

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TYSABRI 300 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 20 mg di natalizumab.

Dopo la diluizione (vedere paragrafo 6.6), la soluzione per infusione contiene circa 2,6 mg/ml di natalizumab.

Natalizumab è un anticorpo ricombinante umanizzato anti- α 4-integrina prodotto in una linea cellulare murina mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flacone contiene 2,3 mmol (52 mg) di sodio. Dopo la diluizione in 100 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) il medicinale contiene 17,7 mmol (406 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione incolore, limpida o leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TYSABRI è indicato come monoterapia *disease-modifying* in adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia *disease-modifying* (DMT) (per le eccezioni e le informazioni riguardo ai periodi di washout vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

oppure

- Pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con TYSABRI deve essere iniziato e supervisionato costantemente da un medico con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie neurologiche, presso centri in cui sia possibile un accesso tempestivo alla Risonanza Magnetica (RM).

Ai pazienti trattati con TYSABRI deve essere consegnata la Carta di Allerta per il paziente e devono essere fornite informazioni circa i rischi del medicinale (vedere anche il foglio illustrativo). Dopo 2 anni di trattamento i pazienti devono essere informati di nuovo circa i rischi di TYSABRI, in particolare, circa l'aumento del rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), e sia i pazienti che coloro che li assistono devono essere istruiti a riconoscere i segni e i sintomi precoci di PML.

Devono essere disponibili i mezzi per trattare le reazioni di ipersensibilità e l'accesso alla RM.

Alcuni pazienti possono essere stati esposti a medicinali immunosoppressori (es. mitoxantrone, ciclofosfamide, azatioprina). Tali medicinali possono causare una prolungata immunosoppressione, anche dopo la sospensione della loro somministrazione. Quindi, prima di iniziare la terapia con TYSABRI (vedere anche paragrafo 4.4), il medico deve accertarsi che tali pazienti non siano immunocompromessi.

Posologia

TYSABRI 300 mg deve essere somministrato attraverso un'infusione endovenosa una volta ogni 4 settimane.

Si deve valutare attentamente l'opportunità di proseguire il trattamento nei pazienti che dopo 6 mesi non dimostrano evidenze di benefici terapeutici.

I dati sulla sicurezza e l'efficacia di natalizumab a 2 anni provengono da studi controllati in doppio cieco. Dopo 2 anni la prosecuzione della terapia deve essere presa in considerazione soltanto dopo una rivalutazione dei possibili benefici e rischi. I pazienti devono essere informati di nuovo circa i fattori di rischio di PML, cioè la durata del trattamento, l'uso di farmaci immunosoppressori antecedente alla somministrazione di TYSABRI e la presenza di anticorpi anti-JCV (virus di John Cunningham) (vedere paragrafo 4.4).

Risomministrazione

L'efficacia della risomministrazione del prodotto non è stata stabilita, per la sicurezza vedere paragrafo 4.4.

Popolazioni speciali

Persone anziane

TYSABRI non è raccomandato in pazienti di età superiore a 65 anni a causa della mancanza di dati in questa popolazione di pazienti.

Compromissione renale ed epatica

Non sono stati condotti studi al fine di verificare gli effetti della compromissione renale o epatica. Il meccanismo di eliminazione del medicinale ed i risultati emersi dagli studi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che non sia necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TYSABRI nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni di età non sono state stabilite. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1.

Modo di somministrazione

TYSABRI è per uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dopo la diluizione (vedere paragrafo 6.6), l'infusione deve essere somministrata in un arco di tempo di circa 1 ora e i pazienti devono essere tenuti in osservazione sia durante l'infusione sia per 1 ora dopo la fine dell'infusione per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità.

TYSABRI non deve essere somministrato mediante un'iniezione in bolo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al natalizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

I pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli trattati con terapie immunosoppressive concomitanti o quelli immunocompromessi da terapie precedenti, vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Associazione con altre DMT.

Tumori maligni in fase attiva diagnosticati ad eccezione dei pazienti con carcinoma cutaneo basocellulare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

L'uso di TYSABRI è stato associato ad un aumentato rischio di PML, un'infezione opportunistica causata dal virus JC, che può risultare fatale o provocare grave disabilità. A causa di questo aumentato rischio di sviluppare PML, è necessario che specialista e paziente rivalutino i rischi e i benefici di TYSABRI su base individuale; i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio a intervalli regolari per tutta la durata del trattamento e devono essere istruiti, insieme a coloro che li assistono, a riconoscere i segni e i sintomi precoci di PML. Il virus JC provoca inoltre neuronopatia delle cellule granulari da virus JC (JCV granule cell neuronopathy – JCV GCN), che è stata riportata in pazienti trattati con TYSABRI. I sintomi della JCV GCN sono simili ai sintomi di PML (cioè sindrome cerebellare).

I seguenti fattori di rischio sono associati ad un aumento del rischio di PML.

- Presenza di anticorpi anti JCV.
- Durata del trattamento, in particolare superati i 2 anni. Dopo 2 anni, tutti i pazienti devono essere informati nuovamente riguardo al rischio di PML associato a TYSABRI.
- Uso di farmaci immunosoppressori antecedente alla somministrazione di TYSABRI.

Pazienti positivi agli anticorpi anti-JCV presentano un maggior rischio di insorgenza di PML rispetto ai pazienti negativi agli anticorpi anti-JCV. Pazienti che presentano tutti e tre i fattori di rischio di PML (cioè sono positivi agli anticorpi anti-JCV e hanno ricevuto una terapia con TYSABRI per più di 2 anni e hanno ricevuto in precedenza una terapia immunosoppressiva) presentano un rischio significativamente più elevato di PML.

Nei pazienti trattati con TYSABRI che sono positivi agli anticorpi anti-JCV e che non hanno ricevuto in precedenza una terapia immunosoppressiva, il livello di risposta anticorpale anti-JCV (index) è associato al livello di rischio di PML.

Nei pazienti considerati ad alto rischio, il trattamento con TYSABRI va proseguito solo nel caso in cui i benefici superino i rischi. Per quanto riguarda la stima del rischio di PML nei vari sottogruppi di pazienti, si prega di consultare le Informazioni e le Linee Guida per la Gestione destinate ai medici.

Analisi degli anticorpi anti-JCV

L'analisi degli anticorpi anti-JCV fornisce informazioni di supporto per la stratificazione del rischio di un trattamento con TYSABRI. Si raccomanda di eseguire il test per gli anticorpi anti-JCV nel siero prima di iniziare la terapia con TYSABRI o in pazienti che ricevono il medicinale che non sono stati testati per la presenza degli anticorpi. I pazienti negativi per gli anticorpi anti-JCV possono essere ancora a rischio di PML per ragioni quali una nuova infezione da JCV, fluttuazione dello stato anticorpale o un risultato falso-negativo del test. Si raccomanda di ripetere il test ogni 6 mesi nei pazienti negativi per gli anticorpi anti-JCV. Nei pazienti con index basso e che non hanno ricevuto in precedenza una terapia immunosoppressiva, si raccomanda di ripetere il test ogni 6 mesi, una volta raggiunti i 2 anni di trattamento.

