BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

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 överkänslighetsreaktioner 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 populationsfarmakokinetik 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 natalizumabbehandlade 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.

<u>PML och IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; immunrekonstitutionssyndrom)</u>

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).

<u>Infektioner inklusive andra opportunistiska infektioner</u>

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 natalizumabbehandlade 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 opportunistiska 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 natalizumabbehandling 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 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 infusioner) 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 natalizumabbehandlingen 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 lymfocyter) 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 natalizumabexponering 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 förkomma 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
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 Läkemedels-specifika antikroppar			
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer	Infusionsrelaterad reaktion				
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné			
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar			

MedDRA organsystemklass	Biverkningsfrekvens				
	Mycket vanliga	*Vanliga*	*Mindre vanliga*	*Sällsynta*	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Trötthet	Pyrexi Frossa Reaktioner vid infusionsstället Reaktioner vid injektions-stället	Ansiktsödem		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Utslag Urtikaria		Angioödem	
Blodkärl		Rodnad			
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk				
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi				

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Under de tvåårigа 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 tvåårigа 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 tvåårigа 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 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 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 natalizumabbehandlade 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 via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

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 neutrofiler. 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 verkningsmekanism 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 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 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 endotelceller 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, placebokontrollerad 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		

Tabell 2. 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 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 natalizumabbehandling (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 svårighetsgraden 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 = 0,01till 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 doseringen och utan att ha haft något skov under året före doseringsändringen. Aktuell statistisk modell och simulering av farmakokinetik/farmakodynamik tyder på att risken för 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

Tabell 3. NOVA-studien: Huvuddelar och resultat		
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 T2-hyperintensiva lesioner (primär effektparameter)* 95 % CI[b,c]	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	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

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 https://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tysabri 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 150 mg natalizumab.

Natalizumab är en rekombinant humaniserad antikropp mot α4-integrin, som produceras i en murin cellinje genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Färglös till svagt gul, lätt opalescent till 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. Administrering ska ske av sjukvårdpersonal och patienterna måste övervakas för tidiga tecken och symtom på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
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 PML, och tillsammans med anhörig/vårdgivare upplysas om de tidiga tecknen och symtomen på PML.

Det ska finnas resurser för behandling av överkänslighetsreaktioner och tillgång till MRT. Det finns begränsade data för den subkutana formuleringen hos den patientpopulation som inte behandlats med Tysabri tidigare (se avsnitt 4.4).

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

Den rekommenderade dosen för subkutan administrering är 300 mg var fjärde vecka. Då varje förfylld spruta innehåller 150 mg natalizumab ska två förfyllda sprutor administreras till patienten.

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 (intravenös infusion) 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).

Varje byte av läkemedlets administreringsväg ska ske 4 veckor efter föregående dos.

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 populationsfarmakokinetik 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

Tysabri 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta får endast administreras av sjukvårdspersonal via subkutan (s.c.) injektion. Det är inte avsett för intravenös (i.v.) infusion.

Injektioner av två förfyllda sprutor ska administreras (sammanlagd dos 300 mg), den ena efter den andra, utan betydande dröjsmål. Den andra injektionen ska administreras inte senare än 30 minuter efter den första injektionen.

Ställen för subkutan injektion är lår, buk eller bakre del av överarmen. Injektionen ska inte ges på ett område av kroppen där huden på något sätt är irriterad, röd, det finns ett blåmärke, en infektion eller ett ärr. När sprutan avlägsnas från injektionsstället ska kolven släppas upp medan nålen dras rakt upp. Då kolven släpps upp kan nålskyddet täcka nålen. Den andra injektionen ska ges mer än 3 cm från det första injektionsstället (se administreringsanvisningar i slutet av bipacksedeln).

Patienter som inte tidigare behandlats med natalizumab ska vid de första 6 doserna övervakas under injektionen och under 1 timme efteråt avseende tecken och symtom på injektionsreaktioner, inklusive

överkänslighet. För patienter som redan tar natalizumab och som har fått minst 6 doser, oavsett vilken administreringsväg för natalizumab som användes under de första 6 doserna, kan observationstiden på 1 timme för efterföljande subkutana injektioner minskas eller slopas enligt klinisk bedömning om patienterna inte har fått några injektions-/infusionsreaktioner.

Om patienten tidigare har tolererat minst 6 doser av natalizumab väl, dvs. inte har fått överkänslighetsreaktioner, kan man överväga att sjukvårdspersonalen administrerar natalizumabinjektionerna utanför specialistsjukvård (t.ex. i hemmet). Beslutet att en patient ska få injektioner utanför specialistsjukvård ska fattas efter utvärdering och rekommendation av specialistläkaren. Sjukvårdspersonalen ska vara uppmärksam på tidiga tecken och symtom på PML (se avsnitt 4.4 för mer information om PML och rådgivande vägledning).

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 natalizumabdoserna (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). Den minskade PML-risken är baserad på data från intravenös administreringsväg. Det finns inga kliniska data om vare sig säkerhet eller effekt för detta förlängda doseringsintervall via subkutan administreringsväg. 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 läkarinformationen och behandlingsanvisningarna för mer information).

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 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 detta läkemedel).

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

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

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

Specialistläkaren 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 natalizumab.

Om en patient utvecklar PML måste administreringen av detta läkemedel 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.

<u>PML och IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; immunrekonstitutionssyndrom)</u>

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 Tysabri-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 opportunistiska 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 natalizumabbehandling 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 detta läkemedel.

