

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

TYSABRI 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg natalizumab.

Efter spädning (se avsnitt 6.6.) innehåller infusionslösningen cirka 2,6 mg natalizumab per ml.

Natalizumab är en rekombinant humaniserad antikropp mot α 4-integrin, som produceras i en murin cellinje genom rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium. Vid spädning i 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) innehåller läkemedelsprodukten 17,7 mmol (eller 406 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Färglös, klar till lätt opalescent lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TYSABRI är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi hos vuxna med mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (MS), för följande patientgrupper:

- Patienter med mycket aktiv sjukdom trots fullständig och adekvat behandling med minst en sjukdomsmodifierande behandling (för undantag och information om utsättningsperioder se avsnitt 4.4 och 5.1).

eller

- Patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera Gadolinium-laddande lesioner vid MRT av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

4.2 Dosering och administreringsätt

TYSABRI-behandling skall initieras och kontinuerligt övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar, på kliniker med tillgång till MRT inom rimlig tid.

Patientinformationskortet skall överlämnas till patienter som behandlas med TYSABRI, tillsammans med att information om riskerna med läkemedlet ges (se även bipacksedeln). Efter 2 års behandling skall patienterna på nytt informeras om riskerna med TYSABRI, speciellt den ökade risken för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), och tillsammans med anhörig/vårdgivare upplysas om de tidiga tecknen och symtomen på PML.

Det måste finnas resurser för behandling av överkänslighetsreaktioner och tillgång till MRT.

En del patienter kan ha exponerats för immunsuppressiva läkemedelsprodukter (t.ex. mitoxantron, cyklofosamid, azatioprin). Dessa läkemedelsprodukter har potential att ge långvarig immunsuppression, även efter det att de satts ut. Behandlande läkare måste därför bekräfta att dessa patienter ej har nedsatt immunförsvar innan behandling med TYSABRI inleds (se även avsnitt 4.4).

Dosering

TYSABRI 300 mg administreras som intravenös infusion en gång var 4:e vecka.

Fortsatt behandling måste noggrant omprövas för patienter som inte visar några tecken på terapeutisk nytta efter 6 månader.

Data för säkerhet och effekt av natalizumab vid 2 år härrör från kontrollerade dubbelblinda studier. Fortsatt behandling efter 2 år får endast övervägas efter förnyad nytto- och riskbedömning. Patienterna bör informeras på nytt om riskfaktorerna för PML, t.ex. behandlingens varaktighet, användning av immunosuppressiva läkemedel före användning av TYSABRI och förekomst av anti-John Cunningham virus (JCV)-antikroppar (se avsnitt 4.4).

Återinsättning

Effekt vid återinsättning har inte fastställts, avseende säkerhet, se avsnitt 4.4.

Särskilda populationer

Äldre personer

TYSABRI rekommenderas ej till patienter över 65 år, eftersom det saknas data för denna patientgrupp.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Inga studier har utförts för att undersöka effekterna av nedsatt njur- eller leverfunktion.

Eliminationsmekanismen och resultaten från populationsfarmakokinetik tyder på att dosjustering inte är nödvändig för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för TYSABRI hos barn och ungdomar upp till 18 år har inte fastställts. Ingen dosrekommendation kan fastställas. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1

Administreringsätt

TYSABRI är avsett för intravenös användning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Efter spädning (se avsnitt 6.6) skall infusionen administreras under cirka 1 timme. Patienten skall observeras under infusionen och under 1 timme efter det att infusionen avslutats, så att eventuella tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner uppmärksammas.

TYSABRI får ej administreras som en bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot natalizumab eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Patienter med förhöjd risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvar (inbegripet patienter som för närvarande behandlas med immunsuppressiva läkemedel eller som har nedsatt immunförsvar efter tidigare läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kombination med andra sjukdomsmodifierande behandlingar.

Kända aktiva maligniteter, med undantag för patienter med basalcellscancer i huden.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsatsnummer dokumenteras.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML, en opportunistisk infektion som orsakas av JC-virus. Infektionen kan vara fatal eller leda till svår funktionsnedsättning. På grund av denna ökade risk att utveckla PML skall nyttan och riskerna med TYSABRI-behandlingen för varje enskild patient omprövas av specialläkare och patient; patienten måste kontrolleras vid regelbundna intervall under behandlingen och bör tillsammans med anhörig/vårdgivare upplysas om de tidiga tecknen och symtomen på PML. JC-viruset orsakar även JCV granulacellsneuronopati (GCN), vilket har rapporterats hos patienter som behandlats med TYSABRI. Symtomen på JCV GCN liknar symtomen på PML (dvs. cerebellärt syndrom).

Följande riskfaktorer är förknippade med en ökad risk för PML:

- Förekomst av anti-JCV-antikroppar.
- Behandlingens varaktighet, speciellt efter 2 år. Efter 2 år ska alla patienter informeras på nytt om risken för PML vid behandling med TYSABRI.
- Användning av immunosuppressiva medel före behandling med TYSABRI.

Patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar har ökad risk för att utveckla PML jämfört med patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar. Patienter som har alla tre riskfaktorerna för PML (dvs. är positiva för anti-JCV-antikroppar **och** har fått mer än 2 års behandling med TYSABRI **och** har tidigare fått immunosuppressiv behandling) har en signifikant högre risk för PML.

Hos patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar och behandlas med TYSABRI och inte tidigare har fått immunosuppressiv behandling finns ett samband mellan nivån av anti-JCV-antikroppssvaret (index) och risknivån för PML.

Förlängt doseringsintervall mellan TYSABRI-doserna (genomsnittligt doseringsintervall cirka 6 veckor) tyder på lägre PML-risk jämfört med godkänd dosering. Om läkemedlet används med förlängt doseringsintervall måste försiktighet iakttas eftersom effekten av att förlänga doseringsintervallet inte har fastställts och nytta-riskförhållandet för sådan dosering i dagsläget är okänd (se avsnitt 5.1). För ytterligare information, se Läkarinformation och behandlingsanvisningar.

Hos patienter som anses löpa hög risk för PML ska behandling med TYSABRI fortsätta endast om nyttan uppväger riskerna. Se läkarinformationen och behandlingsanvisningarna avseende uppskattning av PML-risken i olika delgrupper av patienter.

