

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **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.

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

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

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, 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.

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'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 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.

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

#### *Adulte*

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 JC (voir rubrique 4.4.).

### Réadministration

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

#### *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

### 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.

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 et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.

Chacun des facteurs de risque indépendants suivants est associé à un risque accru de LEMP.

- La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. Il existe peu de données concernant les patients qui ont reçu un traitement par TYSABRI pendant plus de 4 ans. C'est pourquoi, le risque de survenue d'une LEMP chez ces patients ne peut être évalué actuellement.
- Traitement immunosuppresseur avant un traitement par TYSABRI.
- La présence d'anticorps contre le virus JC.

Le statut des anticorps contre le virus JC détermine le niveau de risque de survenue de LEMP chez les patients traités par TYSABRI. Les patients positifs pour les anticorps contre le virus JC présentent un risque accru de survenue de LEMP par comparaison aux patients négatifs pour les anticorps contre le virus JC. Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire les

patients ayant reçu un traitement par TYSABRI pendant plus de 2 ans et ayant reçu antérieurement un traitement immunosuppresseur et qui sont positifs pour les anticorps contre le virus JC) présentent le plus haut risque de survenue de LEMP (soit 9 sur 1000 patients traités). Les patients devront être informés de ce risque accru de survenue de LEMP avant de poursuivre le traitement au-delà de 2 ans.

Une analyse des anticorps contre le virus JC pourra confirmer la stratification du risque avant ou pendant le traitement par TYSABRI.

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 chaque année pour actualiser cette référence. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant toute la période de traitement. Après 2 ans de traitement, il faudra rappeler au patient le risque de LEMP associé au traitement par TYSABRI.

**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 IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire)

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, 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 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 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 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.

### 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

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 si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par TYSABRI.

En cas de grossesse débutant sous TYSABRI, l'arrêt de TYSABRI devra être envisagé.

### Allaitement

TYSABRI 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**

Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique du natalizumab, l'utilisation de TYSABRI n'a pas ou peu d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## **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 %)<sup>1</sup>.

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.



### Liste 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.

### Infections et infestations

|          |                         |
|----------|-------------------------|
| Fréquent | Infection urinaire      |
|          | Infection nasopharyngée |

### Affections du système immunitaire

|              |                  |
|--------------|------------------|
| Fréquent     | Urticaire        |
| Peu fréquent | Hypersensibilité |

### Affections du système nerveux

|              |  |
|--------------|--|
| Fréquent     | Céphalées                                    |
|              | Sensations vertigineuses                     |
| Peu fréquent | Leucoencéphalopathie multifocale progressive |

### Affections gastro-intestinales

|          |              |
|----------|--------------|
| Fréquent | Vomissements |
|          | Nausées      |

### Affections musculo-squelettiques et systémiques

|          |            |
|----------|------------|
| Fréquent | Arthralgie |
|----------|------------|

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

|          |          |
|----------|----------|
| Fréquent | Frissons |
|          | Fièvre   |
|          | Fatigue  |

### 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. 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 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).

### 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.

#### 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)   |
| <b>RESULTATS</b>  |   |             |
| 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 %<br>(p<0,001) |
| Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou d'aggravation récente  | 11,0   | 1,9<br>(p<0,001)    |
| Nombre moyen de lésions hypo-intenses en T1   | 4,6  | 1,1<br>(p<0,001)    |
| Nombre moyen de lésions rehaussées par le Gd  | 1,2  | 0,1<br>(p<0,001)    |
| <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. |  |                     |

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 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 intégrine  $\alpha 4$ -positives et aucune cytotoxicité.

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

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

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

## 6. 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 avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 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**

### Solution à diluer pour perfusion

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 dilué, 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 :

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 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 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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 juin 2006

Date de premier renouvellement :

**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 <http://www.ema.europa.eu/>



## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE  
BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE  
FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES  
LOTS**
  
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS  
Biogen Idec Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Danemark

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

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.

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 et risque accru au-delà de 24 mois
  - Autres facteurs associés à un risque accru de survenue de LEMP
    - Traitement immunosuppresseur avant l'administration de Tysabri
    - Présence d'anticorps contre le virus JC
  - Une stratification du risque de survenue de LEMP fondée sur les trois facteurs de risque identifiés
  - Diagnostic de LEMP, avec différenciation entre la LEMP et les poussées de SEP
  - Arbre décisionnel de prise en charge de la LEMP
  - Possibilité d'autres infections opportunistes
  - 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
    - Dès le premier signe ou symptôme évocateur d'une LEMP
  - 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
  - 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.

- **AUTRES CONDITIONS**

*Système de pharmacovigilance*

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance présenté dans le module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est en place et en fonctionnement avant et pendant que le médicament est sur le marché.

