez deux de ces facteurs de risque ou plus, le risque est encore plus élevé :

- **Si vous avez des anticorps contre le virus JC** dans le sang. Ces anticorps sont le signe que le virus est présent dans votre corps. Vous serez testé avant et pendant le traitement par Tysabri.
- **Si vous êtes traité pendant une longue période** par Tysabri, surtout si cette période est supérieure à deux ans.
- **Si vous avez pris précédemment un médicament appelé immunosuppresseur**, qui affaiblit votre système immunitaire.

Une autre affection, appelée NCG due au JCV (*neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC*), est également causée par le virus JC et a été observée chez certains patients recevant Tysabri. Les symptômes de la NCG due au JCV sont similaires à ceux de la LEMP.

Pour les personnes présentant un risque plus faible de développer une LEMP, votre médecin pourra répéter l'analyse régulièrement pour s'assurer que :

- Vous n'avez toujours pas d'anticorps anti-virus JC dans le sang.
- Vous présentez toujours un faible taux d'anticorps anti-virus JC dans le sang, si vous avez été traité(e) pendant plus de 2 ans.

En cas de LEMP

La LEMP peut être traitée, et le traitement par Tysabri sera arrêté. Cependant, certaines personnes présentent une réaction lorsque Tysabri est éliminé de l'organisme. Cette réaction (connue sous le nom d'IRIS ou syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) risque d'aggraver votre état de santé, notamment avec une dégradation de la fonction cérébrale.

Attention aux autres infections

Certaines infections autres que la LEMP peuvent également être graves et peuvent être dues à des virus, des bactéries et d'autres causes.

Si vous pensez avoir une infection, **informez-en immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ère** (voir également rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*).

Diminution des plaquettes sanguines

Le natalizumab peut réduire le nombre de plaquettes dans le sang, qui sont responsables de la coagulation. Il peut en résulter une anomalie appelée « thrombocytopénie » (voir rubrique 4), dans laquelle le sang peut ne pas coaguler suffisamment rapidement pour arrêter les saignements. Cela peut entraîner des bleus (hématomes) et d'autres problèmes plus graves comme des saignements excessifs. Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez des bleus inexplicables, des taches rouges ou violettes sur la peau (appelées « pétéchie »), des coupures de la peau dont le saignement ne s'interrompt pas ou continue de suinter, des saignements prolongés des gencives ou du nez, du sang dans les urines ou les selles ou un saignement dans le blanc des yeux.

Enfants et adolescents

N'administrez pas ce médicament aux enfants ou aux adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Tysabri

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Vous **ne devez pas** recevoir ce médicament si vous êtes actuellement traité par des médicaments qui affaiblissent votre **système immunitaire**, y compris certains autres médicaments pour traiter votre SEP.
- Il est possible que vous ne puissiez pas prendre ce médicament si vous avez **déjà pris** des médicaments agissant sur le système immunitaire.

Grossesse et allaitement

- **Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte**, sauf si vous en avez discuté au préalable avec votre médecin. Veillez à informer immédiatement votre médecin de toute grossesse en cours, suspectée ou envisagée.
- **Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Tysabri.** Votre médecin vous aidera à décider si vous devez choisir d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter votre traitement par ce médicament.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Le risque pour le bébé et le bénéfice pour la mère seront pris en compte par votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les sensations vertigineuses sont un effet indésirable très fréquent. Si vous êtes concerné, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.

Tysabri contient du sodium

Chaque flacon de ce médicament contient 2,3 mmol (soit 52 mg) de sodium. Après dilution, ce médicament contient 17,7 mmol (soit 406 mg) de sodium par dose. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

3. Comment Tysabri est administré

La perfusion IV de Tysabri sera administrée par un médecin spécialiste du traitement de la SEP. Votre médecin pourra remplacer directement un autre traitement de la SEP par Tysabri s'il n'y a pas de signes d'anomalies dues à votre traitement antérieur.

- Votre médecin vous demandera de faire une **analyse de sang** pour détecter la présence d'anticorps anti-virus JC et d'éventuelles anomalies.
- Votre médecin vous prescrira un **examen IRM**, qui sera répété pendant le traitement.
- **En cas de remplacement de certains médicaments utilisés pour traiter la SEP**, votre médecin pourra vous recommander d'attendre un certain temps pour s'assurer que la majeure partie des médicaments antérieurs a été éliminée de votre organisme.
- Pour les adultes, la dose recommandée est de 300 mg, administrés une fois toutes les 4 semaines.

- Tysabri doit être dilué avant son administration. Il vous sera administré sous forme de perfusion intraveineuse, généralement posée au niveau du bras. Cette perfusion durera 1 heure.
- Les instructions relatives à la préparation et l'administration de ce médicament sont fournies à la fin de cette notice à l'attention des professionnels de santé.

