

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ 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 $\alpha 4$ -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 immunsuppressiva 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.

Pediatrisk 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

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 specialtläkare 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 immunsuppressiva 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 immunsuppressiv 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.

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 understödande 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 antikropsstatus 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 antikropsstatus eller ett falskt negativt testresultat. Ny testning av patienter som är negativa för anti-JVC-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-JVC-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-JVC-antikroppar i serum. Patienter ska inte testas för anti-JVC-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 diagnostiserats 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 patientinformationskort. 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 symptom 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 lymfocytal) 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 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 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 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 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 |
| 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 godkännts 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 utsluta 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 via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

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 fibronectin, *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 molekylära interaktioner förhindras migration av mononukleära leukocyter genom endotelet, in i den inflammerade parenkymvävnaden. 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 blod-hjärnbarriären. Leukocytmigration över blod-hjärnbarriären 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 förlöpande 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) |
| 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 | | |

| AFFIRM-studien: Huvuddelar och resultat | | |
|--|--------|---------------------|
| 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). Riskkvoten 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).

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. Den uppskattade tiden till steady-state var cirka 36 veckor.

En farmakokinetisk populationsanalys genomfördes på prover från över 1 100 MS-patienter som erhöll doser på 3–6 mg natalizumab/kg. Av dessa erhöll 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 natalizumabkoncentrationer 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 mjälteväkt 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 kromosomavvikelse tester. Natalizumab uppvisade inga effekter i *in vitro*-analyser på proliferationen eller cytotoxiciteten hos en α 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 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

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 läkemedelprodukten 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

Datum för det första godkännandet: 27 juni 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 18 april 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.emea.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Baserat på hur patienter, som behandlas med TYSABRI, för närvarande övervakas på nationell nivå, skall innehavaren av godkännandet för försäljning diskutera och komma överens med nationella behöriga myndigheter om lämpliga åtgärder för att ytterligare förbättra denna uppföljning (t.ex. register, uppföljningsstudier efter lansering). Innehavaren av godkännandet för försäljning skall implementera överenskomna åtgärder för uppföljning inom en tidsram överenskommen med nationella behöriga myndigheter.

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste efter diskussioner och överenskommelse med behöriga nationella myndigheter i varje medlemsstat där TYSABRI marknadsförs säkerställa att alla läkare som avser att förskriva TYSABRI förses med följande artiklar:

- Produktresumé och bipacksedel
 - Läkarinformation om TYSABRI
 - Patientinformationskort
 - Formulär för behandlingsstart och för fortsatt behandling
- Formulär för utsättning av behandling

Läkarinformationen om TYSABRI måste innehålla följande huvuddelar:

- Att TYSABRI-behandling skall sättas in och kontinuerligt övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar, på kliniker med tillgång till MRT inom rimlig tid.
- Information om att atypiska/opportunistiska infektioner, speciellt PML, kan uppträda med TYSABRI och innefatta:
 - o att risken för PML ökar med behandlingstiden och att behandling utöver 24 månader innebär en ytterligare risk och andra faktorer som är förknippade med ökad risk för att utveckla PML
 - Förekomst av antikroppar mot anti-JC-virus
 - Nivån av antikroppssvar (index) för patienter som inte tidigare har fått immunsuppressiv behandling
 - Immunsuppressiv behandling före användning av TYSABRI
 - o en stratifiering av risken för att utveckla PML baserat på de identifierade riskfaktorerna och presentationen av PML-risken vid ett givet tidsintervall under behandlingen, samt den kumulativa PML-risken
 - o diagnostik av och prognos för symtomatisk och asymtomatisk PML differentiering mellan PML och MS
 - o algoritm för hantering av PML
 - o rekommendationen att patienter bör genomgå undersökning med MRT vid följande tidpunkter:
 - inom 3 månader innan behandlingen med TYSABRI påbörjas
 - årligen under behandlingen med TYSABRI
 - mer frekventa MRT-undersökningar (t.ex. var 3:e till var 6:e månad) för patienter som löper högre risk för PML
 - vid första tecken på några symtom som tyder på möjlig PML.
 - o beskrivning av MRT-protokoll för baslinje-undersökning, rutinundersökningar och vid misstanke om PML
 - o test av anti-JCV-antikroppar, testfrekvens, tolkning av kvalitativa och kvantitativa resultat, seroprevalens av JCV-antikroppar och serokonverteringsgrad med tiden
 - o övervakningsstrategi efter utsättning av TYSABRI-behandlingen
 - o behovet att informera patienterna om nyttan och riskerna med TYSABRI och att förse dem med:

