

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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/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 à effet notoire

Chaque flacon contient 2,3 mmol (soit 52 mg) de sodium. Lorsqu'il est dilué dans 100 ml d'une solution pour perfusion de 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium, le médicament contient 17,7 mmol (soit 406 mg) de sodium

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. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta ou acétate de glatiramère.

Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta ou acétate de glatiramère (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'Imagerie par Résonance magnétique (IRM) cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium.

Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.

ou

- Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente 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'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 par TYSABRI 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 rapide à l'IRM.

Les patients traités par TYSABRI 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 associés à TYSABRI 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.

Les patients sous interféron bêta ou acétate de glatiramère peuvent avoir leur traitement remplacé directement par un traitement par natalizumab, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie. Dans le cas contraire, le traitement ne sera instauré qu'après normalisation des examens biologiques.

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 par TYSABRI (voir également 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 de TYSABRI 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

TYSABRI 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

TYSABRI est contre indiqué chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

TYSABRI 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.

TYSABRI ne doit pas être injecté en bolus.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au natalizumab ou à l'un des excipients mentionnés dans 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, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide, voir également les rubriques 4.4 et 4.8).

Association avec les interférons bêta ou l'acétate de glatiramère.

Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés baso-cellulaires.

Enfant et adolescent âgés de moins de 18 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

L'utilisation de TYSABRI 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 par TYSABRI ; 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 TYSABRI. Les symptômes de la neuropathie des cellules granulaires 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 de nouveau être informés sur le risque de développer une LEMP sous TYSABRI.
- Traitement immunosuppresseur avant un traitement par TYSABRI.

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 pris un traitement par TYSABRI 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 TYSABRI ayant des anticorps anti-virus JC et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, le titre d'anticorps anti-virus JC (index) est associé au niveau de risque de développer une LEMP.

Chez les patients considérés comme étant à haut risque, le traitement par TYSABRI 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

Une analyse des anticorps anti-virus JC permet la stratification du risque du traitement par TYSABRI. Il est recommandé de détecter les anticorps anti-virus JC dans le sérum avant d'instaurer le traitement par TYSABRI 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. L'analyse des anticorps contre le virus JC ne doit être réalisée ni pendant un échange plasmatique, ni dans les deux semaines suivant cet échange, en raison de l'élimination des anticorps du sérum.

Pour plus d'information sur l'analyse des anticorps anti-virus JC, veuillez vous référer au Guide de Prescription.

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 TYSABRI, 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 TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI depuis plus de 2 ans (Pour plus d'information, veuillez-vous référer au Guide de Prescription).

Devant tout patient atteint de SEP traité par TYSABRI présentant des symptômes neurologiques et/ou de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM, le diagnostic 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'information sur la prise en charge du risque de LEMP chez les patients traités par TYSABRI, les médecins doivent se référer au Guide de Prescription

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 (voir conduite éducative). Le traitement par TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI devra être arrêté définitivement.

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

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 par ex. après des échanges plasmatiques (voir rubrique 5.2). 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, qui peut survenir dans un délai de quelques jours à plusieurs semaines après échanges plasmatiques chez les patients traités par TYSABRI présentant une LEMP. Un traitement approprié de l'inflammation associée à la phase de récupération de la LEMP devra être instauré (pour un complément d'information, voir le « Guide de Prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI »).

Infections y compris autres infections opportunistes

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

TYSABRI 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 TYSABRI (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.

Les prescripteurs doivent donc être avertis que d'autres infections opportunistes peuvent se produire sous TYSABRI et ils devront donc en tenir compte dans le diagnostic différentiel des éventuelles infections survenant sous TYSABRI. En cas de suspicion d'infection opportuniste, le traitement par TYSABRI devra être suspendu jusqu'à ce que la présence d'une telle infection soit exclue à la suite d'examens 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 TYSABRI doivent avoir pris connaissance du Guide de Prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI.

Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par TYSABRI 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 TYSABRI.

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 TYSABRI, 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 TYSABRI 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.