Test för anti-JCV-antikroppar

Test för anti-JCV-antikroppar kan ge ytterligare understödjande information för riskstratifiering av TYSABRI-behandling. Test för anti-JCV-antikroppar i serum innan TYSABRI-behandling inleds eller hos patienter som får läkemedlet och har en okänd antikroppsstatus rekommenderas. Patienter som är anti-JCV-antikropp negativa kan ändå löpa en risk för att få PML av orsaker som t.ex. en ny JCV-infektion, fluktuerande antikroppsstatus eller ett falskt negativt testresultat. Ny testning av patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar rekommenderas var sjätte månad. Att på nytt testa patienter med lågt index, som inte tidigare har fått immunosuppressiv behandling var 6:e månad efter 2 års behandling rekommenderas också.

Analysen av anti-JCV-antikroppar (ELISA) ska inte användas för att diagnostisera PML.

Användning av plasmaferes (PLEX) eller intravenöst immunglobulin (IVIg) kan påverka betydelsefull tolkning av test för anti-JCV-antikroppar i serum. Patienter ska inte testas för anti-JCV-antikroppar inom 2 veckor efter PLEX på grund av avlägsnande av antikroppar från serum, eller inom 6 månader efter behandling med IVIg (dvs. 6 månader = 5x halveringstiden för immunglobuliner).

Se läkarinformationen och behandlingsanvisningarna för mer information om test för anti-JCV-antikroppar.

MRT-undersökning för att upptäcka PML

Före start av behandling med TYSABRI måste en nyligen genomförd (vanligen inom ca tre månader) undersökning med MRT finnas tillgänglig som en referens och upprepas minst årligen. Mer frekventa MRT-undersökningar (t.ex. var 3:e till var 6:e månad) med hjälp av ett förkortat protokoll ska övervägas för patienter som löper högre risk att drabbas av PML. Detta innefattar:

- patienter som har alla tre riskfaktorerna för PML (dvs. de är positiva för anti-JCV-antikroppar **och** har behandlats med TYSABRI i mer än 2 år **och** har tidigare fått immunosuppressiv behandling
- eller
- patienter med ett högt anti-JCV-antikropsindex som har behandlats med TYSABRI i mer än 2 år och inte tidigare fått immunosuppressiv behandling.

Aktuell evidens tyder på att risken för PML är låg vid ett index lika med eller lägre än 0,9 och ökar betydligt över 1,5 för patienter som har behandlats med TYSABRI i mer än 2 år (se läkarinformationen och behandlingsanvisningarna för mer information).

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten och säkerheten för TYSABRI vid byte från sjukdomsmodifierande behandlingar med en immunosuppressiv effekt. Det är inte känt om patienter som byter från dessa behandlingar till TYSABRI har en förhöjd risk för PML. Därför bör dessa patienter kontrolleras med tätare intervall (dvs. på samma sätt som patienter som byter från immunosuppressiva medel till TYSABRI).

PML ska övervägas som differentialdiagnos hos alla MS-patienter som behandlas med TYSABRI och uppvisar neurologiska symtom och/eller nya hjärnlesioner vid MRT-undersökning. Fall av asymtomatisk PML som diagnosticerats med hjälp av MRT och positiva JCV-DNA-resultat från tester på cerebrospinalvätskan har rapporterats.

Läkare hänvisas till läkarinformationen och behandlingsanvisningarna för mer information om hantering av risken för PML hos TYSABRI-behandlade patienter.

Om PML eller JCV GCN misstänks, måste behandlingen avbrytas tills PML har uteslutits.

Behandlande läkare måste bedöma patienten för att fastställa om symtomen tyder på neurologisk dysfunktion och om så är fallet huruvida dessa symtom är typiska för MS eller eventuellt kan tyda på PML eller JCV GCN. Om någon tveksamhet föreligger, måste ytterligare utredning övervägas enligt beskrivning i läkarinformationen och behandlingsanvisningarna (se rådgivande vägledning), inklusive MRT-undersökning helst med kontrast (som jämförs med MRT utförd vid baslinjen innan behandlingen inleddes), liquoranalys med avseende på DNA från JC-virus, och upprepade neurologiska bedömningar. När PML och/eller JCV GCN uteslutits (vid behov genom upprepade kliniska undersökningar, bildanalys- och/eller laboratorieundersökningar om klinisk misstanke kvarstår) kan administreringen med TYSABRI återupptas.

Läkaren bör vara särskilt uppmärksam på tecken på PML eller JCV GCN som patienten själv kanske inte noterar (t.ex. kognitiva symtom, psykiatriska symtom eller cerebellärt syndrom). Patienten bör också uppmanas att informera nära anhörig eller vårdgivare om behandlingen, eftersom dessa kan upptäcka symtom som patienten själv inte är medveten om.

PML har rapporterats efter utsättning av TYSABRI hos patienter som inte hade några fynd som tydde på PML vid tiden för utsättningen. Patienter och läkare ska fortsätta att följa samma övervakningsprotokoll och vara

uppmärksamma på nya tecken eller symtom som kan tyda på PML i cirka 6 månader efter utsättning av TYSABRI.

Om en patient utvecklar PML måste administreringen av TYSABRI avbrytas permanent.

Hos patienter med nedsatt immunförsvar och PML har man efter rekonstitution av immunsystemet sett en förbättring av tillståndet.

PML och IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; immunrekonstitutionssyndrom)

IRIS uppträder hos nästan alla TYSABRI-patienter med PML efter utsättning eller avlägsnande av läkemedlet, t.ex. genom plasmabyte (se avsnitt 5.2). IRIS tros orsakas av den återställda immunfunktionen hos patienter med PML, vilken kan leda till allvarliga neurologiska komplikationer och kan vara fatal. Patienterna skall övervakas med tanke på utveckling av IRIS, vilken har uppkommit dagar till flera veckor efter plasmabyte hos TYSABRI-behandlade patienter med PML, och lämplig behandling av den associerade inflammationen under återhämtningen från PML skall vidtas (se Läkarinformation och Riktlinjer för hantering för ytterligare information).