- ett exemplar av formuläret för behandlingsstart
- ett patientinformationskort som innehåller en kärntext som godkänts av CHMP
- o om behandlingen skall fortsätta längre än 24 månader, behovet av att informera patienterna om den ökade risken för PML och att förse dem med ett exemplar av formuläret för fortsatt behandling
- o möjlighet för andra opportunistiska infektioner
- o behovet av att informera nationella behöriga myndigheter om alla eventuella fall av PML.
- Information om följande biverkningar:
 - o Infusionsreaktioner
 - o Överkänslighetsreaktioner
 - o Antikroppsbildning
- Information om eventuellt register eller annat uppföljningssystem som upprättats i medlemsstaten och om hur man registrerar patienter

Formuläret för behandlingsstart skall innehålla följande komponenter:

- Att syftet med formuläret för behandlingsstart är att tillhandahålla information om PML och IRIS till patienterna
- Information om PML och IRIS inklusive risken för att utveckla PML under behandling med TYSABRI, stratifierat efter tidigare behandling med immunosuppressiva medel och JC-virusinfektion.
- Bekräftelse på att läkaren har diskuterat riskerna för PML och risken för IRIS om behandlingen sätts ut efter misstanke om PML
- Bekräftelse på att patienten förstår riskerna för PML och att de har erhållit ett exemplar av formuläret och ett patientinformationskort
- Patientens personuppgifter, namnteckning och datum
- Förskrivarens namn, namnteckning och datum
- Datum då behandlingen påbörjades

Formuläret för fortsatt behandling skall innehålla samma komponenter som formuläret för behandlingsstart och dessutom ett uttalande om att riskerna för PML ökar med behandlingens längden och att behandling utöver 24 månader innebär en ytterligare risk.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

TYSABRI 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
natalizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med koncentrat om 15 ml innehåller 300 mg natalizumab (20 mg/ml). Efter spädning innehåller infusionslösningen cirka 2,6 mg/ml natalizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, natriumklorid, polysorbat 80 (E433), vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat för infusionslösning
1 x 15 ml injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Spädes före infusion.
Får ej omskakas efter spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/346/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

TYSABRI 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
natalizumab
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Spädes före infusion. Får ej omskakas efter spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

15 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

TYSABRI 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning natalizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

Utöver bipacksedeln har du fått ett patientinformationskort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan du får TYSABRI (uttalas taj-sa-bri) och under din behandling med TYSABRI.

- Spara denna information och patientinformationskortet, du kan behöva läsa dem igen. Spara bipacksedeln och patientinformationskortet under behandlingen och sex månader efter sista dosen TYSABRI, eftersom biverkningar kan inträffa även efter avslutad behandling.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TYSABRI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder TYSABRI
3. Hur du använder TYSABRI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TYSABRI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TYSABRI är och vad det används för

TYSABRI innehåller den aktiva substansen natalizumab. Detta aktiva innehållsämne är en så kallad monoklonal antikropp. Dessa antikroppar verkar genom att bindas till proteiner i kroppen så att den skadliga effekten av proteinet avlägsnas.

TYSABRI används för att behandla multipel skleros (MS). MS orsakar inflammation i hjärnan som skadar nervcellerna. TYSABRI hindrar de celler som orsakar inflammationen att komma in i hjärnan. Därigenom minskas de nervskador som MS orsakar.

Vilka är symtomen på multipel skleros?

Symtomen på MS kan variera från patient till patient, och det kan hända att du märker av en del av dem eller inga alls.

Symtomen kan bland annat vara; svårigheter att gå, domningar i ansikte, armar eller ben, problem med synen, trötthet, en känsla av dåligt balanssinne eller yrsel, problem med tarm och blåsa, svårighet att tänka och koncentrera sig, depression, akuta eller kroniska smärtor, sexuella problem, stelhet och muskeltkramp. När symtomen blossar upp kallas det ett skov (kan även kallas exacerbation eller attack). När du får ett skov kan det hända att symtomen kommer plötsligt, inom några timmar, eller att de utvecklas långsamt under flera dagar. Därefter brukar symtomen successivt bli bättre (det kallas remission).