Per la diagnosi di PML non deve essere usato il test per gli anticorpi anti-JCV (ELISA). L'uso di plasmateresi (PLEX) o di immunoglobulina per via endovenosa (IVIg) può influire sulla validità dell'interpretazione del test per gli anticorpi anti-JCV nel siero. I pazienti non devono essere sottoposti al test per gli anticorpi anti-JCV nelle 2 settimane successive alla PLEX, a causa dell'eliminazione degli anticorpi dal siero, o nei 6 mesi successivi all'IVIg (cioè 6 mesi = 5 volte l'emivita delle immunoglobuline).

Per ulteriori informazioni sull'analisi degli anticorpi anti-JCV, vedere le Informazioni e le Linee Guida destinate ai medici.

Screening di risonanza magnetica (RM) per la PML

Prima di iniziare la terapia con TYSABRI, deve essere disponibile una RM recente (solitamente eseguita negli ultimi 3 mesi) da usare come riferimento. La RM deve essere ripetuta almeno su base annuale. Si deve considerare di eseguire esami di RM più frequenti (es. ogni 3-6 mesi) mediante protocollo abbreviato nei pazienti a maggior rischio di sviluppare la PML, che comprendono:

- Pazienti che presentano tutti e tre i fattori di rischio di PML (cioè, sono positivi agli anticorpi anti-JCV e hanno ricevuto una terapia con TYSABRI per più di 2 anni e hanno ricevuto in precedenza una terapia immunosoppressiva),

oppure

- Pazienti con alto index anticorpale anti-JCV che hanno ricevuto una terapia con TYSABRI per più di 2 anni e non hanno ricevuto in precedenza una terapia immunosoppressiva.

Recenti evidenze suggeriscono che, il rischio di PML è basso con un index pari o inferiore a 0,9 e aumenta considerevolmente al di sopra di 1,5 nei pazienti che sono stati in terapia con TYSABRI per oltre 2 anni (vedere le Informazioni e le Linee Guida destinate ai medici per ulteriori informazioni).

Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di TYSABRI in caso di passaggio da terapie DMT con effetto immunosoppressore. Non è noto se i pazienti che passano da queste terapie a TYSABRI hanno un aumentato rischio di PML; pertanto, questi pazienti devono essere monitorati con maggiore frequenza (analogamente ai pazienti che passano dagli immunosoppressori a TYSABRI).

Si deve considerare la PML come diagnosi differenziale in qualsiasi paziente con sclerosi multipla in terapia con TYSABRI che manifesti sintomi neurologici e/o nuove lesioni cerebrali alla RM. Sono stati riportati casi di PML asintomatica sulla base della RM e presenza nel liquido cerebrospinale di DNA per JCV.

I medici devono fare riferimento alle Informazioni e Linee Guida destinate ai medici per ulteriori informazioni sulla gestione del rischio di PML nei pazienti trattati con TYSABRI.

Se si sospetta una PML o una JCV GCN, il trattamento deve essere sospeso fino a quando non sia stata esclusa la PML.

Il medico deve valutare il paziente per determinare se tali sintomi siano indicativi di una disfunzione neurologica ed eventualmente se questi siano tipici della SM oppure se facciano sospettare la presenza di PML o JCV GCN. Nel caso di dubbio, si deve considerare un'ulteriore valutazione, compresi una RM preferibilmente con mezzo di contrasto (da confrontare con la RM basale eseguita prima del trattamento), l'esame del liquido cerebrospinale (LCS) per la ricerca del DNA del virus JC e la ripetizione degli esami neurologici, come descritto nelle Informazioni e linee guida destinate ai medici per la gestione di pazienti con sclerosi multipla (v. Supporto formativo). Una volta che il medico abbia escluso la presenza di PML e/o JCV GCN (ripetendo se necessario le indagini cliniche, di imaging e/o di laboratorio in caso il sospetto clinico permanesse), la somministrazione di TYSABRI potrà essere ripresa.

Il medico dev'essere particolarmente attento ai sintomi che possano suggerire una PML o una JCV GCN e che potrebbero passare inosservati al paziente (es. sintomi cognitivi, psichiatrici o sindrome cerebellare). I pazienti devono anche essere avvisati di informare il loro partner o coloro che li assistono circa il trattamento a cui sono sottoposti, poiché questi potrebbero notare dei sintomi di cui il paziente non si rende conto.

È stata riportata insorgenza di PML dopo la sospensione di TYSABRI in pazienti che non presentavano segni indicativi di PML al momento della sospensione. All'incirca per i 6 mesi successivi alla sospensione del trattamento con TYSABRI sia i pazienti che i medici devono continuare a seguire lo stesso protocollo di monitoraggio e vigilare per l'eventuale comparsa di nuovi segni o sintomi che possano essere indicativi di PML.

Se un paziente sviluppa PML, il trattamento con TYSABRI deve essere sospeso definitivamente.

Dopo la ricostituzione del sistema immunitario in pazienti immunocompromessi con PML, è stato osservato un miglioramento dell'esito.

PML e IRIS (sindrome infiammatoria da immunoricostituzione)

La sindrome IRIS insorge in quasi tutti i pazienti con PML dopo la sospensione o la rimozione attiva del medicinale, per es. tramite plasmaferesi (vedere paragrafo 5.2). Si ritiene che la sindrome IRIS derivi dal ripristino della funzione immunitaria nei pazienti con PML, una condizione che può provocare gravi complicanze neurologiche e risultare fatale. Deve essere condotto un attento monitoraggio per individuare l'insorgenza di IRIS, che nei pazienti trattati con TYSABRI affetti da PML si è manifestata in genere da pochi giorni a varie settimane dopo la plasmaferesi. Deve inoltre essere intrapreso un adeguato trattamento dell'infiammazione associata mentre il paziente si riprende

dalla PML (per ulteriori informazioni vedere le Informazioni e le Linee Guida per la Gestione destinate ai medici).

Infezioni incluse altre infezioni opportunistiche

Con l'uso di TYSABRI sono state segnalate altre infezioni opportunistiche, principalmente in pazienti affetti da morbo di Crohn immunocompromessi o con altre importanti patologie concomitanti, tuttavia non si può attualmente escludere un aumentato rischio di altre infezioni opportunistiche in pazienti trattati con il medicinale ma che non presentano tali patologie concomitanti. Infezioni opportunistiche sono state rilevate anche in pazienti affetti da SM trattati con TYSABRI in monoterapia (vedere paragrafo 4.8).

TYSABRI aumenta il rischio di sviluppare encefalite e meningite causate dai virus herpes simplex e varicella zoster. Sono stati segnalati casi gravi, potenzialmente fatali, e a volte fatali in ambito postmarketing in pazienti affetti da sclerosi multipla in terapia con TYSABRI (vedere paragrafo 4.8). Qualora si manifesti encefalite o meningite da herpes, la terapia con il medicinale deve essere interrotta e deve essere somministrata una terapia adeguata per encefalite o meningite da herpes.