Infektioner inklusive andra opportunistiska infektioner

Andra opportunistiska infektioner har rapporterats vid användning av TYSABRI, främst hos patienter med Crohns sjukdom som hade nedsatt immunförsvar eller där det förelåg signifikant komorbiditet. Man kan dock för närvarande inte utesluta en ökad risk för opportunistiska infektioner när läkemedlet används på patienter utan dessa komorbiditeter. Opportunistiska infektioner påvisades även hos MS-patienter som behandlats med TYSABRI som monoterapi (se avsnitt 4.8).

TYSABRI ökar risken för att utveckla encefalit och meningit orsakad av herpes simplex- och varicella zoster-virus. Allvarliga, livshotande, och ibland dödliga fall har rapporterats efter marknadsintroduktion hos flera multipel skleros-patienter som fått TYSABRI (se avsnitt 4.8). Om herpesencefalit eller -meningit uppkommer, ska läkemedlet sättas ut, och lämplig behandling för herpesencefalit eller -meningit ska sättas in.

Akut retinal nekros (ARN) är en sällsynt fulminant virussjukdom i näthinnan orsakad av släktet herpesvirus (t.ex. varicella zoster). ARN har observerats hos patienter som påbörjat behandling med TYSABRI, och kan eventuellt orsaka blindhet. Patienter som får ögonsymtom såsom minskad synskärpa, röda ögon och ögonsmärta ska remitteras till undersökning av näthinnan för ARN. Efter klinisk diagnos av ARN bör man överväga att avbryta behandlingen med TYSABRI hos dessa patienter.

Förskrivare skall vara medvetna om möjligheten att andra opportunistiska infektioner kan uppträda under TYSABRI-behandling och skall ha dessa i åtanke vid differentialdiagnostik av infektioner som uppträder hos TYSABRI-behandlade patienter. Vid misstanke om en opportunistisk infektion skall administreringen av TYSABRI avbrytas till dess att man genom ytterligare undersökningar kan utesluta sådana infektioner.

Om en patient som står på TYSABRI utvecklar opportunistiska infektioner, måste administreringen av läkemedlet avbrytas permanent.

Rådgivande vägledning

Alla läkare som avser att förskriva TYSABRI måste förvissa sig om att de är insatta i läkarinformationen och behandlingsanvisningarna.

Läkaren måste diskutera nytta och risker med TYSABRI-behandling med patienterna och ge dem ett patient informationskort. Patienterna måste instrueras att om de utvecklar någon typ av infektion måste de informera behandlande läkare om att de behandlas med TYSABRI.

Läkare skall informera patienter om vikten av dosering utan avbrott, i synnerhet under de första månadernas behandling (se överkänslighet).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har förekommit i samband med TYSABRI, inklusive allvarliga systemiska reaktioner (se avsnitt 4.8). Dessa reaktioner uppträdde vanligen under infusionen eller inom 1 timme efter det att infusionen avslutats. Risken för överkänslighet var störst i samband med de första infusionstillfällena och hos patienter som återexponerades för TYSABRI efter en inledande kort exponering (en eller två infusioner) och en längre period (tre månader eller längre) utan behandling. Risken för överkänslighet skall dock beaktas varje gång en infusion administreras.

Patienterna skall observeras under infusionen och under 1 timme efter avslutad infusion (se avsnitt 4.8). Det skall finnas resurser för behandling av överkänslighetsreaktioner.

Vid första symtom eller tecken på överkänslighet skall administreringen av TYSABRI avbrytas och lämplig behandling inledas.

Om en patient drabbats av en överkänslighetsreaktion måste TYSABRI-behandlingen avbrytas permanent.

Samtidig behandling med immunsuppressiva medel

Säkerhet och effekt hos TYSABRI i kombination med andra immunsuppressiva och antineoplastiska läkemedel har ej fastställts fullständigt. Samtidig användning av dessa medel och TYSABRI kan öka risken för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, och är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

I kliniska fas III-prövningar på MS-patienter var samtidig behandling av skov med en kort kortikosteroidkur ej förenad med ökad infektionsfrekvens. Kortvarig behandling med kortikosteroider kan användas i kombination med TYSABRI.

Tidigare behandling med immunsuppressiva eller immunmodifierande behandlingar

Patienter som tidigare behandlats med immunsuppressiva läkemedel löper en förhöjd risk för PML. Inga studier har utförts för att utvärdera effekten och säkerheten för TYSABRI vid byte från sjukdomsmodifierande behandlingar med en immunsuppressiv effekt. Det är inte känt om patienter som byter från dessa behandlingar till TYSABRI har en förhöjd risk för PML. Därför ska dessa patienter kontrolleras med tätare intervall (dvs. på samma sätt som patienter som byter från immunsuppressiva medel till TYSABRI, se MRT-undersökning för att upptäcka PML).

När det gäller patienter som tidigare har behandlats med immunsuppressiva medel måste man vara noga med att låta immunfunktionen få tillräcklig tid att återhämta sig. Läkaren måste utvärdera varje enskilt fall för att fastställa om det föreligger tecken på ett tillstånd av nedsatt immunförsvar innan behandling med TYSABRI påbörjas (se avsnitt 4.3).

När patienter byter från andra sjukdomsmodifierande behandlingar till TYSABRI måste hänsyn tas till den andra behandlingens halveringstid och verkningsmekanism för att undvika ytterligare påverkan på immunsystemet och samtidigt minimera risken för sjukdomsreakivering. Ett fullständigt blodstatus (inklusive lymfocyter) rekommenderas innan TYSABRI sätts in för att säkerställa att effekter på immunsystemet från tidigare behandling (dvs. cytopeni) har försvunnit.

Patienter kan byta direkt från betainterferon eller glatirameracetat till TYSABRI, förutsatt att det inte finns några tecken på relevanta behandlingsrelaterade avvikelser, t.ex. neutropeni och lymfopeni.

Vid byte från dimetylfumarat ska utsättningsperioden vara tillräcklig för att lymfocytantalet ska ha återgått till en normal nivå före behandling med TYSABRI påbörjas.

Efter utsättande av fingolimod återgår lymfocytantalet till normalt intervall inom 1 till 2 månader efter avslutad behandling. Utsättningsperioden ska vara tillräcklig för att lymfocytantalet ska återhämta sig före behandling med TYSABRI påbörjas.