Si vous arrêtez de recevoir Tysabri

Il est essentiel de prendre régulièrement Tysabri, en particulier au cours des premiers mois de traitement. Il est essentiel de continuer votre traitement aussi longtemps que vous et votre médecin pensez qu'il est utile. Les patients ayant reçu une ou deux perfusions de Tysabri suivies d'une période d'arrêt de traitement de trois mois ou plus sont plus à risque de présenter une réaction allergique lors de la reprise du traitement.

Surveillance des réactions allergiques

Quelques patients ont présenté une réaction allergique à ce médicament. Votre médecin pourra surveiller la survenue de réactions allergiques pendant les perfusions et pendant l'heure qui suit. Voir également rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*.

Si vous oubliez une prise de Tysabri

Si vous n'avez pas pu avoir votre perfusion habituelle de Tysabri, voyez avec votre médecin comment reprendre votre traitement dès que possible. Vous continuerez ensuite votre traitement avec une perfusion de Tysabri toutes les 4 semaines.

Tysabri sera-t-il toujours efficace ?

Chez certains patients recevant Tysabri, les défenses naturelles de l'organisme finissent par empêcher le médicament d'agir correctement car l'organisme produit des anticorps dirigés contre le médicament. Votre médecin pourra vérifier si c'est le cas pour vous grâce à des analyses de sang et arrêtera le traitement, si nécessaire.

Si vous avez d'autres questions concernant Tysabri, demandez plus d'informations à votre médecin. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets suivants.

Signes d'infection du cerveau

- Changements de personnalité et de comportement tels que confusion, délire ou perte de connaissance
- Convulsions (crises convulsives)
- Maux de tête
- Nausées/vomissements
- Nuque raide
- Sensibilité extrême à la lumière vive
- Fièvre
- Éruption cutanée (n'importe où sur le corps)

Ces symptômes peuvent être causés par une infection du cerveau (*encéphalite ou LEMP*) ou de son enveloppe externe (*méningite*).

Signes d'autres infections graves

- Fièvre inexpliquée
- Diarrhée sévère
- Essoufflement
- Sensations vertigineuses prolongées
- Maux de tête
- Perte de poids
- Lassitude
- Troubles de la vision
- Douleur ou rougeur au niveau de l'œil ou des yeux.

Signes de réaction allergique

- Éruption et démangeaisons (*urticaire*)
- Œdème du visage, des lèvres ou de la langue
- Difficultés respiratoires
- Douleur ou gêne thoracique
- Augmentation ou diminution de la tension artérielle (constatée par votre médecin ou votre infirmière lors de la mesure de votre tension artérielle)

Ces effets se produisent généralement pendant ou peu après la perfusion.

Signes évocateurs d'éventuels troubles hépatiques

- Jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux)
- Urines anormalement foncées
- Anomalies des tests de la fonction hépatique

Adressez-vous immédiatement à un médecin ou à un(e) infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables énumérés ci-dessus ou si vous pensez avoir une infection. **Montrez la carte patient** ainsi que cette notice à tout médecin ou infirmier/ère qui vous traite, et pas seulement à votre neurologue.

Autres effets indésirables

Très fréquents (susceptibles de se produire chez plus d'1 personne sur 10)

- Infection urinaire
- Mal de gorge et écoulement nasal ou nez bouché
- Maux de tête
- Sensations vertigineuses
- Nausées
- Douleurs articulaires
- Fatigue
- Sensations vertigineuses, malaises (*nausées*), démangeaisons et frissons pendant ou peu après la perfusion

Fréquents (susceptibles de se produire chez moins d'1 personne sur 10)

- Anémie (diminution des globules rouges pouvant être à l'origine d'une pâleur cutanée et d'un essoufflement ou d'un manque d'énergie)
- Allergie (*hypersensibilité*)
- Frissons
- Éruption et démangeaisons (*urticaire*)
- Vomissements
- Fièvre
- Difficultés respiratoires (*dyspnée*)
- Rougeur du visage ou du corps (*bouffées de chaleur*)
- Infections herpétiques

- Gêne à l'endroit où vous avez reçu votre perfusion. Vous pourriez présenter des ecchymoses (« bleus »), des rougeurs, des douleurs, des démangeaisons ou un gonflement.