I kliniska prövningar har TYSABRI ungefär halverat utvecklingstakten för de funktionsnedsättande effekterna av MS och även minskat antalet MS-skov med ungefär två tredjedelar. När du får TYSABRI kanske du inte märker någon förbättring, men TYSABRI kan ändå fungera så att det hindrar din MS att bli sämre.

2. Vad du behöver veta innan du använder TYSABRI

Innan du börjar använda TYSABRI är det viktigt att du och din läkare har diskuterat vilken nytta du kan förvänta dig av läkemedlet och vilka risker som är förenade med det.

Använd inte TYSABRI

- Om du är allergisk mot natalizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om din läkare har sagt att du har PML (progressiv multifokal leukoencefalopati). PML är en sällsynt infektion i hjärnan.
- Om din läkare säger att du har ett allvarligt problem med immunförsvaret (till exempel på grund av HIV eller till följd av något läkemedel som du använder eller har använt tidigare).
- Om du tar läkemedel som hämmar eller påverkar immunsystemet inklusive andra läkemedel som används för att behandla MS. Dessa läkemedel får inte användas samtidigt med TYSABRI (se nedan, Användning av andra läkemedel).
- Om du har aktiv cancer (såvida det inte är en typ av hudcancer som kallas basalcellscancer).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder TYSABRI.

Infektioner

Tala **omedelbart** om för din läkare om du har, eller tror att du har, någon typ av infektion (se biverkningar). Vissa andra infektioner, utöver PML, kan också vara allvarliga och kan bero på virus, bakterier eller andra orsaker.

Det har förekommit fall av en sällsynt hjärninfection som kallas PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) hos patienter som fått TYSABRI. PML kan leda till allvarlig funktionsnedsättning eller till döden.

- Symtomen för PML kan likna ett MS-skov (t.ex. svaghet eller synförändringar). Om du tror att din MS försämras eller om du upptäcker nya symtom medan du behandlas med TYSABRI eller i upp till 6 månader efter avslutad TYSABRI-behandling är det därför mycket viktigt att du talar med din läkare så fort som möjligt.
- Tala med dina anhöriga eller vårdgivare och informera dem om din behandling. Du kan få symtom som du kanske inte själv uppmärksammar, såsom humör- eller beteendeförändringar, minnesproblem, tal- och kommunikationssvårigheter, vilka din läkare kan behöva undersöka ytterligare för att utesluta PML. Du ska vara uppmärksam på symtom som kan uppstå i upp till 6 månader efter avslutad TYSABRI-behandling.

- Denna information finns också på patientinformationskortet som du har fått av din läkare. Det är viktigt att du sparar detta informationskort och visar det för nära anhöriga eller vårdgivare.

PML är förknippat med en okontrollerad ökning av JC-virus i hjärnan, även om anledningen till denna ökning hos vissa patienter som behandlas med TYSABRI är okänd. Ett tillstånd som kallas JCV GCN (JC-virus granulär cell neuronopati) är också orsakat av JC-virus och har förekommit hos vissa patienter som fått TYSABRI. Symtomen på JCV GCN liknar PML. JC-virus är ett vanligt virus som infekterar många människor, men leder normalt inte till någon märkbar sjukdom.

Din läkare kan ta ett blodprov för att kontrollera om du har antikroppar mot JC-virus innan du påbörjar behandlingen med TYSABRI. Dessa antikroppar är ett tecken på att du har infekterats av JC-viruset. Din läkare kan ta nya blodprov medan du behandlas med TYSABRI för att undersöka om något har förändrats.

Risken för PML med TYSABRI är högre:

- Om du har antikroppar mot JC-virus i blodet.
- Ju längre behandlingen pågår, speciellt om du har behandlats längre än två år.
- Om du tidigare har tagit en typ av läkemedel som kallas immunosuppressiva läkemedel. Dessa läkemedel minskar aktiviteten av ditt immunförsvar.

Om du har alla tre riskerna som beskrivs ovan är chansen att du får PML större.

