FASS

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

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/ml natalizumab.

Natalizumab är en rekombinant humaniserad antikropp mot α4-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 (se avsnitt 4.4 för mer information).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

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 (RRMS), 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 RRMS, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera Gadolinium-laddande lesioner vid magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Det ska finnas resurser för behandling av överkänslighet sreaktioner och tillgång till MRT.

En del patienter kan ha exponerats för immunsuppressiva läkemedel (t.ex. mitoxantron, cyklofosfamid, azatioprin). Dessa läkemedel 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 inleds (se 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 immunsuppressiva

läkemedel före behandling med detta läkemedel 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

Detta läkemedel 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 populations farmakokinetik tyder på att dosjustering inte är nödvändig för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för detta läkemedel hos barn och ungdomar upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för intravenös användning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering (se avsnitt 6.6).

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

Efter de första 12 intravenösa administreringarna av Tysabri ska patienterna fortsatt observeras under infusionen. Om patienten inte har uppvisat några infusionsrelaterade reaktioner kan observationstiden efter avslutad infusion förkortas eller slopas, enligt den kliniska bedömningen.

Patienter som påbörjar en ny behandling med natalizumab efter ett avbrott på 6 månader eller mer ska, under de första 12 intravenösa administreringarna efter uppehållet, observeras under infusionen och under en timme efter det att infusionen avslutades, så att eventuella tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner uppmärksammas.

Tysabri 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning får ej administreras som en bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen 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 tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Behandling med detta läkemedel 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 ska nyttan och riskerna med behandlingen för varje enskild patient omprövas av specialistläkare och patient; patienten måste kontrolleras vid regelbundna intervaller under behandlingen och bör tillsammans med anhörig/vårdgivare upplysas om de tidiga tecknen och symtomen på PML. JC-viruset orsakar även JCV

granularcellsneuronopati (GCN), vilket har rapporterats hos patienter som behandlats med detta läkemedel. 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 detta läkemedel.
- Användning av immunsuppressiva medel före behandling med detta läkemedel.

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 detta läkemedel **och** har tidigare fått immunsuppressiv behandling) har en signifikant högre risk för PML.

Hos patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar och behandlas med natalizumab och inte tidigare har fått immunsuppressiv 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, *Intravenös administrering var 6:e vecka*). För ytterligare information, se läkarinformation och behandlingsanvisningar.

Patienter som anses löpa hög risk ska endast fortsätta denna behandling om nyttan överväger riskerna. Se läkarinformation och behandlingsanvisningar 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 behandling med detta läkemedel. Test för anti-JCV-antikroppar i serum innan 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 immunsuppressiv 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/plasmabyte (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 läkarinformation och behandlingsanvisningar för mer information om test för anti-JCV-antikroppar.

MRT-undersökning för att upptäcka PML

Före start av behandling med detta läkemedel 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 detta läkemedel i mer än 2 år **och** har tidigare fått immunsuppressiv behandling)

  eller

- patienter med ett högt anti-JCV-antikroppsindex som har behandlats med detta läkemedel i mer än 2 år och inte tidigare fått immunsuppressiv 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 detta läkemedel i mer än 2 år (se läkarinformation och behandlingsanvisningar för mer information).

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

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 läkarinformation och behandlingsanvisningar för mer information om hantering av risken för PML hos natalizumab-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 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 detta läkemedel 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 natalizumab avbrytas permanent.

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

Baserat på en retrospektiv analys av natalizumab-behandlade patienter efter godkännande observerades ingen skillnad i 2-årsöverlevnad efter PML-diagnos mellan de patienter som fick PLEX och de som inte fick. För andra överväganden gällande behandling av PML, se läkarinformation och behandlingsanvisningar.

PML och IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; immunrekonstitutionssyndrom)

IRIS uppträder hos nästan alla patienter med PML som behandlats med detta läkemedel efter utsättning eller avlägsnande av läkemedlet. IRIS tros orsakas av den återställda immunfunktionen hos patienter med PML, vilken kan leda till allvarliga neurologiska komplikationer och kan vara fatal. Patienterna ska övervakas med tanke på utveckling av IRIS och lämplig behandling av den associerade inflammationen under återhämtningen från PML ska vidtas (se läkarinformation och behandlingsanvisningar för ytterligare information).

Infektioner inklusive andra opportunistiska infektioner

Andra opportunistiska infektioner har rapporterats vid användning av detta läkemedel, 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 detta läkemedel som monoterapi (se avsnitt 4.8).