Le traitement par TYSABRI 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 TYSABRI.

Traitement associé ou traitement antérieur par immunosuppresseurs

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

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

Au cours des études cliniques de Phase 3 réalisées dans la SEP, le traitement concomitant des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux des infections. Des cures courtes de corticoïdes peuvent être administrées en association avec TYSABRI.

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 TYSABRI et à une incidence accrue de réactions d'hypersensibilité. (Voir rubrique 4.8).

Les patients ayant reçu TYSABRI 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 TYSABRI.

Troubles hépatiques

Des troubles hépatiques graves ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de TYSABRI. 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 par TYSABRI. Certains patients ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques ont présenté une aggravation de ces anomalies sous TYSABRI. 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 TYSABRI devra être arrêté.

Arrêt du traitement par TYSABRI

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 du TYSABRI

TYSABRI contient 2,3 mmol (soit 52 mg) de sodium par flacon de médicament. Lorsqu'il est dilué dans 100 ml d'une solution pour perfusion de 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium, ce médicament contient 17,7 mmol (soit 406 mg) de sodium par dose. A prendre en considération par les patients qui suivent un régime à teneur en sodium réduite.

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

TYSABRI est contre indiqué en association avec les interférons bêta ou l'acétate de glatiramère (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 TYSABRI 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

Grossesse

Des 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 à TYSABRI 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 TYSABRI.

Les cas publiés dans la littérature rapportent des thrombocytopénies transitoires légères à modérées ainsi que des anémies chez les nourrissons nés de mères exposées à TYSABRI au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse. Dès lors, il est recommandé, chez les nouveau-nés de femmes exposées au médicament durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse, de surveiller la présence d'éventuelles anomalies hématologiques.

En cas de grossesse débutant sous TYSABRI, l'arrêt du médicament devra être envisagé. L'évaluation du rapport bénéfices/risques de TYSABRI 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.

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 arrêté pendant le traitement par TYSABRI.

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 fécondité dans l'espèce humaine à la dose maximale recommandée.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée avec TYSABRI. Toutefois, des vertiges ayant été fréquemment rapportés, il convient de conseiller aux patients qui présentent cet effet indésirable de ne pas conduire ni d'utiliser des machines jusqu'à sa disparition.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

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 %).

Durant les essais cliniques contre placebo menés avec des patients atteints de sclérose en plaques traités par la dose recommandée de natalizumab, les réactions indésirables identifiées ayant été rapportées avec la plus forte incidence et associées aux perfusions sont : étourdissements, nausées, urticaire et frissons associés aux perfusions.

Tableau des réactions indésirables

Les réactions indésirables liées au médicament, rapportées sous natalizumab avec une incidence supérieure de 0,5 % par rapport au placebo, sont présentées ci-dessous.

Les réactions sont présentées selon les termes préférentiels de la base de données MedDRA et les principales classes de systèmes d'organes. Les fréquences ont été définies comme suit :

Fréquent ($\geq 1/100$, à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$, à $< 1/100$).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes MedDRA	Réaction indésirable	Catégorie de fréquence
<u>Infections et infestations</u>	Infection urinaire	Fréquent
	Infection nasopharyngée	Fréquent
<u>Affections du système immunitaire</u>	Urticaire	Fréquent
	Hypersensibilité	Peu fréquent
<u>Affections du système nerveux</u>	Céphalées	Fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	Peu fréquent
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Vomissements	Fréquent
	Nausées	Fréquent
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	Arthralgie	Fréquent
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Frissons	Fréquent
	Fièvre	Fréquent
	Fatigue	Fréquent

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

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 TYSABRI. 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 de TYSABRI 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'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. Etant 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 TYSABRI. La durée du traitement par TYSABRI avant la survenue de l'infection était de quelques mois à plusieurs années (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 de TYSABRI (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 TYSABRI, 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 TYSABRI 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. Le traitement par TYSABRI 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 par TYSABRI a été interrompu, les taux élevés d'éosinophiles sont revenus à la normale.