Peu fréquents (susceptibles de se produire chez moins d'1 personne sur 100)

- Allergie sévère (*réaction anaphylactique*)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
- Trouble inflammatoire après l'arrêt du médicament
- Gonflement du visage
- Augmentation du nombre de globules blancs (*éosinophilie*)
- Diminution du nombre de plaquettes sanguines
- Tendance aux bleus (purpura)

Rares (susceptibles de se produire chez moins d'1 personne sur 1 000)

- Infection herpétique de l'œil
- Anémie sévère (diminution des globules rouges pouvant être à l'origine d'une pâleur et d'un essoufflement ou d'un manque d'énergie)
- Gonflement sévère sous la peau
- Taux élevé de bilirubine dans le sang (*hyperbilirubinémie*) pouvant provoquer des symptômes tels que le jaunissement des yeux ou de la peau, de la fièvre et de la fatigue

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Infections inhabituelles (dites « *infections opportunistes* »)
- Lésions au foie

Parlez à votre médecin dès que possible si vous pensez avoir une infection.

Vous trouverez également ces informations sur la carte patient fournie par votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tysabri

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert :

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution diluée :

Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas administré immédiatement, la solution diluée doit être conservée entre 2 °C et 8 °C et être perfusée dans les 24 heures suivant sa dilution.

Ne pas utiliser ce médicament en cas de présence de particules dans le liquide et/ou d'une coloration du liquide dans le flacon.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tysabri

La substance active est le natalizumab. Chaque flacon de 15 mL de solution à diluer pour perfusion contient 300 mg de natalizumab (20 mg par mL). Une fois diluée, la solution pour perfusion contient environ 2,6 mg par mL de natalizumab.

Les autres composants sont :

Phosphate de sodium, monobasique, monohydraté

Phosphate de sodium, dibasique, heptahydraté

Chlorure de sodium (voir rubrique 2, « Tysabri contient du sodium »),

Polysorbate 80 (E 433)

Eau pour préparations injectables

Comment se présente Tysabri et contenu de l'emballage extérieur

Tysabri est un liquide transparent, incolore à légèrement opaque.

Chaque boîte contient un flacon en verre.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Pays-Bas

Fabricant

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Danemark

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

1. Avant de diluer et d'administrer Tysabri, inspectez le flacon pour vérifier l'absence de particules. Le flacon ne doit pas être utilisé s'il contient des particules et/ou si le liquide n'est pas incolore, limpide à légèrement opalescent.
2. Respectez des conditions d'asepsie pour préparer ce médicament. Retirez la capsule du flacon. Introduisez l'aiguille de la seringue dans le flacon en perçant le centre du bouchon de caoutchouc et aspirez 15 mL de solution à diluer pour perfusion.
3. Ajoutez les 15 mL de solution à diluer pour perfusion à 100 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Remuez doucement la solution pour bien mélanger. Ne pas agiter.
4. Tysabri ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou diluants.
5. Inspectez visuellement le médicament dilué pour vérifier l'absence de particules ou de coloration avant l'administration. Ne pas utiliser en cas de présence de particules ou de coloration.
6. Le médicament dilué doit être utilisé dès que possible et dans un délai maximum de 24 heures après la dilution. Si le médicament dilué est conservé à une température de 2 °C à 8 °C (ne pas congeler), laissez la solution se réchauffer à température ambiante avant la perfusion.
7. La solution diluée doit être perfusée par voie intraveineuse pendant 1 heure à un débit d'environ 2 mL par minute.
8. Dès que la perfusion est terminée, rincez la voie intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg par mL (0,9 %).
9. Chaque flacon est exclusivement à usage unique.
10. Afin d'améliorer la traçabilité d'un médicament biologique, le nom (Tysabri) et le numéro de lot du produit administré doivent être consignés de façon claire.
11. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information du patient

Tysabri 150 mg solution injectable en seringue préremplie natalizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

En plus de cette notice, vous recevrez une carte patient. Celle-ci comporte des informations importantes relatives à la sécurité d'utilisation ; vous devez prendre connaissance de ces informations avant et pendant le traitement par Tysabri.

- Gardez cette notice ainsi que la carte patient, vous pourriez avoir besoin de les relire. Conservez la notice et la carte patient avec vous pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose de ce médicament, car des effets secondaires peuvent se produire même après l'arrêt du traitement.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. **Qu'est-ce que Tysabri et dans quels cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tysabri**
3. **Comment Tysabri est administré**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels ?**
5. **Comment conserver Tysabri**
6. **Contenu de l'emballage et autres informations**

1. **Qu'est-ce que Tysabri et dans quels cas est-il utilisé**

Tysabri est utilisé pour traiter la sclérose en plaques (SEP). Il contient la substance active appelée natalizumab. C'est un *anticorps monoclonal*.

La SEP provoque une inflammation du cerveau qui endommage les cellules nerveuses. Cette inflammation se produit lorsque les globules blancs pénètrent dans le cerveau et la moelle épinière. Ce médicament empêche les globules blancs d'atteindre le cerveau, diminuant ainsi les lésions nerveuses associées à la SEP.

Symptômes de la sclérose en plaques

Les symptômes de SEP peuvent varier d'un patient à l'autre et il est possible que vous ne présentiez aucun des symptômes décrits ici.