La necrosi retinica acuta (ARN) è una rara infezione virale fulminante della retina, causata dalla famiglia dei virus dell'herpes (ad es. varicella zoster). L'ARN è stata osservata in pazienti in trattamento con TYSABRI e può potenzialmente provocare la cecità. I pazienti che presentano sintomi oculari, quali riduzione dell'acuità visiva, arrossamento e dolore all'occhio, devono essere indirizzati a una valutazione della retina per rilevare l'ARN. In caso di diagnosi clinica di ARN, in questi pazienti si deve considerare l'interruzione del trattamento con TYSABRI.

I medici prescrittori devono essere consapevoli della possibilità che si possano verificare altre infezioni opportunistiche durante la terapia con TYSABRI e quindi devono tenere presente queste ultime nella diagnosi differenziale delle infezioni che si verificano nei pazienti trattati con TYSABRI. In caso si sospetti un'infezione opportunistica, è necessario sospendere il trattamento con TYSABRI fino a quando tale infezione non sia stata esclusa attraverso ulteriori indagini.

Se un paziente in terapia con TYSABRI sviluppa un'infezione opportunistica, il trattamento con il medicinale deve essere sospeso definitivamente.

Supporto formativo

Tutti i medici che intendono prescrivere Tysabri devono accertarsi di avere familiarità con le Informazioni e linee guida destinate ai medici per la gestione di pazienti con sclerosi multipla.

I medici devono informare i pazienti dei benefici e dei rischi derivanti dalla terapia con TYSABRI e fornire loro una Carta di Allerta per il Paziente. I pazienti devono essere istruiti in modo che, qualora sviluppino qualche infezione, informino il loro medico che stanno assumendo TYSABRI.

I medici devono informare i pazienti dell'importanza di un'assunzione ininterrotta, in particolare durante i mesi iniziali del trattamento (vedere ipersensibilità).

Ipersensibilità

Sono state associate a TYSABRI reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni sistemiche gravi (vedere paragrafo 4.8). Solitamente tali reazioni si sono verificate durante l'infusione o nella prima ora dopo il completamento dell'infusione stessa. Il rischio di ipersensibilità è stato maggiore con le prime infusioni e in pazienti esposti nuovamente a TYSABRI dopo una breve esposizione iniziale (una o due infusioni) e un periodo prolungato (tre mesi o più) senza trattamento. Tuttavia il rischio di reazioni di ipersensibilità deve essere tenuto in considerazione durante tutte le infusioni.

I pazienti devono essere tenuti in osservazione durante l'infusione e durante l'ora seguente (vedere paragrafo 4.8). Devono essere disponibili i mezzi per trattare le reazioni di ipersensibilità.

Ai primi sintomi o segni di ipersensibilità, la somministrazione di TYSABRI deve essere interrotta e deve essere iniziata una terapia appropriata.

I pazienti che hanno precedentemente manifestato una reazione da ipersensibilità devono sospendere definitivamente il trattamento con TYSABRI.

Terapie immunosoppressive concomitanti

La sicurezza e l'efficacia di TYSABRI, in associazione con altri trattamenti immunosoppressivi e antineoplastici, non sono state completamente determinate. L'uso concomitante di tali agenti con TYSABRI può fare aumentare il rischio di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche, ed è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

In studi clinici di Fase 3 sulla SM, il trattamento concomitante delle recidive con un breve ciclo di corticosteroidi non è stato associato ad un aumentato tasso di infezioni. Si possono usare brevi cicli di corticosteroidi associati a TYSABRI.

Terapie immunosoppressive o immunomodulatorie precedenti

I pazienti trattati precedentemente con medicinali immunosoppressori presentano un maggiore rischio di sviluppare una PML.

Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di TYSABRI in caso di passaggio da terapie DMT con effetto immunosoppressore. Non è noto se i pazienti che passano da queste terapie a TYSABRI hanno un aumentato rischio di PML; pertanto, questi pazienti devono essere monitorati con maggiore frequenza (analogamente ai pazienti che passano dagli immunosoppressori a TYSABRI, vedere Screening di risonanza magnetica (RM) per la PML).

È necessario prestare particolare cautela con i pazienti precedentemente trattati con farmaci immunosoppressori e lasciare trascorrere un tempo sufficiente per consentire la ripresa della funzione immunitaria. Prima di iniziare il trattamento con TYSABRI il medico deve valutare ciascun singolo caso per determinare se esista uno stato di immunocompromissione (vedere paragrafo 4.3).

Nel passaggio da un'altra DMT a TYSABRI, si devono considerare l'emivita e il meccanismo d'azione della precedente terapia al fine di evitare un effetto immunitario additivo e di ridurre al minimo il rischio di riattivazione della malattia. Si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico completo (CBC, inclusi i linfociti) prima di iniziare il trattamento con TYSABRI, per assicurare che gli effetti immunitari della terapia precedente (come la citopenia) si siano risolti.

I pazienti possono passare direttamente da una terapia con interferone beta o glatiramer acetato a TYSABRI, a condizione che non presentino segni di importanti anomalie legate al trattamento, es. neutropenia e linfopenia.

Nel passaggio da una terapia con dimetil fumarato, il periodo di washout deve essere sufficiente a consentire il recupero della conta linfocitaria prima di iniziare il trattamento con TYSABRI.

Dopo l'interruzione della terapia con fingolimod, la conta linfocitaria torna progressivamente nell'intervallo di normalità entro 1 o 2 mesi dall'interruzione della terapia. Il periodo di washout deve essere sufficiente a consentire il recupero della conta linfocitaria prima di iniziare il trattamento con TYSABRI.

Teriflunomide viene eliminata lentamente dal plasma. Senza una procedura di eliminazione accelerata, la clearance di teriflunomide dal plasma può richiedere da alcuni mesi a 2 anni. Si

raccomanda una procedura di eliminazione accelerata, come descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di teriflunomide oppure, in alternativa, il periodo di washout non deve essere inferiore a 3,5 mesi. Si richiede cautela quando i pazienti passano da teriflunomide a TYSABRI per quanto riguarda i potenziali effetti concomitanti sul sistema immunitario.

Alemtuzumab ha effetti immunosoppressivi profondi e prolungati. Poiché non è nota la reale durata di questi effetti, si raccomanda di non iniziare il trattamento con TYSABRI dopo alemtuzumab, a meno che i benefici non superino chiaramente i rischi per il singolo paziente.

Immunogenicità

Riacutizzazioni della malattia o reazioni correlate all'infusione possono indicare lo sviluppo di anticorpi verso natalizumab. In questi casi si deve valutare la presenza degli anticorpi ed in caso di conferma di questi attraverso un successivo test, eseguito dopo almeno 6 settimane, il trattamento dev'essere sospeso, perché la presenza di anticorpi persistenti è associata a una sostanziale riduzione d'efficacia di TYSABRI e ad un'aumentata incidenza di reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8).

Dal momento che i pazienti che hanno avuto una breve esposizione iniziale a TYSABRI e un periodo prolungato senza trattamento presentano un rischio più elevato di sviluppare anticorpi anti-natalizumab e/o ipersensibilità in caso di nuovo trattamento, è necessario valutare la presenza di anticorpi e se questi risultano ancora presenti in un test di conferma eseguito dopo almeno 6 settimane, il paziente non deve essere sottoposto a ulteriore trattamento con TYSABRI.