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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent immunosuppresseur sélectif, code ATC : L04AA23.

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

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 rémittente-récurrente 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 ci-dessous.

Étude AFFIRM : Caractéristiques et principaux résultats		
Type de l'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 i.v. 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 1ère 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)
RESULTATS		
Taux annualisé de poussées		
A un an (critère principal d'évaluation)	0,805	0,261
A 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		
A un an	53 %	76 %
A 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 d'aggravation récente	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 récurrente-rémittente 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 TYSABRI (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 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.

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études de TYSABRI dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de sclérose en plaques (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant la posologie pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse répétée d'une dose de 300 mg de natalizumab chez des patients souffrant 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. Le délai prévu pour atteindre l'équilibre était d'environ 36 semaines.

Une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur des groupes de plus de 1 100 patients souffrant de SEP recevant des doses comprises entre 3 et 6 mg/kg de natalizumab. Parmi ces patients, 581 ont reçu une dose fixe de 300 mg en monothérapie. La clairance moyenne ± ET à l'équilibre était de 13,1 ± 5,0 ml/h, avec une demi-vie moyenne ± ET de 16 ± 4 jours. L'analyse a exploré les effets de covariables sélectionnées sur les paramètres pharmacocinétiques, notamment le poids, l'âge, le sexe, la fonction hépatique et rénale ainsi que la présence d'anticorps anti-natalizumab. Seuls le poids et la présence d'anticorps anti-

natalizumab ont modifié l'élimination du natalizumab. L'effet du poids n'a pas été totalement proportionnel, puisqu'une variation de 43 % du poids a conduit à une variation de 31 % à 34 % de la clairance. Cette modification de la clairance n'a pas été cliniquement significative. La présence d'anticorps anti-natalizumab persistants a approximativement triplé la clairance du natalizumab, ce qui est cohérent avec la diminution des concentrations sériques de natalizumab observée chez les patients porteurs de ce type d'anticorps (voir rubrique 4.8).

Les paramètres pharmacocinétiques du natalizumab n'ont pas été étudiés chez l'enfant et chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

L'effet des échanges plasmatiques sur la clairance et les paramètres pharmacodynamiques du natalizumab a été évalué lors d'une étude chez 12 patients atteints de SEP. L'élimination du natalizumab après 3 échanges plasmatiques (sur une période de 5 à 8 jours) est estimée à environ 70-80 %. Ceci est à comparer au taux d'environ 40 % mesuré lors d'études antérieures dans lesquelles les dosages avaient été effectués après arrêt du natalizumab, sur une période d'observation identique. L'impact des échanges plasmatiques sur la reprise de la migration lymphocytaire et par conséquent leur utilité clinique ne sont pas connus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie après administration répétée et de génotoxicité n'ont révélé aucun 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 intégri- α 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate de sodium, monobasique, monohydraté

Phosphate de sodium, dibasique, heptahydraté

Chlorure de sodium

Polysorbate 80 (E433)

Eau pour préparation injectable.

6.2 Incompatibilités

TYSABRI 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

Après dilution avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium 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 et 8 °C et être perfusée dans les 8 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

A 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 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 (bromobutyle) serti avec une bague (aluminium) surmonté d'une capsule protectrice plastique. Le conditionnement comporte un flacon par boîte.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions d'utilisation :

- 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.

- Respectez les conditions d'asepsie pour préparer la solution de TYSABRI 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 de TYSABRI pour bien mélanger. Ne pas agiter.
- TYSABRI 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 8 heures après la dilution. Si le médicament dilué est conservé à une température de 2 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/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 restant ou inutilisé doit être traité conformément aux dispositions réglementaires nationales.

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

Biogen Idec Limited
 Innovation House
 70 Norden Road
 Maidenhead
 Berkshire
 SL6 4AY
 Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/346/001

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

Date de première autorisation : 27 juin 2006

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<MM/AAAA>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE 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) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) principe(s) actif(s) d'origine biologique

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

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE 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 MARCHE

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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 conformément à toute actualisation ultérieure publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités 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.