Om du inte tidigare har fått immunosuppressiv behandling och du har behandlats med TYSABRI i 2 år eller mer, kan nivån på ditt anti-JCV-antikroppssvar kopplas till risken för att du ska drabbas av PML.

För de patienter som har en lägre risk för att drabbas av PML kan läkaren göra nya tester regelbundet för att se om något har förändrats:

- om du inte har antikroppar mot JC-viruset i blodet ELLER
- om du har fått behandling i mer än 2 år och du har en lägre nivå av JCV-antikroppar i blodet.

Du bör diskutera med din läkare om TYSABRI är den mest lämpliga behandlingen för dig innan du börjar ta TYSABRI och när du har tagit TYSABRI i mer än två år.

Det är sannolikt att patienter med PML får en reaktion som kallas IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) efter behandlingen mot PML, då TYSABRI avlägsnas från kroppen. IRIS kan leda till att ditt tillstånd försämras, inklusive att hjärnfunktionen kan försämras.

Allergiska reaktioner

Det finns patienter som har fått allergiska reaktioner mot TYSABRI. Din läkare kommer under infusionen och 1 timme därefter att kontrollera om du får någon allergisk reaktion.

Fungerar TYSABRI alltid?

Hos vissa patienter som använder TYSABRI börjar kroppens naturliga försvar så småningom att hindra TYSABRI från att fungera som det ska (kroppen utvecklar antikroppar mot TYSABRI). Din läkare kan ta reda på om TYSABRI inte fungerar på rätt sätt för dig genom att ta blodprov och han eller hon kommer att om så krävs avbryta din behandling med TYSABRI.

Andra läkemedel och TYSABRI

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

- Du får **inte** använda TYSABRI om du behandlas med andra läkemedel mot MS.

- Det kan hända att du inte kan använda TYSABRI om du för närvarande får eller tidigare har fått läkemedel som påverkar immunsystemet.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

- Använd inte TYSABRI om du är gravid, såvida du inte först har diskuterat detta med din läkare. Kom ihåg att genast tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid, eller om du planerar att bli gravid.
- Amma inte medan du behandlas med TYSABRI. Du bör diskutera med din läkare om du ska välja att amma eller att använda TYSABRI.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier på effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts med TYSABRI. Om du får yrsel, som är en vanlig biverkning, bör du inte köra bil eller använda maskiner.

TYSABRI innehåller natrium

Varje injektionsflaska med TYSABRI innehåller 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium. Efter spädning för användning innehåller denna läkemedelsprodukt 17,7 mmol (eller 406 mg) natrium per dos. Detta ska beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder TYSABRI

En läkare med erfarenhet av behandling av MS ger TYSABRI till dig. Det kan hända att din läkare byter direkt från ett annat läkemedel för MS till TYSABRI om det inte finns några tecken på avvikelser orsakade av din tidigare behandling. Läkaren tar blodprover för att testa för avvikelser och om du har antikroppar mot JC-virus. För att byta från vissa läkemedel mot MS kan det hända att din läkare ger dig rådet att vänta en viss tid för att säkerställa att det mesta av det tidigare läkemedlet har försvunnit ur kroppen. Det rekommenderas i allmänhet inte att behandling med TYSABRI påbörjas efter alemtuzumab. Om du någon gång har behandlats med alemtuzumab, krävs en noggrann utvärdering och diskussion med din läkare för att avgöra om ett byte till TYSABRI är lämpligt för dig.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

- Rekommenderad dos för vuxna är 300 mg en gång var fjärde vecka.
- TYSABRI måste spädas innan det ges till dig. Det ges i form av dropp i ett blodkärl (som intravenös infusion), vanligen i armen. Det tar ungefär 1 timme.
- I slutet av den här bipacksedeln finns information till sjukvårdspersonal om hur man gör i ordning TYSABRI och ger det till patienten.
- Det är viktigt att du fortsätter med medicinen så länge som du och din läkare tycker att den hjälper dig. Det är viktigt att TYSABRI-behandlingen ges kontinuerligt, särskilt under de första månadernas behandling. Det beror på att patienter som fått en eller två doser TYSABRI och sedan hade ett behandlingsuppehåll på tre månader eller mer hade större sannolikhet för att få en allergisk reaktion när behandlingen återupptogs.