Eventi epatici

Nella fase post-marketing sono state riferite reazioni avverse spontanee gravi di danni epatici. Tali danni epatici possono insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento, anche dopo la prima dose. In alcuni casi la reazione è comparsa nuovamente una volta ripreso il trattamento con TYSABRI. Alcuni pazienti con un'anamnesi precedente di anomalie nei test epatici hanno evidenziato un'esacerbazione delle anomalie nei test epatici durante la terapia con TYSABRI. I pazienti devono essere monitorati secondo necessità allo scopo di evidenziare una funzione epatica compromessa e devono essere istruiti a rivolgersi al medico in caso di segni e sintomi che suggeriscono un danno epatico, quali ittero e vomito. Nei casi di danno epatico significativo, il trattamento con TYSABRI deve essere sospeso.

Interruzione del trattamento con TYSABRI

Nel caso si decida di interrompere il trattamento con natalizumab, il medico deve tenere presente che natalizumab rimane nel sangue e che esplica degli effetti farmacodinamici (ad esempio un aumento della conta dei linfociti) per circa 12 settimane dopo la somministrazione dell'ultima dose. La somministrazione di altre terapie, durante tale intervallo, si tradurrà in un'esposizione concomitante a natalizumab. Per medicinali come interferone e glatiramer acetato, una concomitante esposizione di simile durata non è stata associata, negli studi clinici, a rischi per la sicurezza. Non sono disponibili dati sull'esposizione concomitante a farmaci immunosoppressori su pazienti con SM. L'uso di tali medicinali poco dopo l'interruzione della somministrazione di natalizumab può tradursi in un effetto immunosoppressivo aggiuntivo. Questo dev'essere considerato attentamente caso per caso, e può essere appropriato effettuare un periodo di *wash-out* per natalizumab. Brevi cicli di steroidi usati per trattare le recidive non sono stati associati, negli studi clinici, ad un incremento delle infezioni.

Contenuto di sodio in TYSABRI

TYSABRI contiene 2,3 mmol (o 52 mg) di sodio per ogni flacone. Dopo la diluizione in 100 ml di soluzione fisiologica al 9% (9 mg/ml), questo medicinale contiene 17,7 mmol (406 mg) di sodio per ciascuna dose. Da tenere presente per pazienti che seguono una dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

TYSABRI è controindicato in associazione con altre DMT (vedere paragrafo 4.3).

Immunizzazioni

In uno studio randomizzato in aperto con 60 pazienti con SM recidivante non è risultata alcuna differenza significativa nella risposta immunitaria umorale ad un antigene di richiamo (tossoido tetanico), mentre è stata osservata una risposta immunitaria umorale leggermente rallentata e ridotta ad un neoantigene (emocianina di *Megathura crenulata*, KLH) in pazienti trattati con TYSABRI per 6 mesi rispetto al gruppo di controllo non trattato. Non sono stati studiati vaccini vivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

I dati provenienti da studi clinici, un registro prospettico di gravidanza, i casi post-marketing e la letteratura disponibile non suggeriscono un effetto dell'esposizione a TYSABRI sugli esiti della gravidanza.

Il registro prospettico di gravidanza di TYSABRI completato conteneva 355 gravidanze con esiti disponibili. Ci sono stati 316 nati vivi, e su 29 di loro sono stati segnalati difetti alla nascita. Sedici dei 29 sono stati classificati come difetti maggiori. Il tasso di difetti corrisponde ai tassi segnalati in altri registri di gravidanza che coinvolgono pazienti affette da SM. Non c'è evidenza di un pattern specifico di difetti di nascita associato a TYSABRI.

I casi pubblicati in letteratura riferiscono trombocitopenia e anemia transitorie da lievi a moderate osservate in bambini nati da donne esposte a TYSABRI nel loro terzo trimestre di gravidanza. Pertanto, si raccomanda che i neonati di donne esposte al medicinale nel corso del terzo trimestre di gravidanza siano monitorati per possibili anomalie ematologiche.

Nel caso una paziente rimanga in stato di gravidanza durante il trattamento con TYSABRI, deve essere presa in considerazione l'opportunità di interrompere la terapia con il medicinale. Una valutazione rischio-beneficio dell'uso di TYSABRI in gravidanza deve tener conto delle condizioni cliniche della paziente e il possibile ritorno di attività della malattia dopo l'interruzione del medicinale.

Allattamento

Natalizumab viene escreto nel latte materno. L'effetto di natalizumab sulla salute dei neonati e dei lattanti non è noto. Durante il trattamento con TYSABRI l'allattamento deve essere sospeso.

Fertilità

In uno studio con dosi superiori alla dose umana, è stata osservata una riduzione della fertilità nelle cavie femmine; natalizumab non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei maschi. Si ritiene improbabile che natalizumab alla dose massima raccomandata possa avere effetti sul grado di fertilità nell'essere umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di TYSABRI sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, dato che il capogiro è una reazione avversa comunemente segnalata, si consiglia

ai pazienti che manifestano questa reazione avversa di non guidare veicoli o usare macchinari fino a che non sia scomparso.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi controllati con placebo, condotti su 1617 pazienti con sclerosi multipla trattati con natalizumab per periodi fino a 2 anni (placebo: 1135), si sono osservati eventi avversi, che hanno portato all'interruzione della terapia, nel 5,8% dei pazienti trattati con natalizumab (placebo: 4,8%). Nei 2 anni durante i quali si è svolto lo studio, il 43,5% dei pazienti trattati con natalizumab ha presentato reazioni avverse (placebo: 39,6%).

Negli studi clinici controllati condotti contro placebo su pazienti con sclerosi multipla e trattati con natalizumab alla dose raccomandata, l'incidenza più elevata fra le reazioni avverse è stata riportata per capogiri, nausea, orticaria ed irrigidimenti associati all'infusione.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate per natalizumab con un'incidenza superiore allo 0,5% rispetto al placebo.

Le reazioni sono riportate secondo la terminologia convenzionale raccomandata nella classificazione sistemica organica MedDRA. Le frequenze sono espresse secondo le seguenti classi:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
<u>Infezioni ed infestazioni</u>	Infezione delle vie urinarie	Comune
	Nasofaringite	Comune
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	Orticaria	Comune
	Ipersensibilità	Non comune
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Cefalea	Comune
	Capogiri	Comune
	Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)	Non comune
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Vomito	Comune
	Nausea	Comune
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Artralgia	Comune
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Irrigidimento	Comune
	Piressia	Comune
	Affaticamento	Comune

Descrizione di alcune reazioni avverse

Reazioni correlate all'infusione

In studi clinici controllati della durata di 2 anni, in pazienti con SM, una reazione correlata all'infusione è stata definita come una reazione avversa che si è verificata durante l'infusione o entro l'ora seguente. Queste reazioni sono state osservate nel 23,1% dei pazienti con SM trattati con natalizumab (placebo: 18,7%). Le reazioni segnalate più frequentemente con natalizumab che con placebo comprendevano capogiri, nausea, orticaria e irrigidimenti.