#### *Plan de gestion du risque*

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à effectuer les études et activités supplémentaires de pharmacovigilance décrites dans le plan de pharmacovigilance, tel que convenu dans la version 11 du plan de gestion du risque présentée dans le module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, et selon toutes les mises à jour ultérieures du plan de gestion du risque convenues par le CHMP.

Conformément à la directive du CHMP sur les systèmes de gestion du risque pour les médicaments à usage humain, le plan de gestion du risque actualisé doit être soumis en même temps que la version à venir du rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (PSUR).

En outre, un plan de gestion du risque actualisé doit être soumis :

- lorsque de nouvelles informations apportent des données susceptibles d'avoir un impact sur les spécifications de sécurité, plan de pharmacovigilance et activités de minimisation du risque en vigueur ;
- dans un délai de 60 jours avant une date importante (événement lié à la pharmacovigilance ou à la minimisation des risques) ;
- à la demande de l'Agence Européenne du Médicament.

Le titulaire de l'AMM devra soumettre des rapports de sécurité périodiques actualisés (PSUR) sur une base semestrielle, jusqu'à indication contraire approuvée par le CHMP.

**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 portée et de la vue 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**

Elan Pharma International Ltd.  
Monksland  
Athlone  
County Westmeath  
Irlande

**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**

Médicament soumis à prescription médicale.

**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 DE L'UTILISATEUR

### **TYSABRI 300 mg solution à diluer pour perfusion** natalizumab

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

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 débiter 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.
- Il est important que vous conserviez cette 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 présentez un effet indésirable inquiétant ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière

#### **Dans 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. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE TYSABRI ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

La substance active de TYSABRI est le natalizumab, une protéine comparable à vos propres anticorps. TYSABRI est utilisé pour traiter la sclérose en plaques (SEP). La SEP provoque une inflammation du cerveau, susceptible d'endommager 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.

Qu'est-ce que 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, notamment : 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 récurrence (ou 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. Cependant, TYSABRI ne peut pas réparer les dommages qui ont été provoqués par la maladie. Par conséquent, 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 A CONNAITRE 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 (hypersensible) au natalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans TYSABRI (voir les composants en 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 (dus à une maladie, telle que leucémie ou infection à VIH, ou dus 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.

### **Faites attention avec TYSABRI**

#### **Infections**

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.

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 est un virus banal qui infecte de nombreuses personnes mais ne cause généralement pas de maladie.

Le risque de LEMP associé au traitement par TYSABRI augmente

- avec la durée du traitement, notamment après deux ans. On ne sait pas si le risque de survenue d'une LEMP continue d'augmenter, demeure le même ou diminue après une exposition à TYSABRI pendant plus de trois ans.
- si vous avez reçu précédemment un médicament appelé un immunosuppresseur. Ces médicaments affaiblissent l'activité du système immunitaire de votre corps.
- Si vous avez des anticorps contre le virus JC dans votre sang. Ces anticorps sont un signe indiquant que vous avez été infecté par le virus JC.

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. Le risque de LEMP est plus élevé chez les patients qui ont des anticorps contre le virus JC comparativement aux patients qui n'en n'ont pas. Si vous n'avez pas d'anticorps contre le virus JC, votre médecin pourra alors renouveler l'analyse régulièrement pour vérifier tout changement possible.

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

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, il est très important d'en parler à votre médecin dès que possible.

Chez les patients affectés, 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.

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.

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.

Des infections graves peuvent survenir sous TYSABRI. En cas d'infection ou si vous développez des symptômes tels qu'une fièvre inexplicée, une diarrhée sévère, des vertiges / céphalées / raideur de la nuque prolongés, une perte de poids ou une lassitude, ou d'autres symptômes potentiellement associés à une infection pendant votre traitement par TYSABRI, vous devez en parler à votre médecin dès que possible et lui montrer la carte patient, ainsi que cette notice.

Vous trouverez également ces informations sur la carte patient qui vous a été remise par votre médecin. Il est important que vous conserviez cette carte.

#### 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.

#### **Utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Vous ne devez pas utiliser TYSABRI si vous êtes traité par des interférons bêta ou de l'acétate de glatiramer

Il est possible que vous ne puissiez pas recevoir le traitement par 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**

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**

TYSABRI ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous êtes concerné(e), discutez-en avec votre médecin.

### **Informations importantes concernant certains composants de TYSABRI**

Après dilution, ce médicament contient 17,7 mmol (soit 406 mg) de sodium par dose. A prendre en considération par les patients suivant un régime à teneur réduite en sodium.

## **3. COMMENT UTILISER TYSABRI**

TYSABRI sera préparé et administré par un médecin expert en matière de traitement de la SEP.

Vous devez toujours prendre TYSABRI selon les consignes de votre médecin. En cas d'incertitude, demandez conseil à votre médecin.

La posologie 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 bénéficier de votre administration habituelle de TYSABRI, prévoyez avec votre médecin de recevoir le traitement dès que possible. Vous reprendrez ensuite votre traitement et aurez une perfusion de TYSABRI toutes les 4 semaines.