Ceux-ci peuvent comporter : troubles de la marche, engourdissement du visage, des bras ou des jambes ; problèmes de vue ; fatigue ; sensation de déséquilibre ou d'étourdissement ; problèmes urinaires et intestinaux ; difficultés à penser et à se concentrer ; dépression ; douleur aiguë ou chronique ; problèmes sexuels ; raideurs et spasmes musculaires.

L'aggravation de ces symptômes est une *poussée* de SEP. Elle peut être brutale, avec apparition des symptômes en quelques heures, ou progressive, évoluant sur plusieurs jours. Les symptômes s'améliorent ensuite progressivement (phénomène qualifié de *rémission*).

Comment Tysabri peut aider

Au cours des études, ce médicament a réduit de moitié les effets invalidants de la SEP et a diminué de deux-tiers environ le nombre de poussées de SEP. Pendant votre traitement avec ce médicament, vous ne constaterez peut-être pas d'amélioration mais il pourra empêcher l'aggravation de votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tysabri

Avant de débiter le traitement par ce médicament, il est primordial de discuter avec votre médecin des bénéfices que vous pouvez attendre de ce traitement ainsi que des risques éventuels qui lui sont associés.

Tysabri ne doit jamais vous être administré

- Si vous êtes **allergique** au natalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si votre médecin a diagnostiqué une **LEMP** (*leucoencéphalopathie multifocale progressive*), qui est une infection peu fréquente du cerveau.
- Si vous avez des perturbations graves du **système immunitaire** (dues à une maladie (telle que le VIH ou à un médicament que vous prenez, ou avez pris dans le passé) (voir ci-dessous).
- Si vous prenez des **médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire**, y compris certains autres médicaments utilisés pour traiter la SEP. Ces médicaments ne doivent pas être utilisés avec Tysabri.
- Si vous **avez un cancer** (sauf s'il s'agit d'un cancer de la peau de type *basocellulaire*).

Avertissements et précautions

Vous devez discuter avec votre médecin pour savoir si Tysabri est le traitement le plus approprié pour vous. Faites-le avant de commencer à prendre ce médicament, et lorsque vous l'aurez reçu depuis plus de deux ans.

Infection cérébrale possible (LEMP)

Certaines personnes recevant ce médicament (moins de 1 sur 100) ont eu une infection cérébrale peu fréquente appelée LEMP (*leucoencéphalopathie multifocale progressive*). La LEMP peut entraîner un handicap sévère ou le décès.

- Avant de commencer le traitement, **tous les patients doivent faire des analyses de sang** prescrites par le médecin pour détecter une infection par le virus JC. Le virus JC est un virus fréquent qui ne rend normalement pas malade. Toutefois, la LEMP est liée à une augmentation du virus JC dans le cerveau. La raison de cette augmentation chez certains patients traités par Tysabri n'est pas claire. Avant et pendant le traitement, votre médecin vérifiera si vous avez des anticorps contre le virus JC dans le sang, ces anticorps témoignent que vous avez été infecté par le virus JC.
- Votre médecin vous fera passer un **examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM)**, qui sera répété pendant le traitement pour exclure une LEMP.
- **Les symptômes de LEMP** peuvent être similaires à une poussée de SEP (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*). Vous pouvez également être atteint de LEMP jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par Tysabri.

Informez votre médecin dès que possible si vous remarquez que votre SEP s'aggrave, si vous remarquez de nouveaux symptômes pendant votre traitement par Tysabri ou jusqu'à 6 mois après le traitement.

- **Dites à votre conjoint ou aux personnes qui s'occupent de vous** ce qu'il faut surveiller (voir également rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*). Certains symptômes

peuvent être difficiles à détecter par vous-même, comme des changements d'humeur ou de comportement, une confusion, des difficultés à parler et des difficultés de communication. Si vous présentez l'un de ces symptômes, **vous devrez peut-être passer d'autres examens**. Continuez à surveiller les symptômes dans les 6 mois après l'arrêt de Tysabri.

- Conservez la carte patient que votre médecin vous a donnée. Elle contient ces informations. Montrez-la à votre conjoint ou aux personnes qui s'occupent de vous.

Trois choses peuvent augmenter votre risque de LEMP sous Tysabri. Si vous présentez deux de ces facteurs de risque ou plus, le risque est encore plus élevé :

- **Si vous avez des anticorps contre le virus JC** dans le sang. Ces anticorps sont le signe que le virus est présent dans votre corps. Vous serez testé avant et pendant le traitement par Tysabri.
- **Si vous êtes traité pendant une longue période** par Tysabri, surtout si cette période est supérieure à deux ans.
- **Si vous avez pris précédemment un médicament appelé immunosuppresseur**, qui affaiblit votre système immunitaire.