Reazioni di ipersensibilità

In studi clinici controllati della durata di 2 anni, in pazienti con SM, le reazioni di ipersensibilità si sono verificate nel 4% dei pazienti. In meno dell'1% dei pazienti trattati con TYSABRI si sono osservate reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Tali reazioni sono insorte durante l'infusione o entro l'ora successiva (Vedere paragrafo 4.4). Nell'esperienza post-marketing vi sono state segnalazioni di reazioni di ipersensibilità, che si sono manifestate in associazione ad uno o più dei seguenti sintomi: ipotensione, ipertensione, dolore al torace, fastidio al torace, dispnea, angioedema, oltre a sintomi più comuni come esantema ed orticaria.

Immunogenicità

In studi clinici controllati della durata di 2 anni, in pazienti con SM, sono stati rilevati anticorpi anti-natalizumab nel 10% dei pazienti. Anticorpi anti-natalizumab persistenti (2 test positivi eseguiti a distanza di 6 settimane) si sono sviluppati in circa il 6% dei pazienti. In un ulteriore 4% dei pazienti sono stati rilevati anticorpi in una sola occasione. La persistenza degli anticorpi è stata associata ad una sostanziale diminuzione d'efficacia di TYSABRI e ad un aumento dell'incidenza di reazioni di ipersensibilità. Altre reazioni legate all'infusione, associate alla presenza di anticorpi persistenti, comprendevano irrigidimenti, nausea, vomito e rossore (vedere paragrafo 4.4).

Se, dopo circa 6 mesi di terapia, si sospetta la presenza di anticorpi persistenti, a causa sia di una diminuita efficacia del prodotto, sia della presenza di reazioni correlate all'infusione, questi possono essere rilevati e confermati da un secondo test, 6 settimane dopo il primo test positivo. Dato che nel paziente con anticorpi persistenti l'efficacia del trattamento può ridursi oppure che l'incidenza dell'ipersensibilità o delle reazioni legate all'infusione può aumentare, il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano anticorpi persistenti.

Infezioni, inclusa PML ed infezioni opportunistiche

In studi clinici controllati, della durata di 2 anni, in pazienti con SM, il tasso di infezioni era di circa l'1,5 per paziente-anno sia nei pazienti trattati con natalizumab sia in quelli trattati con placebo. La natura delle infezioni era solitamente simile nei due gruppi di pazienti. Negli studi clinici in pazienti con SM è stato segnalato un singolo caso di diarrea da *cryptosporidium*. In altri studi clinici sono stati segnalati casi di ulteriori infezioni opportunistiche, alcune delle quali ad esito fatale. La maggior parte dei pazienti non ha interrotto la terapia con natalizumab durante le infezioni che si sono risolte con una terapia adeguata.

Negli studi clinici le infezioni da herpes (virus varicella-zoster, virus herpes simplex) sono state osservate con frequenza lievemente maggiore nei pazienti trattati con natalizumab rispetto a quelli trattati con placebo. Nell'esperienza post-marketing, sono stati riferiti casi gravi, potenzialmente fatali e a volte fatali di encefalite e meningite causate da herpes simplex o varicella zoster in pazienti affetti da sclerosi multipla in terapia con TYSABRI. La durata della terapia con TYSABRI precedentemente all'insorgenza variava da alcuni mesi ad alcuni anni (vedere paragrafo 4.4).

Nell'esperienza postmarketing, sono stati osservati rari casi di necrosi retinica acuta (ARN) in pazienti trattati con TYSABRI. Alcuni casi si sono verificati in pazienti con infezioni erpetiche del sistema nervoso centrale (SNC) (ad es. meningite ed encefalite da herpes). Casi gravi di ARN, a carico di uno o di entrambi gli occhi, hanno provocato cecità in alcuni pazienti. Il trattamento per questi casi includeva una terapia antivirale e, in alcuni casi, la chirurgia (vedere paragrafo 4.4).

Casi di PML sono stati segnalati in studi clinici, studi osservazionali post-marketing e sorveglianza passiva post-marketing. Solitamente la PML provoca grave disabilità o può essere fatale (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi di JCV GCN nell'utilizzo postmarketing di TYSABRI. I sintomi di JCV GCN sono simili a quelli di PML.

Eventi epatici

Nella fase post-marketing sono state riferite reazioni spontanee di gravi danni epatici, innalzamento degli enzimi epatici e iperbilirubinemia (vedere paragrafo 4.4).

Anemia e anemia emolitica

Rari casi gravi di anemia e anemia emolitica sono stati segnalati in pazienti trattati con TYSABRI negli studi osservazionali post-marketing.

Tumori maligni

Non sono state osservate differenze nei tassi d'incidenza o nella natura dei tumori maligni tra i pazienti trattati con natalizumab e quelli trattati con placebo durante 2 anni di trattamento. Tuttavia è necessario effettuare un'osservazione per un periodo di trattamento più lungo prima di potere escludere qualche effetto di natalizumab sui tumori maligni. Vedere paragrafo 4.3.

Effetti sulle indagini di laboratorio

In studi clinici controllati della durata di 2 anni in pazienti con SM il trattamento con TYSABRI è associato ad un aumento del numero dei linfociti, dei monociti, degli eosinofili, dei basofili e degli eritrociti nucleati circolanti. Non è stato osservato un aumento dei neutrofili. Gli aumenti, rispetto al valore basale, dei linfociti, dei monociti, degli eosinofili e dei basofili erano compresi fra il 35% ed il 140% per i singoli tipi di cellule, ma le conte medie rimanevano comunque entro i valori normali. Durante il trattamento con TYSABRI, sono state osservate lievi diminuzioni dell'emoglobina (diminuzione media 0,6 g/dl), dell'ematocrito (diminuzione media 2%) e della conta degli eritrociti (diminuzione media $0,1 \times 10^6/l$). Entro 16 settimane dopo l'ultima somministrazione del medicinale, di norma tutti i valori sono ritornati come quelli precedenti il trattamento e le alterazioni non sono state associate a sintomi clinici. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati anche casi di eosinofilia (conta degli eosinofili $>1500/mm^3$) senza sintomi clinici. Nei casi in cui la terapia con TYSABRI è stata interrotta i livelli degli eosinofili si sono normalizzati.

Popolazione pediatrica

In 621 pazienti pediatrici con SM inclusi in una meta-analisi sono stati valutati gli eventi avversi gravi, (vedere anche paragrafo 5.1). Nei limiti di tali dati, non sono stati individuati nuovi segnali di sicurezza in questa popolazione di pazienti. Nella meta-analisi è stato riportato un caso di meningite da herpes. Nella meta-analisi non è stato individuato nessun caso di PML; tuttavia, la PML è stata riportata in pazienti pediatrici trattati con natalizumab nel contesto post-marketing.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva, codice ATC: L04AA23.