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

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

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

Si vous remarquez des effets indésirables qui vous inquiètent, y compris des effets non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière dès que possible.

### **Que devez-vous faire si vous constatez une aggravation de votre SEP ou l'apparition de nouveaux symptômes ?**

Des cas d'infections cérébrales rares appelées LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) ont été rapportés chez des patients traités par TYSABRI. Cette maladie entraîne généralement un handicap sévère ou le décès.

Les symptômes de LEMP peuvent être comparables à une poussée de SEP.

- Par conséquent, si vous pensez que votre SEP s'aggrave ou si vous remarquez de nouveaux symptômes, vous devez en parler à votre médecin dès que possible.
- Discutez de votre traitement avec votre conjoint ou le personnel soignant. Ils pourraient voir de nouveaux symptômes que vous-même n'avez pas remarqués, 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.
- Montrez la carte patient ainsi que cette notice à tout médecin que vous pourriez consulter, et pas seulement à votre neurologue.

Des infections graves peuvent survenir sous TYSABRI. Les symptômes d'infections comportent les signes suivants :

- fièvre inexplicquée
- diarrhée sévère
- essoufflement
- vertiges prolongés
- céphalées
- nuque raide
- perte de poids
- lassitude.

Signalez immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière si vous remarquez un des signes suivants :

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** pouvant survenir chez 1 à 10 utilisateurs sur 100 :

- 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** pouvant survenir chez 1 à 10 utilisateurs sur 1000 :

- Allergie sévère (hypersensibilité).
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection rare du cerveau.

**Effets indésirables rares** pouvant survenir chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000 :

- Infections inhabituelles (appelées « infections opportunistes »)
- ~~Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection rare du cerveau.~~
- 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.

## 5. COMMENT CONSERVER TYSABRI

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

### **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.

Ne pas utiliser TYSABRI après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte.

### **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 TYSABRI en cas de présence de particules dans le liquide et/ou d'une coloration du liquide dans le flacon.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### **Que contient TYSABRI**

Chaque flacon de 15 ml de solution à diluer pour perfusion contient 300 mg de natalizumab (20 mg/ml).

Les autres composants sont :

Phosphate de sodium, monobasique, monohydraté

Phosphate de sodium, dibasique, heptahydraté

Chlorure de sodium

Polysorbate 80 (E433)

Eau pour préparation injectable.

### **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**

Elan Pharma International Ltd.

Monksland



Athlone  
County Westmeath  
Irlande

**Fabricant**

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS  
Biogen Idec 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. Ces informations sont fournies à la fin de la notice.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Idec Belgium N.V./SA.  
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

**България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

**Magyarország**

Gedeon Richter Plc.  
Tel: +36 1 505 7032

**Česká republika**

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

**Malta**

Pharma MT Limited  
Tel: +356 213 37008/9

**Danmark**

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

**Nederland**

Biogen Idec International B.V.  
Tel: +31 20 542 2000

**Deutschland**

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

**Norge**

Biogen Idec Norway AS  
Tlf: +47 23 00 52 50

**Eesti**

Richter Gedeon Eesti filiaal  
Tel: +372 742 0200

**Österreich**

Biogen Idec Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**Polska**

Gedeon Richter Polska Sp.z.o.o..  
Tel.: +48 22 755 96 48

**España**

Biogen Idec Iberia SL  
Tel: +34 91 310 7110

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

MEDISON PHARMA SRL  
Tel: +40 31 7104035

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Biogen Idec (Slovak Republic) s.r.o.  
Tel: +421 2 324 101 88

**Italia**

Biogen-Dompé s.r.l.  
Tel: +39 02 583 831

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22 769946

**Sverige**

Biogen Idec Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Latvija**

Gedeon Richter Plc.  
Tel: +37 16 784 5338

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

Gedeon Richter Plc.  
Tel. +37 05 268 5392

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {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/>.

---

**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.

**ANNEXE IV**

**JUSTIFICATION D'UN RENOUVELLEMENT SUPPLEMENTAIRE**

### **Justification d'un renouvellement supplémentaire**

Selon les données rendues disponibles depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché initiale, le CHMP considère que le rapport bénéfice-risque de Tysabri reste positif, mais qu'il convient de surveiller étroitement son profil de sécurité pour les raisons suivantes :

Les informations actuellement disponibles recueillies au cours du suivi de pharmacovigilance depuis la mise sur le marché (études observationnelles en cours, registres et essais cliniques en cours) ne fournissent pas assez d'éléments sur la façon dont les facteurs de risque pourraient se combiner et interférer avec le rapport bénéfice-risque chez les patients exposés à long terme.

Par conséquent, sur la base du profil de sécurité de Tysabri, exigeant la soumission de PSUR bisannuels, le CHMP a conclu que le Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché devra déposer une demande de renouvellement supplémentaire dans 5 ans.