Une autre affection, appelée NCG due au JCV (*neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC*), est également causée par le virus JC et a été observée chez certains patients recevant ce médicament. Les symptômes de la NCG due au JCV sont similaires à ceux de la LEMP.

Pour les personnes présentant un risque plus faible de développer une LEMP, votre médecin pourra répéter l'analyse régulièrement pour s'assurer que :

- Vous n'avez toujours pas d'anticorps anti-virus JC dans le sang.
- Vous présentez toujours un faible taux d'anticorps anti-virus JC dans le sang, si vous avez été traité(e) pendant plus de 2 ans.

En cas de LEMP

La LEMP peut être traitée, et le traitement par Tysabri sera arrêté. Cependant, certaines personnes **présentent une réaction** lorsque Tysabri est éliminé de l'organisme. Cette réaction (connue sous le nom d'**IRIS** ou *syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire*) risque d'aggraver votre état de santé, notamment avec une dégradation de la fonction cérébrale.

Attention aux autres infections

Certaines infections autres que la LEMP peuvent également être graves et peuvent être dues à des virus, des bactéries et d'autres causes.

Si vous pensez avoir une infection, **informez-en immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ère** (voir également rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*).

Diminution des plaquettes sanguines

Le natalizumab peut réduire le nombre de plaquettes dans le sang, qui sont responsables de la coagulation. Il peut en résulter une anomalie appelée « thrombocytopénie » (voir rubrique 4), dans laquelle le sang peut ne pas coaguler suffisamment rapidement pour arrêter les saignements. Cela peut entraîner des bleus (hématomes) et d'autres problèmes plus graves comme des saignements excessifs. Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez des bleus inexplicables, des taches rouges ou violettes sur la peau (appelées « pétéchies »), des coupures de la peau dont le saignement ne s'interrompt pas ou continue de suinter, des saignements prolongés des gencives ou du nez, du sang dans les urines ou les selles ou un saignement dans le blanc des yeux.

Enfants et adolescents

N'administrez pas ce médicament aux enfants ou aux adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Tysabri

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- **Vous ne devez pas recevoir ce médicament** si vous êtes actuellement traité par des médicaments qui affaiblissent votre **système immunitaire**, y compris certains autres médicaments pour traiter votre SEP.
- Il est possible que vous ne puissiez pas prendre ce médicament si vous avez **déjà** pris des médicaments agissant sur le système immunitaire.

Grossesse et allaitement

- **Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte**, sauf si vous en avez discuté au préalable avec votre médecin. Veillez à informer immédiatement votre médecin de toute grossesse en cours, suspectée ou envisagée.
- **Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Tysabri.** Votre médecin vous aidera à décider si vous devez choisir d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter votre traitement par ce médicament.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Le risque pour le bébé et le bénéfice pour la mère seront pris en compte par votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les sensations vertigineuses sont un effet indésirable très fréquent. Si vous êtes concerné, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.

Tysabri contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 300 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Tysabri est administré

Les injections de Tysabri vous seront prescrites par un médecin spécialiste du traitement de la SEP. Votre médecin pourra remplacer directement un autre médicament par Tysabri s'il n'y a pas de signes d'anomalies dues à votre traitement antérieur. Les injections de Tysabri seront effectuées par un professionnel de santé.

- Votre médecin vous demandera de faire une **analyse de sang** pour détecter la présence d'anticorps anti-virus JC et d'éventuelles anomalies.
- Votre médecin vous prescrira un **examen IRM**, qui sera répété pendant le traitement.
- **En cas de remplacement de certains médicaments utilisés pour traiter la SEP**, votre médecin pourra vous recommander d'attendre un certain temps pour s'assurer que la majeure partie des médicaments antérieurs a été éliminée de votre organisme.
- Si votre état de santé le permet, votre médecin pourra vous proposer de recevoir les injections en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile).

- Pour les adultes, la dose recommandée est de 300 mg, administrés une fois toutes les 4 semaines.
- Chaque dose est administrée en **deux injections** sous la peau, dans la cuisse, le ventre ou l'arrière du bras. Cela peut prendre jusqu'à 30 minutes.
- Les instructions relatives à la préparation et à l'injection de ce médicament sont fournies à la fin de cette notice à l'attention des professionnels de santé.

Si vous arrêtez de recevoir Tysabri

Il est essentiel de prendre régulièrement ce médicament, en particulier au cours des premiers mois de traitement. Il est essentiel de continuer votre traitement aussi longtemps que vous et votre médecin pensez qu'il est utile. Les patients ayant reçu une ou deux doses de Tysabri suivies d'une période d'arrêt de traitement de trois mois ou plus sont plus à risque de présenter une réaction allergique lors de la reprise du traitement.