Effetti farmacodinamici

Natalizumab è un inibitore selettivo della molecola d'adesione e si lega alla subunità $\alpha 4$ delle integrine umane che è altamente espressa sulla superficie di tutti i leucociti, ad eccezione dei neutrofili. Nello specifico, natalizumab si lega all'integrina $\alpha 4\beta 1$, bloccando così l'interazione con il suo recettore complementare, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecole-1*), e con i ligandi osteopontina e CS-1 (*connecting segment-1*), un dominio di splicing alternativo della fibronectina. Natalizumab blocca l'interazione dell'integrina $\alpha 4\beta 1$ con MadCAM-1 (*mucosal adressin cell adhesion molecole-1*). L'alterazione di tali interazioni molecolari impedisce la migrazione dei leucociti mononucleati attraverso l'endotelio fino al tessuto parenchimale infiammato. Un ulteriore meccanismo d'azione di natalizumab può consistere nella soppressione delle reazioni infiammatorie in atto nei tessuti ammalati, mediante l'inibizione dell'interazione dei leucociti che esprimono $\alpha 4$ con i loro ligandi nella matrice extracellulare e sulle cellule del parenchima. In tal modo natalizumab può sopprimere l'attività infiammatoria presente nell'area malata ed inibire un'ulteriore migrazione nei tessuti infiammati di cellule del sistema immunitario.

Nella SM, si ritiene che le lesioni si verifichino quando i linfociti T attivati attraversano la barriera emato-encefalica. La migrazione dei leucociti attraverso la barriera emato-encefalica presuppone un'interazione tra le molecole d'adesione delle cellule infiammatorie e le cellule endoteliali della parete vascolare. L'interazione tra $\alpha 4\beta 1$ ed i suoi bersagli rappresenta una componente importante dell'infiammazione patologica del cervello e l'alterazione di tali interazioni si traduce in una diminuzione dell'infiammazione. In condizioni normali, la VCAM-1 non è espressa nel parenchima del cervello. Tuttavia, in presenza di citochine pro-infiammatorie, si iperattiva la VCAM-1 delle cellule endoteliali e probabilmente delle cellule gliali in prossimità dei siti d'infiammazione. Nel quadro dell'infiammazione del sistema nervoso centrale (SNC), nella SM, è l'interazione di $\alpha 4\beta 1$ con VCAM-1, CS-1 e l'osteopontina che media la migrazione e la ferma adesione dei leucociti al parenchima cerebrale e può perpetuare la cascata infiammatoria nel tessuto del SNC. Il blocco delle interazioni molecolari di $\alpha 4\beta 1$ con i suoi bersagli riduce l'attività infiammatoria presente nel cervello, nei pazienti con SM, ed inibisce un ulteriore reclutamento di cellule del sistema immunitario e la loro migrazione verso il tessuto infiammato, riducendo in tal modo la formazione o l'estensione delle lesioni della SM.

Efficacia clinica

L'efficacia della monoterapia è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, durato 2 anni (Studio AFFIRM), condotto in pazienti con SM recidivante-remittente, che avevano presentato almeno una recidiva clinica durante l'anno precedente l'ingresso nello studio e presentavano un punteggio da 0 a 5 nella Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). L'età mediana dei pazienti era di 37 anni con una durata mediana della malattia di circa 5 anni. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere, secondo un rapporto 2:1, TYSABRI 300 mg (n = 627) o placebo (n = 315) ogni 4 settimane fino a 30 infusioni complessive. Sono state effettuate valutazioni neurologiche ogni 12 settimane e nei momenti di sospetto di recidive. Annualmente, mediante risonanza magnetica (RM), sono state eseguite valutazioni delle lesioni captanti il Gadolinio (Gd) pesate in T1 e delle lesioni iperintense pesate in T2.

Le caratteristiche ed i risultati dello studio sono presentati nella tabella seguente.

Studio AFFIRM: Caratteristiche principali e risultati		
Disegno	Monoterapia; studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, della durata di 120 settimane	
Soggetti	SMRR (secondo i criteri McDonald)	
Trattamento	Placebo / Natalizumab 300 mg e.v. ogni 4 settimane	
Endpoint ad un anno	Tasso di recidive	
Endpoint a due anni	Progressione dell'EDSS	
Endpoint secondari	Variabili derivate dal tasso di recidive /variabili derivate dalla RM	
Soggetti	Placebo	Natalizumab
Randomizzati	315	627
Che hanno completato 1 anno	296	609
Che hanno completato 2 anni	285	589
Anni di età, mediana (range)	37 (19-50)	36 (18-50)
Durata in anni della SM, mediana (range)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tempo dalla diagnosi, in anni, mediana (range)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Numero di recidive nei 12 mesi precedenti, mediana (range)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-baseline, mediana (range)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RISULTATI		
Tasso annuale di recidive		
Dopo un anno (endpoint principale)	0,805	0,261
Dopo due anni	0,733	0,235
Un anno	Rapporto tra i tassi (Rate ratio) 0,33 IC _{95%} 0,26 ; 0,41	
Due anni	Rapporto tra i tassi (Rate ratio) 0,32 IC _{95%} 0,26 ; 0,40	
Senza recidive		
Dopo un anno	53%	76%
Dopo due anni	41%	67%
Disabilità		
Percentuale delle progressioni ¹ (conferma dopo 12-settimane; esito principale)	29%	17%
	Rapporto di rischio (Hazard ratio) 0,58, IC _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Percentuale delle progressioni ¹ (conferma dopo 24-settimane)	23%	11%
	Rapporto di rischio (Hazard ratio) 0,46, IC _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
RM (0-2 anni)		
Mediana della variazione percentuale del volume delle lesioni iperintense in T2	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Numero medio di lesioni iperintense in T2 nuove o ingrandite recentemente	11,0	1,9 (p<0,001)
Numero medio di lesioni ipointense in T1	4,6	1,1 (p<0,001)
Numero medio di lesioni captanti il Gd	1,2	0,1 (p<0,001)

Studio AFFIRM: Caratteristiche principali e risultati

¹ La progressione della disabilità è stata definita come l'aumento di almeno 1,0 punto sull'EDSS rispetto ad un valore iniziale dell'EDSS $\geq 1,0$ mantenuto per almeno 12 o 24 settimane o come l'aumento di almeno 1,5 punti sull'EDSS rispetto ad un valore iniziale dell'EDSS = 0 mantenuto per 12 o 24 settimane.

Nel sottogruppo di pazienti indicati per il trattamento della SM recidivante-remittente a rapida evoluzione (pazienti con 2 o più recidive e 1 o più lesioni Gd+) il tasso annuale di recidive era di 0,282 nel gruppo trattato con TYSABRI (n=148) e di 1,455 nel gruppo trattato con placebo (n= 61) ($p < 0,001$). L'indice di rischio per la progressione della disabilità era pari a 0,36 (95% CI: 0,17, 0,76) $p=0,008$. Tali risultati sono stati ricavati da una analisi *post hoc* e devono essere interpretati con cautela. Non sono disponibili informazioni circa la gravità delle recidive prima dell'inclusione dei pazienti nello studio.