Om du missar din behandling med TYSABRI

Om du skulle missa din ordinarie behandling med TYSABRI ska du komma överens med din läkare om ett nytt behandlingstillfälle så fort som möjligt. Sedan kan du fortsätta att få TYSABRI var fjärde vecka.

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt beskrivning i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från läkare. Rådfråga läkare om du är osäker.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Berätta genast för din läkare eller sjuksköterska om du märker något av nedanstående:

Symtom på allvarliga infektioner, inklusive:

- Oförklarlig feber
- Svår diarré
- Andfåddhet
- Långvarig yrsel
- Huvudvärk
- Viktminskning
- Slöhet
- Försämrad syn
- Röda ögon eller smärta i ögat/ögonen

En grupp av symtom som orsakas av en allvarlig infektion i hjärnan, inklusive:

- Förändringar av personlighet och beteende, till exempel förvirring, delirium eller förlust av medvetandet, kramper (anfall), huvudvärk, illamående/kräkning, nackstelhet, extrem känslighet för starkt ljus, feber, utslag (var som helst på kroppen).

Dessa symtom kan orsakas av en infektion i hjärnan (*encefalit*) eller i hinnorna runt hjärnan (*meningit*).

Tecken på allergi mot TYSABRI, under infusionen eller strax efter den:

- Kliande utslag (nässelutslag)
- Svullnad i ansikte, läppar eller tunga
- Andningssvårigheter
- Smärta eller obehag i bröstkorgen
- Ökat eller minskat blodtryck (din läkare eller sköterska märker detta om de kontrollerar ditt blodtryck).

Tecken på eventuellt leverproblem:

- Gulnande hud eller ögonvitor
- Ovanlig mörkfärgning av urinen.

TYSABRI kan även ge andra biverkningar.

Här nedan listas biverkningarna efter hur ofta de har rapporterats i kliniska prövningar:

Vanliga biverkningar som förekommer hos upp till 1 av 10 patienter:

- Urinvägsinfektion
- Halsont och rinnande eller täppt näsa
- Darrningar
- Kliande utslag (nässelutslag)
- Huvudvärk
- Yrsel
- Illamående
- Kräkningar
- Ledvärk
- Feber
- Trötthet

Mindre vanliga biverkningar som förekommer hos upp till 1 av 100 patienter:

- Svår allergi (överkänslighet)
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Sällsynta biverkningar som förekommer hos upp till 1 av 1 000 patienter:

- Ovanliga infektioner (så kallade "opportunistiska infektioner")
- Svår anemi (sänkta nivåer av röda blodkroppar som kan leda till blekhet och kan orsaka känsla av andfåddhet eller brist på energi)

Tala med din läkare så fort som möjligt om du tror att du fått en infektion.

Visa informationskortet och denna bipacksedel för alla behandlande läkare, inte endast för neurologen.

Den här informationen hittar du också på det patientinformationskort som du fått av din läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TYSABRI ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnad injektionsflaska:

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Utspädd lösning:

Efter spädning ska lösningen helst användas omedelbart. Om den utspädda lösningen ej används omedelbart, måste den förvaras vid 2 °C–8 °C och infunderas inom 8 timmar från spädningen.

Använd inte detta läkemedel om du ser partiklar i vätskan och/eller vätskan i injektionsflaskan är missfärgad.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är natalizumab. Varje injektionsflaska om 15 ml koncentrat innehåller 300 mg natalizumab (20 mg/ml). Efter spädning innehåller infusionsvätskan ungefär 2,6 mg/ml natalizumab.

Övriga innehållsämnen är:

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumvätefosfatheptahydrat
Natriumklorid (se avsnitt 2 "TYSABRI innehåller natrium")
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

TYSABRI är en klar, färglös eller aningen oklar vätska. Varje ask innehåller en injektionsflaska av glas.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

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

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

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

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

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

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

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

Malta
Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

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

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

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

România
Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. TYSABRI får inte blandas med andra läkemedelsprodukter eller spädningsvätskor.
5. 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.
6. 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 få anta rumstemperatur innan den infunderas.
7. Den utspädda lösningen skall infunderas intravenöst under 1 timme i en takt av cirka 2 ml/minut.
8. När infusionen är avslutad skall infusionsslangen spolvas med natriumklorid infusionsvätska, lösning, 9 mg/ml (0,9 %).
9. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.
10. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.