Surveillance des réactions allergiques

Quelques patients ont présenté une réaction allergique à ce médicament. Votre médecin surveillera la survenue de réactions allergiques pendant les injections et pendant l'heure qui suit. Voir également rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*.

Si vous oubliez une prise de Tysabri

Si vous n'avez pas pu recevoir votre dose habituelle de Tysabri, voyez avec votre médecin comment reprendre votre traitement dès que possible. Vous continuerez ensuite votre traitement par Tysabri toutes les 4 semaines.

Tysabri sera-t-il toujours efficace ?

Chez certains patients recevant Tysabri, les défenses naturelles de l'organisme finissent par empêcher le médicament d'agir correctement car l'organisme produit des anticorps dirigés contre le médicament. Votre médecin pourra vérifier si c'est le cas pour vous grâce à des analyses de sang et arrêtera le traitement, si nécessaire.

Si vous avez d'autres questions concernant Tysabri, demandez plus d'informations à votre médecin. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

« Sous-cutané » est abrégé en « SC » sur l'étiquette de la seringue.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets suivants.

Signes d'infection du cerveau

- Changements de personnalité et de comportement tels que confusion, délire ou perte de connaissance
- Convulsions (crises convulsives)
- Maux de tête
- Nausées/vomissements
- Nuque raide
- Sensibilité extrême à la lumière vive
- Fièvre

- Éruption cutanée (n'importe où sur le corps)

Ces symptômes peuvent être causés par une infection du cerveau (*encéphalite ou LEMP*) ou de son enveloppe externe (*méningite*).

Signes d'autres infections graves

- Fièvre inexplicée
- Diarrhée sévère
- Essoufflement
- Sensations vertigineuses prolongées
- Maux de tête
- Perte de poids
- Lassitude
- Troubles de la vision
- Douleur ou rougeur au niveau de l'œil ou des yeux.

Signes de réaction allergique

- Éruption et démangeaisons (*urticaire*)
- Œdème du visage, des lèvres ou de la langue
- Difficultés respiratoires
- Douleur ou gêne thoracique
- Augmentation ou diminution de la tension artérielle (constatée par votre médecin ou votre infirmière lors de la mesure de votre tension artérielle)

Ces effets se produisent généralement pendant ou peu après l'injection.

Signes évocateurs d'éventuels troubles hépatiques

- Jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux)
- Urines anormalement foncées
- Anomalies des tests de la fonction hépatique

Adressez-vous immédiatement à un médecin ou à un(e) infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables énumérés ci-dessus ou si vous pensez avoir une infection. **Montrez la carte patient** ainsi que cette notice à tout médecin ou infirmier/ère qui vous traite, et pas seulement à votre neurologue.

Autres effets indésirables

Très fréquents (susceptibles de se produire chez plus d'1 personne sur 10)

- Infection urinaire
- Mal de gorge et écoulement nasal ou nez bouché
- Maux de tête
- Sensations vertigineuses
- Nausées
- Douleurs articulaires
- Fatigue

Fréquents (susceptibles de se produire chez moins d'1 personne sur 10)

- Anémie (diminution des globules rouges pouvant être à l'origine d'une pâleur cutanée et d'un essoufflement ou d'un manque d'énergie)
- Allergie (*hypersensibilité*)
- Frissons
- Éruption et démangeaisons (*urticaire*)
- Vomissements
- Fièvre
- Difficultés respiratoires (*dyspnée*)

- Rougeur du visage ou du corps (*bouffées de chaleur*)
- Infections herpétiques
- Gêne à l'endroit où vous avez reçu votre injection. Vous pourriez présenter des douleurs, des ecchymoses (« bleus »), des rougeurs, des démangeaisons ou un gonflement.

Peu fréquents (susceptibles de se produire chez moins d'1 personne sur 100)

- Allergie sévère (*réaction anaphylactique*)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
- Trouble inflammatoire après l'arrêt du médicament
- Gonflement du visage
- Augmentation du nombre de globules blancs (*éosinophilie*)
- Diminution du nombre de plaquettes sanguines
- Tendance aux bleus (purpura)

Rares (susceptibles de se produire chez moins d'1 personne sur 1 000)

- Infection herpétique de l'œil
- Anémie sévère (diminution des globules rouges pouvant être à l'origine d'une pâleur et d'un essoufflement ou d'un manque d'énergie)
- Gonflement sévère sous la peau
- Taux élevé de bilirubine dans le sang (*hyperbilirubinémie*) pouvant provoquer des symptômes tels que le jaunissement des yeux ou de la peau, de la fièvre et de la fatigue

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Infections inhabituelles du cerveau et des yeux
- Lésions au foie

Parlez à votre médecin dès que possible si vous pensez avoir une infection.