Denna behandling 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 behandlingen (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 detta läkemedel, 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 detta läkemedel hos dessa patienter.

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

Om en patient som står på detta läkemedel utvecklar oppor tunistiska infektioner, måste administreringen av läkemedlet avbrytas permanent.

Rådgivande vägledning

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

Läkaren måste diskutera nytta och risker med natalizumab-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 detta läkemedel.

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

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har förekommit i samband med detta läkemedel, 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 behandling efter en inledande kort exponering (en eller två infusion er) och en längre period (tre månader eller längre) utan behandling. Risken för överkänslighet ska dock beaktas varje gång en infusion administreras.

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

Vid första symtom eller tecken på överkänslighet ska administreringen av detta läkemedel avbrytas och lämplig behandling inledas.

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

Samtidig behandling med immunsuppressiva medel

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

I kliniska fas 3-prövningar med intravenös infusion av natalizumab 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 detta läkemedel.

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 detta läkemedel vid byte från sjukdomsmodifierande behandlingar med en immunsuppressiv effekt. Det är inte känt om patienter som byter från dessa behandlingar till detta läkemedel 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 detta läkemedel, 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 behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.3).

När patienter byter från andra sjukdomsmodifierande behandlingar till detta läkemedel måste hänsyn tas till den andra behandlingens halveringstid och verkningsmekanism för att undvika ytterligare påverkan på immunsystemet och samtidigt minimera risken för sjukdomsreaktivering. En fullständig blodstatus (inklusive lymfocyt er) rekommenderas innan behandlingen 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 natalizumab, 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 behandlingen 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 behandlingen 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 detta läkemedel.

Alemtuzumab har kraftigt förlängda immunsuppressiva effekter. Eftersom den faktiska varaktigheten för dessa effekter är okänd, rekommenderas inte att behandling med detta läkemedel 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 detta läkemedel och en ökad incidens av överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8).

Eftersom patienter som fått en inledande kort exponering för detta läkemedel och därefter haft en längre period utan behandling löper en större risk att utveckla anti-natalizumabantikroppar och/eller

överkänslighetsreaktioner vid ny dosering, ska 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 natalizumab (se avsnitt 5.1).

Hepatiska händelser

Spontana allvarliga biverkningar i form av leverskada har rapporterats efter marknadsföringen (se avsnitt 4.8). Dessa leverskador kan inträffa när som helst under behandling, till och med efter den första dosen. I vissa fall inträffade reaktionerna igen när behandlingen åter sattes in. Vissa patienter som har en sjukdomshistoria med avvikande leverprover har upplevt en försämring av avvikande leverprover under behandlingen. Patienter ska 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 ska detta läkemedel sättas ut.

Trombocytopeni

Trombocytopeni, inklusive immunologisk trombocytopen purpura (ITP), har rapporterats vid användning av natalizumab. Fördröjning av diagnos och behandling av trombocytopeni kan leda till allvarliga livshotande sekvele. Patienterna ska anvisas att omedelbart rapportera till läkare om de får tecken på ovanlig eller ihållande blödning, petekier eller spontana blåmärken. Om trombocytopeni konstateras ska utsättning av natalizumab övervägas.

Avbrytande av 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 lymfocyttal) under cirka 12 veckor efter den sista dosen. Om andra behandlingar påbörjas under denna period medför detta en samtidig exponering för natalizumab. Vad gäller läkemedel 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 läkemedel 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

Före utspädning innehåller detta läkemedel 52 mg natrium per injektionsflaska med läkemedel, motsvarande 2,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Immuniseringar

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Om en kvinna blir gravid medan hon tar detta läkemedel ska ett utsättande av läkemedlet övervägas. Nytta-riskbedömning av behandling med detta läkemedel under graviditeten ska göras utifrån patientens kliniska status och risken för återkommande sjukdomsaktivitet vid utsättning av läkemedlet.

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

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 detta läkemedel ger upphov till en specifik form av fosterskador.

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av natalizumabbehandling hos gravida kvinnor.

Trombocytopeni och anemi hos spädbarn där modern exponerats för natalizumab under graviditeten har rapporterats efter godkännande för försäljning av produkten. Det rekommenderas därför att kontrollera trombocytantalet och hemoglobin hos nyfödda barn till kvinnor som exponerats för natalizumab under graviditeten.