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 minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation 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 pharmacovigilance) 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 mettra en place les mesures de surveillance adoptées dans les délais impartis avec les autorités compétentes.

Après discussions avec les autorités compétentes des Etats membres dans lequel TYSABRI est commercialisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que tous les médecins ayant l'intention de prescrire TYSABRI aient à leur disposition un guide de prescription contenant les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit et notice
- Information médicale sur TYSABRI
- Carte patient
- Formulaires d'instauration et de poursuite du traitement
- Formulaire d'arrêt du traitement

L'information médicale sur TYSABRI devra comporter les éléments clés suivants :

- Rappel que le traitement par TYSABRI 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 rapide à l'IRM.
- Information sur les infections atypiques/opportunistes, en particulier la LEMP, susceptibles de survenir chez les patients traités par TYSABRI, avec les précisions suivantes :
 - Augmentation du risque avec la durée du traitement particulièrement au-delà de 24 mois et existence d'autres facteurs associés à un risque accru de survenue de LEMP :
 - Présence d'anticorps contre le virus JC
 - Valeur de l'index des anticorps anti-virus JC chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs
 - Traitement immunosuppresseur avant l'administration de TYSABRI
 - o Stratification du risque de LEMP basée sur les facteurs de risque identifiés, et présentation du risque de LEMP par intervalle de durée de traitement ainsi que de manière cumulative
 - o Diagnostic et pronostic des LEMP symptomatiques et asymptomatiques
 - différenciation entre la LEMP et les poussées de SEP
 - o Arbre décisionnel de prise en charge de la LEMP
 - o Recommandation sur la nécessité de réaliser un examen IRM comme suit :
 - Dans les 3 mois qui précèdent l'instauration du traitement par TYSABRI
 - Chaque année durant le traitement par TYSABRI
 - Des examens IRM plus fréquents (par ex. tous les 3 ou 6 mois) pour les patients présentant un risque élevé de développer une LEMP
 - Dès le premier signe ou symptôme évocateur d'une LEMP
 - o Description des protocoles IRM pour l'examen initial de référence, les examens de dépistage de routine et en cas de suspicion de LEMP
 - o Analyse des anticorps anti-virus JC, fréquence des analyses, interprétation des résultats qualitatifs et quantitatifs, séroprévalence des anticorps anti-virus JC et taux de séroconversion au cours du temps
 - o Stratégie concernant la surveillance après l'arrêt du traitement par TYSABRI
 - o Nécessité d'informer les patients sur les bénéfices et les risques liés au traitement par TYSABRI et de leur fournir :
 - Un exemplaire du formulaire d'instauration du traitement
 - Une carte patient où figurent les mentions validées par le CHMP

- S'il est envisagé de poursuivre le traitement au-delà de 24 mois : nécessité d'informer le patient du risque accru de LEMP et de lui fournir un exemplaire du formulaire de poursuite du traitement
- Risque de survenue d'autres infections opportunistes

Nécessité de rapporter tout cas de LEMP auprès de l'autorité nationale compétente

- Information sur les effets indésirables suivants :
 - Réactions liées à la perfusion
 - Réactions d'hypersensibilité
 - Formation d'anticorps
- Information sur tout registre ou autre programme de suivi en place dans l'Etat membre et sur la procédure d'inscription des patients

Le formulaire d'instauration du traitement doit comporter les éléments suivants :

- Rappel que l'objectif du formulaire d'instauration du traitement est de fournir au patient une information sur la LEMP et l'IRIS
- Information sur la LEMP et l'IRIS y compris le risque de survenue de LEMP pendant un traitement par TYSABRI stratifié selon que le patient avait ou non reçu un traitement préalable par des immunosuppresseurs et déjà eu une infection par le virus JC
- Confirmation du fait que le médecin a discuté des risques de LEMP et de la possibilité de survenue d'un IRIS en cas d'arrêt du traitement devant une LEMP
- Confirmation du fait que le patient comprend les risques de LEMP et a reçu un exemplaire du formulaire d'instauration du traitement et une carte patient
- Coordonnées du patient, signature et date
- Nom du médecin, signature et date
- Date de l'instauration du traitement.