Vous trouverez également ces informations sur la carte patient fournie par votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tysabri

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Les seringues peuvent être conservées dans leur emballage d'origine pendant 24 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C). Les seringues ne doivent pas être remises au réfrigérateur.

Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser ce médicament en cas de présence de particules dans le liquide et/ou d'une coloration du liquide dans la seringue.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tysabri

La substance active est le natalizumab.

Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 150 mg de natalizumab.

Les autres composants sont :

Phosphate de sodium, monobasique, monohydraté

Phosphate de sodium, dibasique, heptahydraté

Chlorure de sodium (voir rubrique 2, « Tysabri contient du sodium »)

Polysorbate 80 (E 433)

Eau pour préparations injectables

Comment se présente Tysabri et contenu de l'emballage extérieur

Tysabri est un liquide incolore à légèrement jaune, légèrement opalescent à opalescent.

Chaque boîte contient deux seringues.

Tysabri est disponible dans des emballages contenant 2 seringues préremplies.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Pays-Bas

Fabricant

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Danemark

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

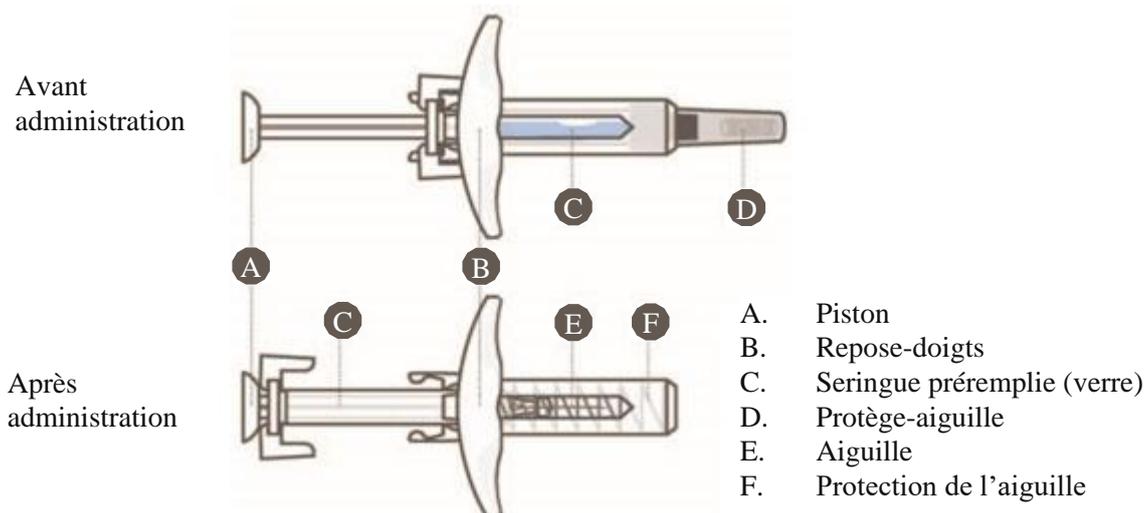
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Avant chaque administration de Tysabri en injection sous-cutanée en dehors du cadre hospitalier, par exemple à domicile, le professionnel de santé doit remplir pour chaque patient la liste de contrôle pour l'administration en dehors du cadre hospitalier afin de s'assurer que l'injection peut être effectuée.

La dose recommandée de 300 mg doit être administrée à l'aide de deux seringues préremplies de 150 mg, voir rubrique 3 ci-dessous.

Instructions d'administration

La seringue préremplie est dotée d'un système de protection de l'aiguille qui s'active automatiquement lorsque le piston est complètement enfoncé. Lorsque vous relâchez le piston, la protection de l'aiguille recouvre l'aiguille.



1. Sortez la boîte du réfrigérateur et laissez-la revenir à température ambiante (jusqu'à 25 °C) avant de réaliser les injections. Le temps de réchauffement recommandé est de 30 minutes.

La date et l'heure de retrait de la boîte du réfrigérateur doivent être inscrites sur l'emballage.

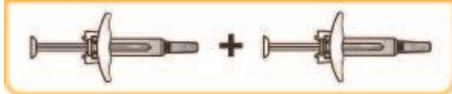
- **N'utilisez pas de sources de chaleur externes** telles que l'eau chaude pour réchauffer les seringues préremplies.
- **Ne touchez pas** à l'aiguille et **ne remettez pas** le capuchon sur l'aiguille à quelque moment que ce soit. Ceci afin d'éviter toute blessure accidentelle par piqûre avec l'aiguille.

2. **Retirez les deux seringues de médicament** du plateau. Vérifiez que le médicament contenu dans chaque seringue préremplie est une solution incolore à légèrement jaune, légèrement opalescente et essentiellement exempte de particules visibles. Il est possible d'observer des bulles d'air dans la fenêtre d'affichage. Ceci est normal et n'affectera pas la dose administrée.