Teriflunomid elimineras långsamt från plasman. Utan en accelererad elimineringsprocedur kan clearance av teriflunomid från plasma ta flera månader upp till 2 år. En accelererad elimineringsperiod, som definieras i Produktresumén för teriflunomid, rekommenderas, alternativt ska utsättandeperioden inte vara kortare än 3,5 månader. Försiktighet avseende potentiella samtidiga effekter på immunsystemet krävs vid byte från teriflunomid till TYSABRI.

Alemtuzumab har djupgående förlängda immunsuppressiva effekter. Eftersom den faktiska varaktigheten för dessa effekter är okänd, rekommenderas inte att behandling med TYSABRI sätts in efter alemtuzumab såvida inte fördelarna tydligt överväger riskerna för den enskilda patienten.

Immunogenicitet

Sjukdomsskov eller infusionsrelaterade händelser kan tyda på att antikroppar mot natalizumab har utvecklats. I dessa fall bör förekomst av antikroppar undersökas och om dessa kan verifieras vid ett test efter minst sex veckor bör behandlingen avbrytas eftersom persistenta antikroppar associeras med en avsevärd minskning av effekten av TYSABRI och en ökad incidens av överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8).

Eftersom patienter som fått en inledande kort exponering för TYSABRI och därefter haft en längre period utan behandling löper en större risk att utveckla anti-natalizumabantikroppar och/eller överkänslighetsreaktioner vid ny dosering, skall förekomsten av antikroppar utvärderas och om dessa är fortsatt positiva i ett verifierande test efter minst 6 veckor bör patienten inte få ytterligare behandling med TYSABRI.

Hepatiska händelser

Spontana allvarliga biverkningar i form av leverskada har rapporterats efter marknadsföringen. Dessa leverskador kan inträffa när som helst under behandling, till och med efter den första dosen. I vissa fall inträffade reaktionerna igen när TYSABRI åter sattes in. Vissa patienter som har en sjukdomshistoria med avvikande leverprover har upplevt en försämring av avvikande leverprover under behandling med TYSABRI. Patienter skall övervakas med avseende på nedsatt leverfunktion och instrueras att kontakta läkare om tecken och symtom som tyder på leverskada inträffar, som t.ex. gulsot och kräkningar. I händelse av signifikant leverskada skall TYSABRI sättas ut.

Avbrytande av TYSABRI-behandling

Om beslut fattats att avbryta behandlingen med natalizumab måste läkaren vara medveten om att natalizumab finns kvar i blodet och har farmakodynamiska effekter (t.ex. förhöjda lymfocytter) under cirka 12 veckor efter den sista dosen. Om andra behandlingar påbörjas under denna period medför detta en samtidig exponering för natalizumab. Vad gäller läkemedelsprodukter som interferon och glatirameracetat var en samtidig exponering med denna duration ej förenad med några säkerhetsrisker i de kliniska prövningarna. Det finns inga data för MS-patienter vad gäller samtidig exponering för immunsuppressiva läkemedel. Användning av dessa läkemedelsprodukter kort tid efter det att natalizumab satts ut kan leda till en additiv immunsuppressiv effekt. Detta måste noggrant beaktas från fall till fall och en wash-out-period med natalizumab kan vara lämplig. Korta steroidkurer för att behandla skov var ej förenade med någon förhöjd infektionsrisk i de kliniska prövningarna.

Natriuminnehåll i TYSABRI

TYSABRI innehåller 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium per injektionsflaska läkemedelsprodukt. Vid spädning i 10 ml koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) innehåller denna läkemedelsprodukt 17,7 mmol (eller 406 mg) natrium per dos. Detta ska tas i beaktande för patienter som står på en natriumkontrollerad diet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

TYSABRI är kontraindicerat i kombination med andra sjukdomsmodifierande behandlingar (se avsnitt 4.3)

Vaccinationer

I en randomiserad, öppen studie på 60 patienter med skovvis förlöpande MS förelåg det ingen signifikant skillnad i det humoral immunsvaret mot ett minnesantigen (tetanustoxoid), och man observerade ett humoralt immunsvaret mot ett neoantigen (KLH, Keyhole Limpet Hemocyanin) som endast var något långsammare och något reducerat hos patienter som behandlades med TYSABRI under 6 månader jämfört med en obehandlad kontrollgrupp. Levande vacciner har inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Inga resultat från kliniska studier, ett prospektivt graviditetsregister, fallbeskrivningar efter marknadsintroduktion eller tillgänglig litteratur tyder på att TYSABRI-exponering påverkar graviditetens utfall.

Det nu avslutade prospektiva graviditetsregistret för TYSABRI omfattade 355 graviditeter med information om utfall. Av 316 levande födda barn rapporterades fosterskador hos 29 barn. Av dessa 29 klassades 16 som allvarliga missbildningar. Denna missbildningsfrekvens är jämförbar med vad som rapporterats i andra graviditetsregister där MS-patienter ingår. Det finns inga belägg för att TYSABRI ger upphov till en specifik form av fosterskador.

I den publicerade litteraturen förekommer rapporter om övergående lätt till måttlig trombocytopeni och anemi hos spädbarn där modern exponerats för TYSABRI under graviditetens tredje trimester. Rekommendationen är därför att nyfödda barn till kvinnor som exponerats för läkemedlet under graviditetens tredje trimester observeras med avseende på eventuella hematologiska avvikelser.

Om en kvinna blir gravid under behandling med TYSABRI bör utsättande av läkemedlet övervägas. Risk-nyttabedömning av behandling med TYSABRI under graviditet ska göras utifrån patientens kliniska status och risken för återkommande sjukdomsaktivitet vid utsättning av läkemedlet.

Amning

Natalizumab utsöndras i human bröstmjolk. Effekten av natalizumab på nyfödda/spädbarn är inte känd. Amning ska avbrytas under behandling med TYSABRI.

Fertilitet

Nedsatt fertilitet hos marsvinshonor iaktogs i en studie vid doser som överskred humandosen; natalizumab påverkade ej hanarnas fertilitet. Det anses osannolikt att natalizumab skulle påverka fertiliteten hos människor vid maximal rekommenderad dos.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts med TYSABRI. Med tanke på att yrsel ofta har rapporterats bör dock patienter som får denna biverkning informeras om att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän yrseln har gått över.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I placebokontrollerade prövningar på 1 617 MS-patienter som behandlades med natalizumab under upp till två år (placebo: 1 135) förekom biverkningar som ledde till utsättande av läkemedlet hos 5,8% av de patienter som behandlades med natalizumab (placebo: 4,8%). Under de två år studierna pågick rapporterades 43,5% av de patienter som behandlades med natalizumab biverkningar (placebo: 39,6%).