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.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
BOÎTE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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/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 (E433) et eau pour préparation injectable.

Voir la notice pour un complément d'information

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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A 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.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Biogen Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/346/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

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

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

TYSABRI 300 mg solution à diluer pour perfusion
Natalizumab
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Diluer avant perfusion. Ne pas agiter après la dilution.

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

15 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

TYSABRI 300 mg solution à diluer pour perfusion natalizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

En plus de cette notice, vous recevrez une carte patient comportant des informations importantes relatives à la sécurité d'utilisation de TYSABRI ; vous devez prendre connaissance de ces informations avant de débuter le traitement et également pendant le traitement par TYSABRI (prononcez ti-za-bri).

- Gardez cette notice ainsi que la carte patient, vous pourriez avoir besoin de les relire. Conservez la notice et la carte avec vous pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose de TYSABRI, car des effets secondaires peuvent se produire même après l'arrêt du traitement.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à 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 quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TYSABRI ?
3. Comment utiliser TYSABRI ?
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 quel cas est-il utilisé ?

La substance active contenue dans TYSABRI est le natalizumab. Cette substance active est un anticorps monoclonal. Ces anticorps se lient à des protéines du corps pour supprimer les effets nocifs de ces protéines.

TYSABRI est utilisé pour traiter la sclérose en plaques (SEP). La SEP provoque une inflammation du cerveau qui endommage les cellules nerveuses. TYSABRI empêche les cellules à l'origine de l'inflammation d'entrer dans votre cerveau, diminuant ainsi les lésions nerveuses associées à la SEP.

Quels sont les 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.

Les symptômes 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, ainsi que 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).

Au cours des études cliniques, TYSABRI a réduit de moitié la progression des effets invalidants de la SEP et a également diminué de deux-tiers environ le nombre de poussées de SEP. Lorsque vous serez traité(e) par TYSABRI, vous ne constaterez peut-être pas d'amélioration mais le traitement par TYSABRI pourra empêcher l'aggravation de votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TYSABRI ?

Avant de débiter le traitement par TYSABRI, 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.

N'utilisez jamais TYSABRI

- 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 rare du cerveau.
- Si vous avez des perturbations graves du système immunitaire (dues à une maladie, telle que leucémie ou infection à VIH, ou dues à un médicament que vous prenez ou avez pris, par ex. mitoxantrone ou cyclophosphamide).
- Si vous prenez de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère. Ces médicaments sont utilisés pour traiter la SEP et ne doivent pas être utilisés avec TYSABRI (voir rubrique « Utilisation d'autres médicaments » ci-dessous).
- Si vous avez un cancer en évolution (sauf s'il s'agit d'un cancer de la peau de type basocellulaire).
- Si vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre TYSABRI

Infections

Informez **immédiatement** votre médecin si vous avez, ou pensez avoir, une infection de quelque nature que ce soit (voir effets indésirables). Certaines infections, autres que la LEMP peuvent également être graves et peuvent être dues à des virus, des bactéries ou d'autres causes.

Des cas d'infection cérébrale rare appelée LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) ont été rapportés chez des patients traités par TYSABRI. La LEMP peut entraîner un handicap sévère ou le décès.

- Les symptômes de LEMP peuvent être similaires à une poussée de SEP (ex. faiblesse ou troubles visuels). Par conséquent, si vous pensez que votre SEP s'aggrave ou si vous remarquez de nouveaux symptômes au cours de votre traitement par TYSABRI et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par TYSABRI, il est très important d'en parler à votre médecin dès que possible.