Detta läkemedel bör endast användas under graviditet om absolut nödvändigt. Om en kvinna blir gravid under behandling med natalizumab bör det övervägas att avbryta användningen av natalizumab.

Amning

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

Fertilitet

Nedsatt fertilitet hos marsvinshonor iakttogs 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

Tysabri har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av detta läkemedel (se avsnitt 4.8).

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 rapporterade 43,5 % av de patienter som behandlades med natalizumab biverkningar (placebo: 39,6 %).

I kliniska studier på 6 786 patienter behandlade med natalizumab (intravenös infusion och subkutan injektion) var de vanligast förekommande biverkningarna huvudvärk (32 %) nasofaryngit (27 %), trötthet (23 %) urinvägsinfektion (16 %), illamående (15 %), artralgi (14 %) och yrsel (11 %) i samband med administreringen av natalizumab.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som uppstod i kliniska studier, säkerhetsstudier efter godkännande och spontana rapporter presenteras i tabell 1 nedan. Inom organsystemklasserna listas de under följande rubriker: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

MedDRA organsystemklass	**Biverkningsfrekvens**				
	Mycket vanliga	***Vanliga***	***Mindre vanliga***	***Sällsynta***	***Ingen känd frekvens***
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit Urinvägsinfektion	Herpesinfektion	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Ögonherpes	Meningoencefalit orsakad av herpesvirus JCV granularcells-neuropati Nekrotiserande retinopati orsakad av herpesvirus

MedDRA organsystemklass	Biverkningsfrekvens				
	Mycket vanliga	*Vanliga*	*Mindre vanliga*	*Sällsynta*	*Ingen känd frekvens*
Immunsystemet		Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion Immunrekonstitutionssyndrom		
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Trombocytopeni Immunologisk trombocytopen purpura (ITP) Eosinofili	Hemolytisk anemi Kärnförande röda blodkroppar	
Lever och gallvägar				Hyperbilirubinemi	Leverskada
Undersökningar		Förhöjda leverenzymer Läkemedelsspecifika antikroppar			
Skador och förgiftning	Infusionsrelaterad reaktion				

MedDRA organsystemklass	Biverkningsfrekvens				
	Mycket vanliga	*Vanliga*	*Mindre vanliga*	*Sällsynta*	*Ingen känd frekvens*
ar och behandlings-komplikationer					
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné			
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Trötthet	Pyrexi Frossa Reaktioner vid infusionsstället Reaktioner vid injektionsstället	Ansiktsödem		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Utslag Urtikaria		Angioödem	
Blodkärl		Rodnad			
	Yrsel				

MedDRA organsystemklass	Biverkningsfrekvens				
	Mycket vanliga	*Vanliga*	*Mindre vanliga*	*Sällsynta*	*Ingen känd frekvens*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk				
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi				

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

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 MS-patienterna som behandlades med natalizumab (placebo: 18,7 %). Biverkningar som rapporterades oftare med natalizumab än med placebo innefattade yrsel, illamående, urtikaria 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 detta läkemedel. Överkänslighetsreaktionerna uppträdde vanligen under infusionen eller inom 1 timme efter det att infusionen avslutats (se avsnitt 4.4). Efter godkännandet 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 urtikaria.

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 natalizumab och en förhöjd incidens av överkänslighets reaktioner. 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 biverkningar, 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 av encefalit och meningit orsakat av herpes simplex virus eller varicella zoster virus rapporterats hos flera multipel skleros-patienter som fått natalizumab. Varaktigheten för behandling med natalizumab 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 detta läkemedel. Vissa fall 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 har 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 leverenzymer, 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 detta läkemedel.

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 laboratorietester

I tvååriga kontrollerade kliniska prövningar på MS-patienter var behandling med natalizumab förenad med förhöjda värden av cirkulerande lymfocyter, monocyter, eosinofiler, basofiler och kärnförande röda blodkroppar. Inga förhöjda neutrofilnivåer iakttogs. 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 med intravenös administrering. Under behandlingen med den intravenösa formen av detta läkemedel sågs små sänkningar av hemoglobin (genomsnittlig sänkning 0,6 g/dl), hematokrit (genomsnittlig sänkning 2 %) och erytrocyttal (genomsnittlig sänkning med 0,1 x 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 behandlingen avbröts försvann de förhöjda eosinofilnivåerna.

Trombocytopeni

Trombocytopeni och immunologisk trombocytopen purpura (ITP) har rapporterats med mindre vanlig frekvens i uppföljningar efter godkännande för försäljning.