Den högsta frekvensen för biverkningar, som identifierats vid placebokontrollerade studier av patienter med multipel skleros som fått natalizumab i rekommenderad dos, rapporteras vara yrsel, illamående, nässelutslag och stelhet i samband med infusionerna.

Tabell över biverkningar

Nedan visas de biverkningar som rapporterades för natalizumab med en incidens som var 0,5% högre än för placebo.

Biverkningarna rapporteras enligt MedDRA:s rekommenderade termer under den primära organsystemklassen enligt MedDRA. Frekvenserna är definierade enligt följande:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA organsystemklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion	Vanliga
	Nasofaryngit	Vanliga

MedDRA organsystemklass	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Urtikaria	Vanliga
	Överkänslighet	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Kräkningar	Vanliga
	Illamående	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Muskelstelhet	Vanliga
	Pyrexia	Vanliga
	Trötthet	Vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsreaktioner

Under de tvååriga kontrollerade kliniska prövningarna på MS-patienter definierades en infusionsrelaterad händelse som en biverkning om den inträffade under infusionen eller inom 1 timme efter det att infusionen avslutats. Sådana reaktioner sågs hos 23,1% av patienterna som behandlades med natalizumab (placebo: 18,7%). Biverkningar som rapporterades oftare med natalizumab än med placebo innefattade yrsel, illamående, urticaria och muskelstelhet.

Överkänslighetsreaktioner

Under de tvååriga kontrollerade kliniska prövningarna på MS-patienter förekom överkänslighetsreaktioner hos upp till 4 % av patienterna. Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner förekom hos mindre än 1 % av patienterna som behandlades med TYSABRI. Överkänslighetsreaktionerna uppträdde vanligen under infusionen eller inom 1 timme efter det att infusionen avslutats (se avsnitt 4.4). Efter att TYSABRI godkänts för försäljning har rapporter med överkänslighetsreaktioner förekommit, med ett eller flera av följande symtom: hypotoni, hypertoni, bröstsmärta, obehag i bröstet, dyspné, angioödem jämte vanligare symtom såsom utslag och urticaria.

Immunogenicitet

Hos 10 % av patienterna påvisades antikroppar mot natalizumab under de tvååriga kontrollerade kliniska prövningarna av MS-patienter. Kvarstående anti-natalizumab-antikroppar (ett positivt prov som kunde verifieras vid provtagning minst 6 veckor senare) utvecklades hos ca 6% av patienterna. Hos ytterligare 4% av patienterna kunde antikroppar påvisas vid endast ett tillfälle. Kvarstående antikroppar var förenade med en avsevärt minskad effekt av TYSABRI-behandlingen och en förhöjd incidens av överkänslighetsreaktioner. Ytterligare infusionsrelaterade reaktioner som var associerade med kvarstående antikroppar innefattade muskelstelhet, illamående, kräkningar och rodnad (se avsnitt 4.4).

Om man efter cirka 6 månaders behandling misstänker kvarstående antikroppar, antingen p g a minskad effekt eller förekomst av infusionsrelaterade händelser, kan de påvisas och bekräftas genom ytterligare ett prov 6 veckor efter det första positiva provet. Med tanke på att behandlingseffekten kan vara reducerad

eller incidensen av överkänslighetsreaktioner eller infusionsrelaterade reaktioner vara förhöjd hos en patient med kvarstående antikroppar, bör behandlingen av patienter som utvecklat kvarstående antikroppar avbrytas.

Infektioner, inklusive PML och opportunistiska infektioner

Under de tvååriga kontrollerade kliniska prövningarna på MS-patienter var incidensen av infektioner cirka 1,5 per patientår hos både natalizumab- och placebobehandlade patienter. Karaktären på infektionerna var i allmänhet likartad hos natalizumab- respektive placebobehandlade patienter. Ett fall av *cryptosporidium*-diarré rapporterades i de kliniska prövningarna på MS-patienter. I andra kliniska prövningar har fall av ytterligare opportunistiska infektioner rapporterats, varav en del var fatala.

Majoriteten av patienterna avbröt inte behandlingen med natalizumab under infektioner, och de återhämtade sig med lämplig behandling.

I kliniska prövningar förekom herpesinfektioner (varicella-zoster-virus, herpes simplex-virus) något oftare hos natalizumab-behandlade patienter än hos placebobehandlade patienter. Vid undersökningar efter marknadsföring har allvarliga, livshotande, och ibland dödliga fall rapporterats hos flera multipel skleros-patienter som fått TYSABRI. Varaktigheten för behandling med TYSABRI innan debuten varierade från några månader till flera år (se avsnitt 4.4).

Efter marknadsintroduktion har sällsynta fall av ARN observerats hos patienter som behandlats med TYSABRI. Vissa fall av ARN har förekommit hos patienter med herpesinfektioner i centrala nervsystemet (CNS) (t.ex. meningit orsakad av herpes och encefalit). Allvarliga fall av ARN, som angriper antingen det ena eller båda ögonen, har hos vissa patienter lett till blindhet. Behandlingen som rapporterades i dessa fall omfattade antiviral behandling samt i vissa fall kirurgiska åtgärder (se avsnitt 4.4).

Fall av PML rapporterats från kliniska studier, observationsstudier efter marknadsintroduktion och passiv övervakning efter marknadsintroduktion. PML leder vanligtvis till svår funktionsnedsättning eller döden (se avsnitt 4.4). Fall av JCV GCN har även rapporterats under användning av TYSABRI efter godkännandet. Symtomen på JCV GCN liknar symtomen på PML.

Hepatiska händelser

Spontana fall av allvarliga leverskador, förhöjda leverenzymmer, hyperbilirubinemi har rapporterats efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.4).

Anemi och hemolytisk anemi

Sällsynta, allvarliga fall av anemi och hemolytisk anemi har rapporterats i observationsstudier efter marknadsintroduktion hos patienter som behandlats med Tysabri.