- Discutez de votre traitement avec votre conjoint ou avec le personnel soignant. Ils pourraient voir de nouveaux symptômes que vous n'avez pas remarqués vous-même, tels que des changements d'humeur ou de comportement, des trous de mémoire, des difficultés d'élocution ou de communication, que votre médecin devra évaluer afin d'éliminer une LEMP éventuelle. Restez vigilant et surveillez l'apparition de symptômes jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par TYSABRI.
- Vous trouverez également ces informations sur la carte patient qui vous a été remise par votre médecin. Il est important de conserver cette carte et de la montrer à votre conjoint ou au personnel soignant.

La LEMP est associée à une prolifération incontrôlée du virus JC dans le cerveau ; chez certains patients traités par TYSABRI la raison de cette prolifération n'a pu être expliquée. Le virus JC peut également entraîner une autre infection appelée neuronopathie à cellules granulaires due au virus JC (NCG) qui est survenue chez quelques patients ayant reçu TYSABRI. Les symptômes de la NCG ressemblent à ceux de la LEMP. Le virus JC est un virus banal qui infecte de nombreuses personnes mais ne cause généralement pas de maladie.

Votre médecin fera une analyse de sang pour détecter la présence éventuelle d'anticorps contre le virus JC avant de commencer le traitement par TYSABRI. Ces anticorps sont un signe indiquant que vous avez été infecté par le virus JC. Votre médecin pourra répéter cette analyse de sang pendant votre traitement par TYSABRI pour vérifier s'il y a des changements.

Le risque de LEMP associé au traitement par TYSABRI augmente

- Si vous avez des anticorps contre le virus JC dans le sang.
- avec la durée du traitement, notamment après deux ans.
- si vous avez reçu précédemment un médicament appelé immunosuppresseur. Ce type de médicaments affaiblit l'activité du système immunitaire de votre corps.

Si les trois risques décrits ci-dessus sont présents, vos risques de présenter une LEMP sont plus élevés.

Si vous n'avez pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs et que vous avez été traité par TYSABRI pendant 2 ans ou plus, votre niveau d'anticorps anti-virus JCV peut être associé au risque de développer une LEMP.

Pour les personnes présentant un risque plus faible de développer une LEMP, votre médecin pourra répéter l'analyse régulièrement pour s'assurer qu'il n'y a aucun changement, si :

- Vous n'avez pas d'anticorps anti-virus JC dans le sang OU
- Vous avez été traité pendant plus de 2 ans et vous présentez un niveau plus faible d'anticorps anti-virus JC dans le sang.

Vous devez discuter avec votre médecin afin de déterminer si TYSABRI est le traitement le plus adapté pour vous avant de débiter le traitement et également après deux ans de traitement.

Chez les patients ayant développé une LEMP, une réaction appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) peut survenir après le traitement de la LEMP, lorsque TYSABRI est éliminé de l'organisme. Si vous développez un IRIS, votre état risque de s'aggraver et votre fonction cérébrale de se détériorer.

Réactions allergiques

Quelques patients ont présenté une réaction allergique à TYSABRI. Votre médecin vérifiera l'absence de réactions allergiques pendant la perfusion et dans l'heure qui suit la fin de la perfusion.

TYSABRI sera-t-il toujours efficace ?

Chez certains patients recevant TYSABRI, les défenses naturelles de l'organisme finissent par empêcher TYSABRI d'agir correctement (car l'organisme produit des anticorps dirigés contre TYSABRI). Votre médecin pourra vérifier si c'est le cas en dosant ces anticorps dans votre sang et arrêtera le traitement par TYSABRI, si nécessaire.

Autres médicaments et TYSABRI

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

- Vous **ne devez pas** utiliser TYSABRI si vous êtes traité par d'autres médicaments pour traiter votre SEP comme des interférons bêta ou de l'acétate de glatiramère
- Il est possible que vous ne puissiez pas prendre TYSABRI si vous prenez ou avez pris des médicaments agissant sur votre système immunitaire comme par ex. la mitoxantrone ou le cyclophosphamide

Grossesse et allaitement

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.