- **Vérifiez les deux** seringues préremplies. Ne les utilisez pas si :
 - la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue (EXP) est dépassée.
 - ou**
 - elles ont été conservées à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant plus de 24 heures.
 - la couleur et la clarté du liquide ne correspondent pas à ce qui est mentionné ci-dessus, ou si le liquide contient des particules en suspension.
 - des signes de dommages (fissures, éclats, etc.) sont visibles.
- Si vous remarquez l'un des éléments ci-dessus, contactez **immédiatement** votre pharmacie.

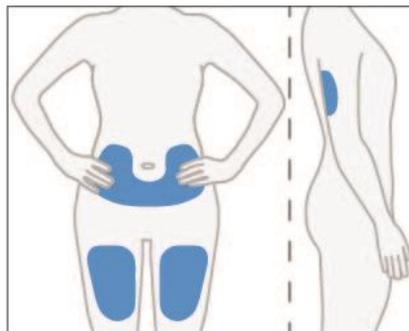
3. Une dose complète équivaut à deux seringues administrées consécutivement et à moins de 30 minutes d'intervalle l'une de l'autre.

Utiliser 2 seringues de 150 mg
Dose complète = 300 mg



4. Utilisez une technique d'aseptie (propre et exempte de germes) et une surface de travail plane pour le matériel d'injection.

5. Choisissez le premier site d'injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras.



- **En aucun cas, n'injectez** dans une zone du corps où la peau est irritée, rougie, meurtrie, infectée ou cicatricielles.

6. Effectuez la première injection.

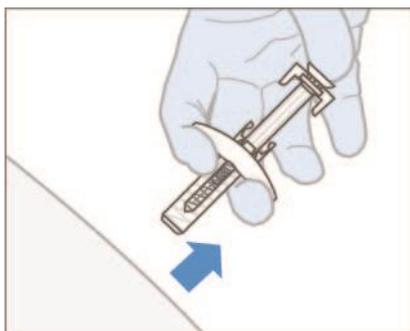
- Choisissez un site d'injection et essuyez la peau avec une lingette alcoolisée.
- Laissez sécher le site d'injection tout seul avant d'effectuer l'injection.
- **Ne touchez pas** à nouveau et **ne soufflez pas** sur cette zone avant d'effectuer l'injection.
- Retirez le protège-aiguille.
- Pincez doucement la peau autour du site d'injection nettoyé à l'aide du pouce et de l'index pour créer un léger renflement.
- Tenez la seringue préremplie à un angle de 45–90 degrés par rapport au site d'injection. Insérez rapidement l'aiguille directement dans le pli cutané jusqu'à ce qu'elle soit entièrement sous la peau.

7. Poussez lentement le piston en une seule fois sans à-coup jusqu'à ce que la seringue soit complètement vide. Ne tirez pas sur le piston.



8. Vérifiez que la seringue est vide avant de la retirer. Si vous voyez du sang, tamponnez avec du coton ou une gaze au niveau du site d'injection. Ne frottez pas la peau après l'injection. Lorsque vous

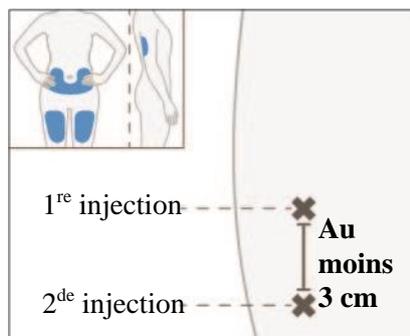
retirez la seringue du site d'injection, lâchez le piston TOUT EN tirant l'aiguille tout droit. Lorsque vous lâchez le piston, la protection de l'aiguille recouvre l'aiguille.



9. Procédez aux injections l'une après l'autre sans attendre particulièrement entre les deux. Dans le cas où la seconde injection ne pourrait pas être administrée immédiatement après la première, la seconde injection doit être administrée au plus tard 30 minutes après la première. La seconde injection doit être effectuée à au moins 3 cm du premier site d'injection.

Les patients doivent rester en observation **pendant les injections sous-cutanées et pendant l'heure qui suit**, pour détecter des signes et symptômes de réactions à l'injection, y compris une hypersensibilité. **Après les 6 premières doses de Tysabri**, quelle que soit la voie d'administration, les patients doivent être surveillés après l'injection sous-cutanée selon l'appréciation clinique.

Arrêtez rapidement l'injection dès l'apparition de tout signe ou symptôme correspondant à une réaction allergique [voir RCP, rubrique 4.4].



10. Éliminez la seringue usagée conformément aux exigences locales.