Maligniteter

Inga skillnader observerades mellan natalizumab- och placebobehandlade patienter under 2 års behandling, vad gäller incidens eller typ av malignitet. Det krävs dock observationer under längre behandlingsperioder innan man kan utesluta att natalizumab har någon effekt på maligniteter. Se avsnitt 4.3.

Effekter på laborietester

I tvååriga kontrollerade kliniska prövningar på MS-patienter var TYSABRI-behandling förenad med förhöjda värden av cirkulerande lymfocyter, monocyter, eosinofiler, basofiler och kärnförande röda blodkroppar. Inga förhöjda neutrofilnivåer iaktogs. Stegringarna från baseline för lymfocyter, monocyter, eosinofiler och basofiler varierade från 35% till 140% för de enskilda celltyperna, men de genomsnittliga celltalen förblev inom normalområdena. Under behandlingen med TYSABRI sågs små sänkningar av hemoglobin (genomsnittlig sänkning 0,6 g/dl), hematokrit (genomsnittlig sänkning 2%) och erytrocyttal (genomsnittlig sänkning med $0,1 \times 10^6/l$). Alla förändringar av hematologiska värden återgick till samma nivåer som före behandling, oftast inom 16 veckor från den sista läkemedelsdosen, och förändringarna var inte förenade med kliniska symtom. Vid uppföljningar efter godkännandet för försäljning har det även kommit rapporter om eosinofili (eosinofiltal $> 1\,500/mm^3$) utan kliniska symtom. I de fall där TYSABRI-behandling avbröts försvann de förhöjda eosinofilnivåerna.

Pediatrisk population

Allvarliga biverkningar utvärderades hos 621 pediatrika patienter med MS som ingick i en metaanalys (se även avsnitt 5.1). Inom gränserna för dessa data identifierades inga nya säkerhetssignaler hos denna patientpopulation. Ett fall av meningit orsakad av herpes rapporterades i metaanalysen. Inga fall av PML identifierades i metaanalysen, men PML har emellertid rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med natalizumab efter godkännande för försäljning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA23.

Farmakodynamisk effekt

Natalizumab är en selektiv adhesionsmolekyelhämmare och binder till $\alpha 4$ -subenheten hos humana integriner, som uttrycks i hög utsträckning på ytan av alla leukocyter, med undantag för neutrofiler. Mer specifikt binder natalizumab till $\alpha 4\beta 1$ -integrin, vilket blockerar interaktionen med dess besläktade receptor, vaskulär celladhesionsmolekyl-1 (VCAM-1), och liganderna osteopontin och en alternativt splitsad domän av fibronektin, *connecting segment-1* (CS-1). Natalizumab blockerar interaktionen mellan $\alpha 4\beta 7$ -integrin och *mucosal addressin cell adhesion molecule-1* (MadCAM-1). Genom att hindra dessa molekyllära interaktioner förhindras migration av mononukleära leukocyter genom endotelet, in i den inflammerade parenkym vävnaden. En ytterligare verkningsmekanism för natalizumab kan vara att det undertrycker pågående inflammatoriska reaktioner i sjuk vävnad genom att hämma interaktionen mellan $\alpha 4$ uttryckande leukocyter och deras ligander i det extracellulära matrix och på parenkymceller. Därigenom kan natalizumab

undertrycka inflammatorisk aktivitet på sjukdomsstället och hämma vidare rekrytering av immunceller till inflammerade vävnader.

Vid MS tros lesionerna uppkomma när aktiverade T-lymfocyter passerar blodhjärnbarriären. Leukocytmigration över blodhjärnbarriären innefattar en interaktion mellan adhesionsmolekyler på inflammatoriska celler och endotelceller i kärlväggen. Interaktionen mellan $\alpha 4\beta 1$ och dess mål utgör en viktig komponent i den patologiska inflammationen i hjärnan och genom att störa dessa interaktioner uppnår man en minskad inflammation. Under normala betingelser uttrycks inte VCAM-1 i hjärnparenkymet. I närvaro av proinflammatoriska cytokiner uppregleras dock VCAM-1 på endotelceller och möjligen på gliaceller nära de inflammerade områdena. Vid förekomst av inflammation i centrala nervsystemet (CNS) vid MS är det interaktionen mellan $\alpha 4\beta 1$ och VCAM-1, CS-1 samt osteopontin som medierar leukocyternas starka adhesion och migration in i hjärnparenkymet och kan upprätthålla den inflammatoriska kaskaden i CNS-vävnaden. En blockering av de molekylära interaktionerna mellan $\alpha 4\beta 1$ och dess målmolekyler reducerar den inflammatoriska aktiviteten i hjärnan vid MS och hämmar ytterligare rekrytering av immunceller till inflammerad vävnad. Därigenom minskas uppkomsten eller tillväxten av MS-lesioner.

Klinisk effekt

Effekten som monoterapi har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under två år (AFFIRM-studien) på skovvis förloppande MS hos patienter som haft minst ett kliniskt skov under året som föregick studiestart och med ett EDSS-värde (expanded disability status scale) mellan noll och fem. Medianåldern var 37 år, med en medianduration av sjukdomen på 5 år. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få TYSABRI 300 mg (n = 627) eller placebo (n = 315) var 4:e vecka. Som mest gavs 30 infusioner. Neurologisk undersökning utfördes var 12:e vecka samt vid misstänkt skov. Undersökning med MRT med avseende på T1-viktade kontrastladdande lesioner och T2-hyperintensiva lesioner utfördes årligen.

Studiens upplägg och resultat återges i tabellen nedan.

AFFIRM-studien: Huvuddelar och resultat		
Studieupplägg	Monoterapi: randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad prövning med parallella grupper under 120 veckor	
Patienter	RRMS (McDonalds kriterier)	
Behandling	Placebo / natalizumab 300 mg iv var fjärde vecka	
Ettårsparameter	Skovfrekvens	
Tvåårsparameter	Utveckling av funktionsnedsättning enligt EDSS	
Sekundära parametrar	Variabler relaterade till skovfrekvens / MRT	
Patienter	Placebo	Natalizumab
Randomiserade	315	627
Som fullbordat ett år	296	609
Som fullbordat två år	285	589
Ålder, år, median (intervall)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-anamnes år, median (intervall)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
¹ Progress av funktionsnedsättning definierades som en EDSS-ökning på minst 1,0 poäng från baslinje-EDSS $\geq 1,0$ som kvarstod under 12 eller 24 veckor, eller en EDSS-ökning på minst 1,5 poäng från baslinje EDSS =0 som kvarstod under 12 eller 24 veckor.		