Pediatrisk population

Allvarliga biverkningar utvärderades hos 621 pediatriska 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 pediatriska 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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Säkerheten vid doser över 300 mg har inte utvärderats tillräckligt. Den maximala mängden natalizumab som kan ges säkert har inte fastställts.

Det finns inget känt motgift mot överdosering av natalizumab. Behandlingen består av utsättning av läkemedlet och understödjande behandling efter behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Farmakodynamisk effekt

Natalizumab är en selektiv adhesionsmolekylhämmare och binder till α4-subenheten hos humana integriner, som uttrycks i hög utsträckning på ytan av alla leukocyter, med undantag för neutrofil er. Mer specifikt binder natalizumab till α4β1-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 α4β7-integrin och *mucosal addressin cell adhesion molecule-1* (MadCAM-1). Genom att hindra dessa molekylära interaktioner förhindras migration av mononukleära leukocyter genom endotelet, in i den inflammerade parenkymvävnaden. En ytterligare verknings mekanism för natalizumab kan vara att det undertrycker pågående inflammatoriska reaktioner i sjuk vävnad genom att hämma interaktionen mellan α4-uttryckande leukocyter och deras ligander i det extracellulära matrix och på parenkymceller. Därigenom kan natalizumab undertrycka inflammatorisk aktivitet på sjukdoms stället och hämma vidare rekrytering av immunceller till inflammerade vävnader.

Vid MS tros lesionerna uppkomma när aktiverade T-lymfocyter passerar blod-hjärnbarriären. Leukocytmigration över blodhjärn

barriären innefattar en interaktion mellan adhesionsmolekyler på inflammatoriska celler och endotelceller i kärlväggen. Interaktionen mellan α4β1 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 endotel celler och möjligen på gliaceller nära de inflammerade områdena. Vid förekomst av inflammation i centrala nervsystemet (CNS) vid MS är det interaktionen mellan α4β1 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 α4β1 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

AFFIRM klinisk studie

Effekten som monoterapi har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under två år (AFFIRM-studien) på RRMS-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 tabell 2.

Tabell 2. 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
[1] Progress av funktionsnedsättning definierades som en EDSS-ökning på minst 1,0 poäng från baslinje-EDSS >=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.		

Tabell 2. AFFIRM-studien: Huvuddelar och resultat		
Ålder, år, median (intervall)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-anamnes år, median (intervall)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
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 %

[1] Progress av funktionsnedsättning definierades som en EDSS-ökning på minst 1,0 poäng från baslinje-EDSS >=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.

Tabell 2. AFFIRM-studien: Huvuddelar och resultat		
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		

[1] Progress av funktionsnedsättning definierades som en EDSS-ökning på minst 1,0 poäng från baslinje-EDSS >=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.

Tabell 2. AFFIRM-studien: Huvuddelar och resultat		
nyligen förstorade 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 >=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 RRMS (definierat som patienter med två eller flera skov och en eller flera kontrastladdande lesioner) var den årliga skovfrekvensen 0,282 i gruppen med natalizumab-behandling (n= 148) och 1 455 i placebo-gruppen (n= 61) (p <0,001). Riskkvoten för utvecklande av funktionsnedsättning var 0,36 (95 % CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Dessa resultat erhölls från en *post hoc*-analys och ska tolkas med försiktighet. Ingen information finns tillgänglig om svårighets graden för de skov som inträffat före inklusion av patienterna i studien.

Tysabri observationsprogram (TOP)

Resultat från interimanalys (enligt maj 2015) från det pågående observationsprogrammet för Tysabri (TOP), en icke-jämförande 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 detta läkemedel 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 natalizumab för denna undergrupp med patienter ska tas hänsyn till vid tolkning av dessa data.

Pediatrisk population

En metaanalys utfördes efter godkännandet för försäljning med data från 621 pediatriska patienter med MS som behandlades med natalizumab (medianålder 17 år, intervallet var 7 till 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).

Förlängt doseringsintervall

I en förspecificerad retrospektiv analys av anti-JCV-antikroppspositiva Tysabri-patienter i USA intravenöst

administrerade (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. Analysen tyder på en lägre risk för PML hos patienter som behandlades med förlängt doseringsintervall (riskkvot = 0,06, 95 % CI för riskkvoten = 0,01 till 0,22).