L'analisi ad interim dei risultati (a maggio 2015) del Programma Osservazionale di TYSABRI (TOP) in corso, uno studio di fase 4 multicentrico, a braccio singolo (n = 5770), ha dimostrato che i pazienti che passano da interferone beta (n = 3255) o glatiramer acetato (GA) (n = 1384) a TYSABRI hanno evidenziato una riduzione significativa sostenuta del tasso annualizzato di recidive ($p < 0,0001$). I punteggi medi dell'EDSS sono rimasti stabili nell'arco di 5 anni. In linea con i risultati di efficacia osservati per i pazienti che passano da interferone beta o GA a TYSABRI, per i pazienti che passano da fingolimod (n = 147) a TYSABRI si è osservata una riduzione significativa del tasso annualizzato di recidive (ARR), che si è mantenuto stabile nell'arco di 2 anni, mentre i punteggi medi dell'EDSS sono rimasti simili dal basale all'Anno 2. Nell'interpretazione di questi dati, si devono tenere in considerazione la numerosità limitata del campione e la più breve durata di esposizione a TYSABRI per questo sottogruppo di pazienti.

È stata condotta una meta-analisi post-marketing con i dati derivati da 621 pazienti pediatriche con SM (età mediana: 17 anni, intervallo di età 7-18 anni, 91% di età ≥ 14 anni), trattati con TYSABRI. Nell'ambito di questa analisi, un sottogruppo limitato di pazienti con dati disponibili pre-trattamento (158 dei 621 pazienti) ha dimostrato una riduzione dell'ARR da 1,466 (95% CI: 1,337, 1,604) prima del trattamento a 0,110 (95% CI: 0,094, 0,128).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione ripetuta per via endovenosa di una dose da 300 mg di natalizumab a pazienti con SM, la concentrazione sierica massima media osservata era di 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. La media delle concentrazioni di natalizumab allo *steady-state* durante il periodo di somministrazione era compresa tra 23 $\mu\text{g/ml}$ e 29 $\mu\text{g/ml}$. Il tempo previsto per raggiungere lo *steady-state* era di circa 36 settimane.

Un'analisi farmacocinetica di popolazione è stata condotta su campioni ricavati da oltre 1100 pazienti con SM trattati con dosi comprese tra 3 e 6 mg/kg di natalizumab. Di questi, 581 pazienti hanno ricevuto una dose fissa da 300 mg come monoterapia. La clearance media \pm DS allo *steady-state* era di $13,1 \pm 5,0$ ml/h, con un'emivita media \pm DS di 16 ± 4 giorni. L'analisi ha studiato gli effetti sulla farmacocinetica di covariate selezionate quali il peso corporeo, l'età, il sesso, la funzione epatica e renale e la presenza di anticorpi anti-natalizumab. È stato osservato che soltanto il peso corporeo e la presenza di anticorpi anti-natalizumab influenzavano la disponibilità di natalizumab. Il peso corporeo ha influenzato la clearance in maniera meno che proporzionale, tale che una variazione del peso corporeo del 43% si traduceva in una variazione della clearance del 31 - 34 %. La variazione della clearance non era clinicamente significativa. La presenza di anticorpi anti-natalizumab persistenti aumentava la clearance di natalizumab di circa 3 volte, in linea con le concentrazioni sieriche ridotte di natalizumab osservate in pazienti che presentano anticorpi persistenti (vedere paragrafo 4.8).

La farmacocinetica di natalizumab in pazienti pediatriche con SM non è stata stabilita. La farmacocinetica di natalizumab in pazienti con insufficienza renale o epatica non è stata studiata.

L'effetto della plasmateresi sulla clearance e sulla farmacodinamica del natalizumab è stato valutato in uno studio condotto su 12 pazienti con SM. La stima dell'eliminazione totale di natalizumab dopo 3 plasmateresi (nell'arco di 5-8 giorni) era circa del 70-80%. Questo valore è comparabile al 40% circa ottenuto in studi precedenti, nei quali le misurazioni sono state condotte dopo la sospensione di natalizumab per un periodo di osservazione di lunghezza analoga. L'impatto della plasmateresi sul ripristino della migrazione linfocitaria e di conseguenza la sua utilità clinica sono ignoti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

In linea con l'attività farmacologica di natalizumab, l'attività alterata dei linfociti si è tradotta sia in un aumento dei globuli bianchi che in un aumento di peso della milza nella maggior parte degli studi *in vivo*. Tali variazioni erano reversibili e non sembravano avere avuto alcuna conseguenza tossicologica avversa.

In studi eseguiti sui topi, dopo la somministrazione di natalizumab, non sono aumentate la crescita e le metastasi delle cellule tumorali di melanoma e di leucemia linfoblastica.

Non è stato osservato alcun effetto clastogenico o mutagenico di natalizumab nei saggi di Ames o di aberrazione cromosomica umana. Natalizumab non ha mostrato alcun effetto nei saggi *in vitro* di proliferazione/tossicità con linee tumorali positive all' α 4-integrina.

In uno studio con dosi superiori alla dose umana, è stata osservata una riduzione della fertilità nelle cavie femmine; Natalizumab non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei maschi.

L'effetto di natalizumab sulla riproduzione è stato valutato in 5 studi: 3 su cavie e 2 in scimmie *cynomolgus*. Tali studi non hanno evidenziato alcun effetto teratogenico o sulla crescita della discendenza. In uno studio su cavie, è stata notata una lieve riduzione della sopravvivenza della prole. In uno studio condotto sulle scimmie, il numero di aborti è risultato il doppio nelle scimmie trattate con natalizumab, 30 mg/kg, rispetto al gruppo di controllo in condizioni analoghe. Questo è stato il risultato di un'alta incidenza di aborti nei gruppi trattati nella prima coorte, che non è stata osservata nella seconda coorte. Non è stato osservato alcun effetto sul tasso di aborti in nessun altro studio. Uno studio su scimmie *cynomolgus* in stato di gravidanza ha dimostrato lievi alterazioni associate a natalizumab a carico del feto che comprendevano una lieve anemia, un numero ridotto di piastrine, un aumento del volume della milza, una diminuzione del peso del fegato e del timo. Tali alterazioni erano associate ad un aumento dell'ematopoiesi extramidollare splenica, ad atrofia del timo e ad una diminuzione dell'ematopoiesi epatica. Anche le conte piastriniche sono risultate diminuite nei nati da madri trattate con natalizumab fino al parto, tuttavia in tali nati non vi era evidenza di anemia. Tutte le alterazioni sono state osservate con dosaggi superiori a quelli umani e sono tornate nella norma dopo l'eliminazione di natalizumab.