AFFIRM-studien: Huvuddelar och resultat		
Tid efter diagnos, år, median (intervall)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Skov under föregående tolv månader, median (intervall)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-baslinje, median (intervall)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTAT		
Årlig skovfrekvens		
Efter ett år (primär effektparameter)	0,805	0,261
Efter två år	0,733	0,235
År ett	Frekvenskvot 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
År två	Frekvenskvot 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Skovfri		
Efter ett år	53%	76%
Efter två år	41%	67%
Funktionsnedsättning		
Andel som utvecklat progredierande funktionsnedsättning ¹ (bekräftad efter tolv veckor; primär parameter)	29%	17%
	Riskkvot 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Andel som utvecklat kvarstående funktionsnedsättning ¹ (bekräftad efter 24 veckor)	23%	11%
	Riskkvot 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRT (0-2 år)		
Median för procentuell förändring av T2-hyperintensiv lesionsvolym	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Medelvärde för antalet nya eller nya tillväxande T2 hyperintensiva lesioner	11,0	1,9 (p<0,001)
Medelvärde för T1-hypointensiva lesioner	4,6	1,1 (p<0,001)
Medelvärde för kontrastladdande lesioner	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progress av funktionsnedsättning definierades som en EDSS-ökning på minst 1,0 poäng från baslinje-EDSS $\geq 1,0$ som kvarstod under 12 eller 24 veckor, eller en EDSS-ökning på minst 1,5 poäng från baslinje EDSS =0 som kvarstod under 12 eller 24 veckor.		

I subgruppen av patienter med snabbt utvecklande skovvis förlöpande MS (definierat som patienter med två eller flera skov och en eller flera kontrastladdande lesioner) var den årliga skovfrekvensen 0,282 i

gruppen med TYSABRI-behandling (n= 148) och 1,455 i placebo-gruppen (n= 61) ($p < 0,001$). Riskkvot för utvecklande av funktionsnedsättning var 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) $p=0,008$. Dessa resultat erhöles från en *post hoc*-analys och skall tolkas med försiktighet. Ingen information finns tillgänglig om svårighetsgraden för de skov som inträffat före inklusion av patienterna i studien.

Resultat från interimanalys (enligt maj 2015) från det pågående observationsprogrammet för TYSABRI (TOP), en enkelarmad multicenterstudie i fas 4 (n = 5 770) visade att patienter som byter från betainterferon (n = 3 255) eller glatirameracetat (n = 1 384) till TYSABRI hade en ihållande, betydande sänkning av årlig skovfrekvens ($p < -0,0001$). Medelvärdet för EDSS hölls stabilt över 5 år. För patienter som bytte från betainterferon eller glatirameracetat till TYSABRI observerades överensstämmelse med effektresultaten: för patienter som bytte från fingolimod (n = 147) till TYSABRI observerades en betydande sänkning av den årliga skovfrekvensen (ARR, annualised relapse rate), som hölls stabil över 2 år, och medelvärdena för EDSS var fortsatt liknande från baslinjen till år 2. Den begränsade provstorleken och kortare varaktigheten för exponeringen för TYSABRI för denna undergrupp med patienter ska tas hänsyn till vid tolkning av dessa data.

En metaanalys utfördes efter godkännandet för försäljning med data från 621 pediatrika patienter med MS som behandlades med TYSABRI (medianålder 17 år), intervallet var 7-18 år, 91 % var ≥ 14 år). I denna analys uppvisade en begränsad grupp av patienter med data tillgängliga före behandlingen (158 av de 621 patienterna) en minskning av ARR från 1,466 (95 % CI 1,337; 1,604) före behandling till 0,110 (95 % CI 0,094; 0,128).

I en förspecificerad retrospektiv analys av anti-JCV-antikroppspositiva TYSABRI-patienter i USA (TOUCH registret) jämfördes risken för PML hos patienter som behandlades med godkänt doseringsintervall med risken hos patienter som behandlades med förlängt doseringsintervall under de sista 18 månadernas behandling (förlängt doseringsintervall med ett genomsnittligt doseringsintervall på cirka 6 veckor). Majoriteten av patienterna (85 %) som behandlades med förlängt doseringsintervall hade behandlats enligt den godkända doseringen i minst 1 år innan de övergick till förlängt doseringsintervall. Interimanalysen tyder på en lägre risk för PML hos patienter som behandlades med förlängt doseringsintervall (riskkvot = 0,06 95 % CI för riskkvoten = 0,01-0,22). Effekten av TYSABRI vid administrering med förlängt doseringsintervall har inte fastställts och nytta-riskförhållandet vid sådan dosering är därför okänt (se avsnitt 4.4).

Effektmodeller har tagits fram för patienter som övergår till längre doseringsintervall efter minst 1 års användning av TYSABRI i enlighet med den godkända doseringen och utan att ha haft något skov under året före doseringsändringen. Aktuell statistisk modell och simulering av farmakokinetik/farmakodynamik tyder på att risken för sjukdomsaktivitet hos patienter som går över till längre doseringsintervall kan vara högre för patienter som väger mer än 80 kg samt för patienter med doseringsintervall som är lika med eller längre än 7 veckor. Inga prospektiva kliniska studier som bekräftar dessa resultat har genomförts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter upprepad intravenös administrering av 300 mg natalizumab till MS-patienter var medelvärdet för den maximala observerade serumkoncentrationen 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Medelvärdena för dalkoncentrationerna av natalizumab vid steady-state under doseringsperioden låg i området 23 $\mu\text{g/ml}$ -29 $\mu\text{g/ml}$. Den uppskattade tiden till steady-state var cirka 36 veckor.