- Vous ne devez pas utiliser TYSABRI 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. Vous devrez discuter avec votre médecin du choix d'allaiter ou d'être traitée par TYSABRI.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée avec TYSABRI. Toutefois si vous avez des vertiges, un effet indésirable fréquent, vous ne devez pas conduire de véhicule ni utiliser de machine.

TYSABRI contient du sodium

Chaque flacon de TYSABRI contient 2,3 mmol (soit 52 mg) de sodium. Après dilution, ce médicament contient 17,7 mmol (soit 406 mg) de sodium par dose. Ceci doit être pris en considération si vous suivez un régime à teneur réduite en sodium.

3. Comment utiliser TYSABRI ?

TYSABRI sera préparé et administré par un médecin spécialiste du traitement de la SEP.

Vous devez toujours prendre ce médicament selon les consignes de votre médecin. Demandez conseil à votre médecin en cas de doute.

- La posologie recommandée chez l'adulte est de 300 mg, administrés une fois toutes les 4 semaines.

- TYSABRI doit être dilué avant son administration. TYSABRI 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 TYSABRI sont fournies à la fin de cette notice à l'attention des professionnels de santé.
- Il est essentiel de continuer votre traitement aussi longtemps que vous et votre médecin pensez qu'il est utile. Il est très important de ne pas interrompre le traitement par TYSABRI, en particulier dans les tout premiers mois du traitement. En effet, 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.

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.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin. Demandez conseil à votre médecin en cas de doute.

Si vous avez d'autres questions concernant TYSABRI, demandez plus d'information à votre médecin.

4. Effets indésirables éventuels

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

Signalez immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère si vous remarquez :

Symptômes d'infections graves, notamment :

- Une fièvre inexplicée
- Diarrhée sévère
- Essoufflement
- Vertiges prolongés
- Maux de tête
- Perte de poids
- Lassitude.

Un ensemble de symptômes causé par une infection grave du cerveau, notamment :

- Des 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 de son enveloppe externe (*méningite*).

Signes d'allergie à TYSABRI, pendant ou peu après la perfusion :

- Eruption 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).

Signes évocateurs d'éventuels troubles hépatiques :

- Jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux)
- Urines anormalement foncées.

TYSABRI peut également avoir d'autres effets indésirables.

Ces effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence d'apparition au cours des études cliniques :

Effets indésirables fréquents susceptibles de se produire chez moins d'1 personne sur 10 :

- Infection urinaire
- Mal de gorge et écoulement nasal ou nez bouché
- Frissons
- Eruption et démangeaisons (urticaire)
- Maux de tête
- Sensations vertigineuses
- Nausées
- Vomissements
- Douleurs articulaires
- Fièvre
- Fatigue.

Effets indésirables peu fréquents susceptibles de se produire chez moins d'1 personne sur 100 :

- Allergie sévère (hypersensibilité).
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Effets indésirables rares susceptibles de se produire chez moins d'1 personne sur 1000 :

- Infections inhabituelles (appelées « infections opportunistes »)
- Anémie sévère (diminution des globules rouges pouvant être à l'origine d'une pâleur cutanée et d'un essoufflement ou d'un manque d'énergie).

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

Montrez la carte patient ainsi que cette notice à tout médecin impliqué dans votre traitement, et pas seulement à votre neurologue.

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.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert :

A 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.

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 et 8 °C et être perfusée dans les 8 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/ml). Une fois diluée, la solution pour perfusion contient environ 2,6 mg/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 (E433)

Eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que 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 Idec Limited

Innovation House

70 Norden Road

Maidenhead

Berkshire

SL6 4AY

Royaume-Uni

Fabricant

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

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 88

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

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

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 00 52 50

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

MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'information

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de 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 la solution de TYSABRI 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.
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 de TYSABRI 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 8 heures après la dilution. Si le médicament dilué est conservé à une température de 2 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/minute.

8. Dès que la perfusion est terminée, rincez la voie intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
9. Chaque flacon est exclusivement à usage unique.
10. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.