Sono stati rilevati bassi livelli di natalizumab nel latte materno di alcune scimmie *cynomolgus* trattate con natalizumab fino al momento del parto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato, monobasico, monoidrato
Sodio fosfato, dibasico, eptaidrato
Sodio cloruro
Polisorbato 80 (E433)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

TYSABRI non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

4 anni

Soluzione diluita

Dopo la diluizione con soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), si raccomanda l'uso immediato. Se non utilizzata immediatamente, la soluzione diluita deve essere conservata ad una temperatura compresa fra 2°C e 8°C e somministrata entro 8 ore dalla diluizione. I tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

15 ml di concentrato in un flaconcino (vetro Tipo I) con un tappo (gomma clorobutilica) e un sigillo (alluminio) con una capsula di chiusura a strappo. Confezione da un flaconcino per astuccio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso:

- Prima della diluizione e della somministrazione, ispezionare il flaconcino di TYSABRI per verificare l'assenza di particelle. In caso di presenza di particelle e/o se il liquido nel flaconcino non appare incolore, limpido o leggermente opalescente, il flaconcino non deve essere utilizzato.
- Per la preparazione della soluzione di TYSABRI per l'infusione endovenosa (e.v.), utilizzare una tecnica asettica. Rimuovere la capsula flip-off dal flaconcino. Inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso il centro del tappo di gomma e prelevare 15 ml di concentrato per soluzione per infusione.
- Aggiungere i 15 ml di concentrato per soluzione per infusione a 100 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per uso iniettabile. Capovolgere delicatamente la soluzione di TYSABRI per miscelare completamente. Non agitare.
- TYSABRI non deve essere miscelato con altri medicinali o diluenti.
- Prima della somministrazione ispezionare visivamente il medicinale diluito per controllare l'assenza di particelle e di alterazione del colore. Non utilizzare il prodotto se appare di colore alterato o in caso di presenza di particelle sospese.

- Il medicinale diluito deve essere utilizzato al più presto possibile ed entro 8 ore dalla diluizione. Se il medicinale diluito viene conservato ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C (non congelare), riportare la soluzione a temperatura ambiente prima dell'infusione.
- La soluzione diluita deve essere infusa per via endovenosa nell'arco di 1 ora, ad una velocità di circa 2 ml/minuto.
- Dopo il completamento dell'infusione, lavare la linea endovenosa con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per uso iniettabile.
- Ciascun flaconcino è monouso.
- Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Idec Limited,
Innovation House,
70 Norden Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4AY
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/346/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 giugno 2006
Data del rinnovo più recente: 18 aprile 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<MM/AAAA>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danimarca

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

In relazione a come vengono monitorati attualmente, a livello nazionale, i pazienti in terapia con TYSABRI, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (titolare AIC) dovrà discutere e concordare con le Autorità nazionali competenti le misure più appropriate per migliorare ulteriormente il monitoraggio (p. es. registri, studi di sorveglianza post-marketing). Il titolare AIC dovrà provvedere a mettere in pratica le misure di monitoraggio stabilite secondo la tempistica concordata con le Autorità nazionali competenti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, previa discussione ed accordo con le Autorità nazionali competenti di ciascuno Stato Membro nel quale viene commercializzato TYSABRI, deve provvedere affinché a tutti i medici che intendono prescrivere TYSABRI sia fornito un pacchetto specifico contenente il seguente materiale:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo
- Informazioni su TYSABRI destinate ai medici
- Carta di Allerta per il Paziente
- Moduli di inizio e prosecuzione del trattamento
- Modulo di interruzione del trattamento

Le informazioni su TYSABRI destinate ai medici devono contenere i seguenti elementi chiave:

- la dichiarazione che il trattamento con TYSABRI deve essere iniziato e supervisionato costantemente da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie neurologiche, presso centri in cui sia possibile un accesso tempestivo alla RM.
- l'informazione che con il trattamento con TYSABRI possono insorgere infezioni atipiche/opportunistiche, in particolare la PML, specificando:
 - o che il rischio di PML aumenta con l'aumentare della durata del trattamento e che un trattamento di oltre 24 mesi comporta un rischio supplementare e altri
 - o fattori associati all'aumento del rischio di PML
 - Presenza di anticorpi anti virus JC
 - Livello di risposta anticorpale (index) per i pazienti che non hanno ricevuto in precedenza una terapia immunosoppressiva
 - Trattamento con farmaci immunosoppressori antecedente all'uso di TYSABRI
 - o la stratificazione del rischio di insorgenza di PML in base ai fattori di rischio identificati e la presentazione del rischio di PML in uno specifico intervallo di tempo di trattamento, nonché il rischio cumulativo di PML
 - o la diagnosi e la prognosi di PML sintomatica e asintomatica
 - la differenziazione fra PML e SM.
 - o l'algoritmo di gestione della PML
 - o la raccomandazione di sottoporre i pazienti ad una RM alle seguenti scadenze:
 - entro i 3 mesi precedenti all'inizio del trattamento con TYSABRI
 - una volta all'anno durante il trattamento con TYSABRI
 - Esami di RM più frequenti (es. ogni 3-6 mesi) per i pazienti ad alto rischio di PML.
 - alla prima comparsa di qualsiasi sintomo che possa indicare l'insorgenza di PML
 - o Descrizione dei protocolli di RM per l'esame al basale, per lo screening di routine e in caso di sospetto di PML

- o Analisi degli anticorpi anti-JCV, frequenza del test, interpretazione dei risultati qualitativi e quantitativi, sieroprevalenza degli anticorpi anti-JCV e tasso di sierconversione nel tempo
- o Strategia di monitoraggio dopo l'interruzione del trattamento con TYSABRI
- o l'obbligo di informare i pazienti circa i rischi ed i benefici del trattamento con TYSABRI e di fornire loro:
 - una copia del modulo di inizio del trattamento
 - una Carta di Allerta per il Paziente che comprenda il testo concordato con il CHMP (Comitato per i Medicinali per Uso Umano)
- o l'obbligo di informare i pazienti, in caso di prosecuzione del trattamento oltre i 24 mesi, circa l'aumento del rischio di PML e di consegnare loro una copia del modulo di prosecuzione del trattamento
- o la possibilità di insorgenza di altre infezioni opportunistiche
- o la necessità di informare le Autorità nazionali competenti di qualsiasi caso di PML
- Informazioni circa le seguenti reazioni avverse:
 - o reazioni legate all'infusione
 - o reazioni di ipersensibilità
 - o formazione di anticorpi
- Informazioni circa qualsiasi registro o altro sistema di monitoraggio istituito dallo Stato Membro, nonché le modalità di inserimento dei pazienti

Il modulo di inizio del trattamento deve contenere i seguenti elementi:

- la dichiarazione che lo scopo del modulo è quello di fornire ai pazienti informazioni circa la PML e la sindrome IRIS
- informazioni sulla PML e la sindrome IRIS, compreso il rischio di insorgenza di PML durante il trattamento con TYSABRI, stratificato secondo precedente trattamento con farmaci immunosoppressori e infezione da virus JC.
- la conferma che il medico ha discusso con il paziente i rischi di insorgenza di PML ed il rischio di sindrome IRIS se il trattamento viene interrotto per sospetta PML
- la conferma che il paziente ha compreso il rischio di sviluppare PML e che ha ricevuto una copia del modulo e la Carta di Allerta per il Paziente
- dati del paziente, firma del paziente e data
- nome e firma del medico prescrittore e data
- data di inizio del trattamento

Il modulo di prosecuzione del trattamento deve contenere gli stessi elementi del modulo di inizio, con l'aggiunta di una dichiarazione che il rischio di PML aumenta con l'aumentare della durata del trattamento e che un trattamento di oltre 24 mesi comporta rischi supplementari.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco