

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

Prenant en compte les modifications

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TYSABRI 300 mg solution à diluer pour perfusion.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Solution à diluer pour perfusion : Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de natalizumab.

Le natalizumab est un anticorps anti- $\alpha$ 4-intégrine humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par génie génétique.

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

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 présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta.  
Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (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'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 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 Tysabri (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.

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.

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.

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 ce délai ne devra être envisagée qu'après une ré-évaluation du rapport bénéfice-risque.

### Adulte

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

### 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.

### Enfant et adolescent

TYSABRI est contre indiqué chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.3).

### Insuffisance rénale / 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.

### Réadministration

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

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au natalizumab ou à l'un des excipients.

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.

## **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, qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. Le risque de LEMP semble augmenter avec la durée du traitement, notamment après 2 ans. L'expérience dont on dispose avec un traitement par TYSABRI pendant plus de 3 ans est à ce jour trop limitée pour qu'il soit possible d'estimer le risque de LEMP chez ces patients. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques du traitement par TYSABRI. Les risques associés à TYSABRI devront être rappelés au patient après 2 ans de traitement, particulièrement le risque accru de LEMP, et les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.

Un examen d'imagerie par résonance magnétique (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 chaque année pour actualiser cette référence. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant toute la période de traitement afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP.

**En cas de suspicion de LEMP, 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. En cas de doute, des examens complémentaires, notamment une IRM, de préférence avec produit de contraste (à comparer avec l'IRM réalisée avant traitement) et un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR ainsi que des examens neurologiques répétés devront être envisagés, tels que décrits dans le Guide de Prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI (voir conduite éducative). Le traitement par

natalizumab ne pourra redémarrer qu'après exclusion du diagnostic de LEMP (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 que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, symptômes cognitifs ou psychiatriques). 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.

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 syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)**

Chez presque tous les patients traités par Tysabri ayant développé une LEMP, un IRIS a été rapporté à l'arrêt du traitement ou lors de son élimination par ex. après 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 »).

### 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 TYSABRI 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).

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 TYSABRI 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, elles peuvent être 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).

Les patients ayant reçu un traitement antérieur par immunosuppresseurs, (dont cyclophosphamide et mitoxantrone), peuvent présenter une immunosuppression prolongée et donc un risque accru de LEMP. Chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par immunosuppresseur, 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'un ou l'autre de ces cas, il conviendra de détecter la présence d'anticorps et en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard, le traitement devra être arrêté, car la présence d'anticorps persistants est associée à une diminution substantielle de l'efficacité de TYSABRI et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. (Voir rubrique 4.8).

Les patients ayant reçu TYSABRI pendant une période initiale courte suivie d'une période prolongée sans traitement sont plus à risque de présenter des réactions d'hypersensibilité. 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 6 semaines plus tard, le traitement ne devra pas être réintroduit.

## 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.

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

Voir rubrique 4.3.

### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'administration de natalizumab chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Le natalizumab ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. En cas de grossesse débutant sous TYSABRI, l'arrêt de TYSABRI devra être envisagé.

Le passage de TYSABRI dans le lait maternel n'est pas connu, cependant il a été observé chez l'animal (voir rubrique 5.3). Par conséquent, les femmes traitées par TYSABRI ne doivent pas allaiter.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique du natalizumab, l'utilisation de TYSABRI ne devrait pas modifier l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

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 %)<sup>1</sup>. Les effets indésirables liés au médicament, rapportés sous natalizumab avec une incidence supérieure de 0,5 % par rapport au placebo, sont présentés 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.

### Affections du système nerveux

Fréquent           Céphalées  
                          Sensations vertigineuses

### Affections gastro-intestinales

Fréquent           Vomissements  
                          Nausées

### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent           Arthralgie

### Infections et infestations

Fréquent           Infection urinaire  
                          Infection nasopharyngée

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent           Frissons  
                          Fièvre  
                          Fatigue

### Affections du système immunitaire

Fréquent           Urticaire  
Peu fréquent      Hypersensibilité

### 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.

---

<sup>1</sup> Un événement indésirable jugé imputable au traitement, par le médecin investigateur.

## 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).

Lorsqu'après environ 6 mois de traitement, la présence d'anticorps persistants est suspectée, du fait d'une diminution de l'efficacité, ou de la survenue d'événements liés à la perfusion, une recherche des anticorps sera effectuée et le résultat positif devra être confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard. 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. 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 ont été rapportés, dont un cas fatal d'encéphalite herpétique. Voir rubrique 4.4.

La majorité des patients n'a pas interrompu le traitement par natalizumab au cours des infections et leur guérison a été obtenue par un traitement approprié.

Des cas de LEMP ont été rapportés au cours des études cliniques. Cette leucoencéphalopathie entraîne généralement un handicap sévère ou le décès (voir rubrique 4.4). Deux cas, dont un mortel, sont survenus au cours des études pivots chez les patients souffrant de SEP et ayant reçu un traitement concomitant par interféron bêta-1a pendant plus de 2 ans. Par ailleurs, au cours d'un autre essai, une LEMP ayant entraîné le décès est survenue chez un patient atteint de la maladie de Crohn, qui avait reçu antérieurement de manière prolongée des traitements immunosuppresseurs et qui présentait une lymphopénie associée.

Des cas de LEMP chez des patients ayant reçu TYSABRI en monothérapie ont été rapportés après commercialisation.

## 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).

### 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

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 de TYSABRI.

### **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.

### Propriétés 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)
RÉSULTATS		
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 <sub>95%</sub> 0,26 ; 0,41	
Deux ans	Rapport de taux : 0,32 IC <sub>95%</sub> 0,26 ; 0,40	
Patients sans poussée		
A un an	53 %	76 %
A deux ans	41 %	67%
Handicap		
Pourcentage de patients avec progression <sup>1</sup> (confirmation à 12 semaines, critère d'évaluation principal)	29 %	17 %
	Rapport de risque : 0,58, IC <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p<0,001	
Pourcentage de patients avec progression <sup>1</sup> (confirmation à 24 semaines)	23 %	11 %
	Rapport de risque : 0,46, IC <sub>95%</sub> 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)
<p><sup>1</sup> 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.</p>		

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.

## 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 médicament 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 traitement, 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 intégrine  $\alpha 4$ -positives et aucune cytotoxicité.

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

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

Chez le singe *cynomolgus* traité par le natalizumab jusqu'à la parturition, de faibles taux de natalizumab ont été décelés dans le lait maternel de certains animaux, ce qui suggère que dans l'espèce humaine le natalizumab puisse passer dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

## **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**

#### Solution à diluer pour perfusion

4 ans

#### Solution diluée

Après dilution, il est recommandé d'utiliser immédiatement la solution. Si le produit n'est pas administré immédiatement, la solution diluée doit être conservée à une température de 2 à 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**

#### Solution à diluer pour perfusion

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

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans son emballage de façon à le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

15 ml de TYSABRI 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 :

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 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.
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 produit 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 produit dilué doit être utilisé dès que possible et dans un délai maximum de 8 heures après la dilution. Si le produit 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 produit restant ou inutilisé doit être traité conformément aux dispositions réglementaires nationales.

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

Elan Pharma International Ltd., Monksland, Athlone, County Westmeath, Irlande

**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**

27 juin 2006

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>