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

Effekten av natalizumab vid administrering med förlängt doseringsintervall har inte fastställts och nytta-riskförhållandet vid sådan dosering är därför okänt (se *”Intravenös administrering var 6:e vecka”*).

Intravenös administrering var 6:e vecka

Effekt och säkerhet har utvärderats i en prospektiv, randomiserad, kontrollerad, öppen, bedömarblindad, internationell interventionsstudie i fas 3 (NOVA, 101MS329), där deltagarna hade skovvis förlöpande MS enligt McDonald-kriterierna (2017) och behandlades med natalizumab intravenöst var 6:e vecka. Syftet med studien var att utvärdera skillnaden i effekt mellan dosering var 6:e respektive var 4:e vecka.

Till studien randomiserades 499 forskningspersoner i åldern 18-60 år, med EDSS-poäng ≤ 5,5 vid screeningen, som fick minst 1 års behandling med intravenöst natalizumab var 4:e vecka och var kliniskt stabila (inga skov under de senaste 12 månaderna och inga kontrastladdande T1-lesioner vid screeningen). Forskningspersoner som gick över till behandling med natalizumab var 6:e vecka efter minst 1 år med intravenös behandling var 4:e vecka jämfördes vid utvärderingen med forskningspersoner som hade fortsatt med intravenös behandling var 4:e vecka.

Egenskaper vid baslinjen som ålder, kön, varaktighet för natalizumabexponering, land, kroppsvikt, anti-JCV-status och antalet skov under året före den första dosen, antal skov under behandling med natalizumab, antal tidigare sjukdomsmodifierande behandlingar (DMT) samt typen av tidigare DMT, var likartade i gruppen som behandlades var 6:e vecka och gruppen som behandlades var 4:e vecka.

Tabell 3. NOVA-studien: Huvuddelar och resultat	
Studieupplägg	Monoterapi: prospektiv, randomiserad, kontrollerad, öppen, bedömarblindad internationell interventionsstudie i fas 3b
Patienter	RRMS (McDonald-kriterier)

Adminstrering av behandling (del 1)	Natalizumab var 4:e v. 300 mg i.v.	Natalizumab var 6:e v. 300 mg i.v.
Randomiserade	248	251
RESULTAT		
mITT[a]-population för del 1 vid vecka 72	242	247
Nya/nyligen förstorade (N/NE) T2-lesioner från baslinjen till vecka 72 Patienter med antal lesioner = 0	189 (78,1 %)	202 (81,8 %)
= 1	7 (3,6 %)	5 (2,0 %)
= 2	1 (0,5 %)	2 (0,8 %)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8 %)
saknas	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Justerat medelvärde för N/NE	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
T2-hyperintensiva lesioner (primär effektparameter)* 95 % CI[b,c]	p = 0,0755	
Andel patienter som utvecklade N/NE T2-lesioner	4,1 %	4,3 %

Andel patienter som utvecklade T1-hypointensiva lesioner	0,8 %	1,2 %
Andel patienter som utvecklade kontrastladdande lesioner	0,4 %	0,4 %
Justerad årlig skovfrekvens	0,00010	0,00013
Andel patienter utan skov**	97,6 %	96,9 %
Andel utan försämring på EDSS under 24 veckor	92 %	90 %

[a] mITT-population, vilket inkluderade alla randomiserade deltagare som fick minst 1 dos studiebehandling (natalizumab SID eller natalizumab EID) och hade minst 1 resultat efter baslinjen på följande kliniska effektparametrar: effekt på MR, skov, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI-skalan.

[b] Beräknad med negativ binomial regression med behandling som klassificering och kroppsvikt vid baslinjen (≤ 80 vs > 80 kg), varaktighet för natalizumabexponering vid baslinjen (≤ 3 vs > 3 år) samt region (Nordamerika, Storbritannien, Europa och Israel samt Australien) som kovariater.

[c] Lesioner som observerats inkluderas för analys oavsett samtidiga händelser, och värden som saknades av effekt-eller säkerhetsskäl (6 patienter gick över till dosering var 4:e vecka och 1 patient från vardera 6-veckors och 4-veckorsgruppen avbröt behandlingen) imputeras som värsta fallet hos patienter som behandlades vid

samma besök i samma behandlingsgrupp eller i övrigt genom multipel imputering.
* Den numeriska skillnaden i N/NE-lesioner mellan de två behandlingsgrupperna berodde på att ett stort antal lesioner uppstod hos två patienter i gruppen som behandlades var 6:e vecka – en patient som utvecklade lesioner tre månader efter behandlingens slut och en som diagnostiserades med asymtomatisk PML vecka 72.
** Skov – kliniska skov definierades som nya eller återkommande neurologiska symtom som varade i minst 24 timmar och inte hade något samband med feber eller infektion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter upprepad intravenös administrering av 300 mg natalizumab till MS-patienter var medelvärdet för den maximala observerade serumkoncentrationen 110 ± 52 µg/ml. Medelvärdena för dalkoncentrationerna av natalizumab vid steady-state under doseringsperioden låg i området 23 µg/ml–29 µg/ml i gruppen som behandlades var 4:e vecka. Vid alla tidpunkter var den genomsnittliga dalkoncentrationen i gruppen som behandlades var 6:e vecka cirka 60 till 70 % lägre än i 4-veckorsgruppen. Den uppskattade tiden till steady-state var cirka 24 veckor. Populationsfarmakokinetisk analys omfattade 12 studier och 1 781 patienter som erhöll doser på 1–6 mg/kg och fasta doser på 150/300 mg.

Distribution

Medianvärdet för distributionsvolymen vid steady state var 5,96 l (4,59–6,38 l, 95 % konfidensintervall).

Eliminering

Det uppskattade medianvärdet för linjär clearance för populationen var 6,1 ml/h,(5,75-6,33 ml/h, 95 % konfidensintervall) och uppskattat medianvärde för halveringstiden var 28,2 dagar. Det 95:e percentilintervallet för terminala halveringstiden var 11,6–46,2 dagar.

I populationsanalysen av 1 781 patienter studerades effekterna av utvalda kovariater inklusive kroppsvikt, ålder, kön, förekomst av antikroppar mot natalizumab och läkemedelsform på farmakokinetiken. Endast kroppsvikt, förekomsten av antikroppar mot natalizumab och läkemedelsformen som använts i fas-2 studier befanns påverka fördelningen av natalizumab. Clearance av natalizumab ökade mindre än proportionellt med kroppsvikten, så att en +/- 43-procentig förändring av kroppsvikten endast gav en -33- till 30-procentig förändring av clearance. Förekomsten av kvarstående antikroppar mot natalizumab ökade natalizumabclearance ungefär 2,45-faldigt, vilket överensstämmer med de sänkta natalizumabkoncentrationer i serum som iakttagits hos patienter positiva för kvarstående antikroppar.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för natalizumab hos pediatriska MS-patienter har inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för natalizumab hos patienter med njursvikt har ej studerats.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för natalizumab hos patienter med leversvikt har ej studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse 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 erhölls 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 kromosomavvikelsetester. Natalizumab uppvisade inga effekter i in vitro-analyser på proliferationen eller cytotoxiciteten hos en α4-integrin-positiv tumörlinje.

Nedsatt fertilitet hos marsvinshonor iakttogs 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 trombocyttal, förhöjda mjältvikter och sänkta lever- och thymusvikter. Dessa förändringar var associerade med en förhöjd extramedullär hematopoes i mjälten, thymusatrofi och sänkt hematopoes i levern. Trombocyttalen 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

Tysabri 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år

Utspädd lösning

Kemisk och fysisk stabilitet för utspädd lösning har påvisats för 72 timmar vid 2–8 °C och upp till 30 °C.
Ur ett mikrobiologiskt perspektiv rekommenderas omedelbar användning
efter spädning med koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektionsvätska. Om den utspädda lösningen ej används omedelbart, måste den förvaras vid 2 °C–8 °C och infunderas inom 24 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, se 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 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 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.
- Tillsätt dessa 15 ml koncentrat till infusionsvätska till 100 ml natriumklorid, infusionsvätska, lösning, 9 mg/ml (0,9 %). Vänd försiktigt lösningen för att blanda den fullständigt. Skaka ej.
- Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor.

- Granska det utspädda läkemedlet före administrering så att det inte innehåller partiklar eller är missfärgat. Använd ej medlet om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar.

- Det utspädda läkemedlet måste användas så snart som möjligt och inom 24 timmar från spädning. Om det utspädda läkemedlet förvaras vid 2 °C–8 °C (får ej frysas) måste lösningen anta rumstemperatur innan den infunderas.

- Den utspädda lösningen ska infunderas intravenöst under 1 timme i en takt av cirka 2 ml/minut.

- När infusionen är avslutad ska 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

12/2023