En farmakokinetisk populationsanalys genomfördes på prover från över 1 100 MS-patienter som erhöles doser på 3-6 mg natalizumab/kg. Av dessa erhöles 581 patienter en fast dos på 300 mg som monoterapi. Medelvärde \pm SD för steady state-clearance var $13,1 \pm 5,0$ ml/tim, med ett medelvärde \pm SD för halveringstiden på 16 ± 4 dagar. I analysen studerades effekterna på farmakokinetiken av utvalda

kovariabler inklusive kroppsvikt, ålder, kön, lever- och njurfunktion och förekomst av antikroppar mot natalizumab. Endast kroppsvikt och förekomsten av antikroppar mot natalizumab befanns påverka distributionen av natalizumab. Kroppsvikten påverkade clearance mindre än proportionellt, så att en 43-procentig förändring av kroppsvikten gav en 31- till 34-procentig förändring av clearance. Förändringen av clearance var ej kliniskt signifikant. Förekomsten av kvarstående antikroppar mot natalizumab ökade natalizumabclearance ungefär trefaldigt, vilket överensstämmer med de sänkta natalizumab koncentrationer i serum som iakttagits hos patienter positiva för kvarstående antikroppar (se avsnitt 4.8).

Farmakokinetiken för natalizumab hos pediatrika MS-patienter har inte fastställts. Farmakokinetiken för natalizumab hos patienter med njur- eller leversvikt har ej studerats.

Effekten av plasmabyte på natalizumabs clearance och farmakodynamik utvärderades i en studie med 12 MS-patienter. Uppskattningar av total eliminering av natalizumab efter 3 plasmabyten (med ett intervall på 5-8 dagar) var ca 70-80%. Detta kan jämföras med ca 40%, som observerades i tidigare studier, i vilka mätningar skedde efter utsättande av natalizumab, under en likartad observationsperiod. Inverkan av plasmabyte på restitution av lymfocytmigration och den resulterande kliniska nyttan är inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I överensstämmelse med den farmakologiska aktiviteten hos natalizumab sågs ett förändrat migrationsmönster för lymfocyter i form av förhöjda leukocyttal liksom även förhöjd mjältvikt i de flesta *in vivo*-studier. Dessa förändringar var reversibla och föreföll ej ha några negativa toxikologiska effekter.

I studier på möss erhöles ingen ökning av tillväxt och metastasering av tumörceller från melanom och lymfatisk leukemi genom administrering av natalizumab.

Inga klastogena eller mutagena effekter av natalizumab observerades i Ames test eller humana kromosom avvikelsetester. Natalizumab uppvisade inga effekter i *in vitro*-analyser på proliferationen eller cytotoxiciteten hos en $\alpha 4$ -integrin-positiv tumörinje.

Nedsatt fertilitet hos marsvinshonor iaktogs i en studie vid doser som överskred humandosen; natalizumab påverkade ej hanarnas fertilitet.

Effekten av natalizumab på reproduktion utvärderades i 5 studier, 3 på marsvin och 2 på *cynomolgus*-apor. Dessa studier visade inga tecken på teratogena effekter eller effekter på avkommans tillväxt. I en studie på marsvin noterades en liten minskning av avkommans överlevnad. I en studie på apor var antalet missfall dubblerat i behandlingsgruppen på 30 mg natalizumab/kg jämfört med kontrollgrupperna. Detta var resultatet av en hög incidens av missfall i den första kohorten av de behandlade grupperna, som ej sågs i den andra kohorten. Inga effekter på missfallsfrekvensen noterades i någon annan studie. En studie på dräktiga *cynomolgus*-apor visade natalizumabrelaterade förändringar hos fostret, vilka inkluderade lätt anemi, sänkta trombocyttalet, förhöjda mjältvikter och sänkta lever- och thymusvikter. Dessa förändringar var associerade med en förhöjd extramedullär hematopoies i mjälten, thymusatrofi och sänkt hematopoies i levern. Trombocyttalet var också sänkta hos avkomman till mödrar som behandlats med natalizumab fram till partus; dock förelåg inga tecken på anemi hos denna avkomma. Alla förändringar observerades vid doser som översteg humandosen och normaliserades sedan natalizumab eliminerats ur kroppen.

Hos *cynomolgus*-apor som behandlats med natalizumab fram till partus påvisades låga halter natalizumab i bröstmjölken från några djur.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumvätefosfatheptahydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år.

Utspädd lösning

Efter spädning med koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion rekommenderas omedelbar användning. Om den utspädda lösningen ej används omedelbart, måste den förvaras vid 2 °C–8 °C och infunderas inom 8 timmar från spädningen. Användaren ansvarar för förvaringstiden och betingelserna före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 ml koncentrat i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (klorbutylgummi) och försegling (aluminium) med en "flip-off"-kapsyl. Förpackningsstorlek: en injektionsflaska per kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning:

- Granska injektionsflaskan med TYSABRI före spädning och administrering så att den inte innehåller några partiklar. Om vätskan i injektionsflaskan innehåller partiklar eller är annat än färglös och klar till lätt opalescent får injektionsflaskan ej användas.
- Använd aseptisk teknik vid beredning av TYSABRI infusionsvätska, lösning för intravenös (i.v.) infusion. Ta av flip-off-kapsylen från injektionsflaskan. Stick in injektionsnålen i flaskan genom mittpunkten på gummiproppen och dra upp 15 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

- Tillsätt dessa 15 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, till 100 ml natriumklorid, infusionsvätska, lösning, 9 mg/ml (0,9 %). Vänd försiktigt på TYSABRI-lösningen för att blanda den fullständigt. Skaka ej.
- TYSABRI får inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor.
- Granska den utspädda läkemedelsprodukten före administrering så att det inte innehåller partiklar eller är missfärgat. Använd ej medlet om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
- Den utspädda läkemedelsprodukten måste användas så snart som möjligt och inom 8 timmar från spädning. Om den utspädda läkemedelsprodukten förvaras vid 2 °C-8 °C (får ej frysas) måste lösningen anta rumstemperatur innan den infunderas.
- Den utspädda lösningen skall infunderas intravenöst under 1 timme i en takt av cirka 2 ml/minut.
- När infusionen är avslutad skall infusionsslangen spolas med natriumklorid, infusionsvätska, lösning, 9 mg/ml (0,9 %).
- Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/346/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 27 juni 2006
Förnyat godkännande: 18 april 2016

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10/2019

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAs) webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.