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

Sjukvårdspersonal som administrerar natalizumabinjektioner subkutant utanför specialistsjukvård, t.ex. i hemmet, måste fylla i checklistan för administrering utanför specialistsjukvård för varje patient och före varje administrering.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har förekommit i samband med detta läkemedel, inklusive, för den intravenösa infusionen, allvarliga systemiska reaktioner (se avsnitt 4.8).

Dessa reaktioner uppträdde vanligen inom en timme efter administrering. 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 infusioner) och en längre period (tre månader eller längre) utan behandling. Risken för överkänslighet ska dock beaktas för varje administrering.

Patienterna ska observeras under den subkutana injektionen och under 1 timme därefter för tecken och symtom på injektionsreaktioner, inklusive överkänslighet (se avsnitt 4.2 och 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 natalizumabbehandlingen avbrytas permanent.

Det finns begränsade data för den subkutana formuleringen hos den patientpopulation som inte behandlats med Tysabri tidigare (se avsnitt 5.1).

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 på MS-patienter med natalizumab intravenös infusion 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 läkemedlet 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 lymfocyter) 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 behandling 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 injektionsrelaterade 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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (300 mg natalizumab), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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 exponering för detta läkemedel 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 en mindre inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan uppträda efter administrering av natalizumab (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen som observerats för subkutant administrerat natalizumab överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för natalizumab administrerat intravenöst, med undantag för smärta vid injektionsstället. Den övergripande frekvensen för smärta vid injektionsstället var vanlig 4 % (3/71) för patienter som fick natalizumab 300 mg var fjärde vecka via subkutan administrering.

I placebokontrollerade prövningar på 1 617 MS-patienter som behandlades med natalizumab (intravenös infusion) under upp till 2 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 administrering av natalizumab.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som uppstod i kliniska studier, säkerhetsstudier efter godkännande för försäljning samt i 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	Herpes-infektioner	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Ögonherpes	Meningoencefalit orsakad av herpes-virus JCV granularcells-neuropati Nekrotiserande retinopati orsakad av herpesvirus
Immunsystemet		Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion Immunrekonstitu-tionssyndrom		
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Trombocytopeni Immunologisk trombocytopen purpura (ITP) Eosinofili	Hemolytisk anemi Kärnförande röda blodkroppar	

MedDRA organsystemklass	Biverkningsfrekvens				
	Mycket vanliga	*Vanliga*	*Mindre vanliga*	*Sällsynta*	*Ingen känd frekvens*
Lever och gallvägar				Hyperbilirubinemi	Leverskada
Undersökningar		Förhöjda leverenzymer Läkemedels-specifika antikroppar			
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer	Infusionsrela-terad reaktion				
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné			
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Trötthet	Pyrexi Frossa Reaktioner vid infusionsställe t Reaktioner vid injektions-stället	Ansiktsödem		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Utslag Urtikaria		Angioödem	
Blodkärl		Rodnad			
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk				
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi				

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner sker oftast inom en timme efter avslutad subkutan injektion. Antalet patienter som analyserades i DELIVER- och REFINE-studierna var lågt (se avsnitt 5.1).

Under de tvåårigа kontrollerade kliniska prövningarna på MS-patienter som fick natalizumab intravenöst 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 att läkemedlet godkänts för försäljning har rapporter med överkänslighetsreaktioner förekommit med ett eller flera av följande symtom: hypotoni, hypertoni, bröstsmärta, obehag i bröstet, dyspné, angioödem jämte vanligare symtom såsom utslag och urtikaria.

Immunogenicitet

Hos 10 % av patienterna påvisades antikroppar mot natalizumab under de tvåårigа kontrollerade kliniska prövningarna av MS-patienter som fick natalizumab intravenöst. 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 överkänslighetsreaktioner. Ytterligare infusionsrelaterade reaktioner som var associerade med kvarstående antikroppar innefattade muskelstelhet, illamående, kräkningar och rodnad (se avsnitt 4.4). I 32-veckors DELIVER-studien med MS-patienter, som inte tidigare varit utsatta för natalizumab, utvecklades kvarstående anti-natalizumab-antikroppar hos 1 patient (4 %) av 26 patienter som fick natalizumab subkutant. Antikroppar upptäcktes vid endast ett tillfälle hos ytterligare 5 patienter (19 %). I 60-veckors REFINE-studien med MS-patienter hade inga patienter (136 patienter) som bytte från natalizumab intravenös administrering till subkutan administrering upptäckbart ADA under studien (se avsnitt 5.1).

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 både hos patienter som behandlats med natalizumab (intravenöst) 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 (intravenös formulering) förekom herpesinfektioner (varicella zoster -virus, herpes simplex -virus) något oftare hos natalizumabbehandlade 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 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 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 detta läkemedel 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 natalizumab.

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 tvåårigа 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 vid administrering genom intravenös infusion. Under behandlingen med 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 via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

Det finns inget känt motgift mot överdosering av natalizumab. Behandlingen består av utsättning av läkemedlet och stödjande behandling, enligt 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 neutrofiler. 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 verkningsmekanism 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 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 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 endotelceller 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.

EC50-värdet för natalizumabbindningen till α4β1 integrin uppskattas till 2,04 mg/l baserat på en populationskinetisk/-farmakodynamisk modell. Det fanns ingen skillnad i α4β1 integrin-bindningen efter att natalizumab 300 mg administrerats subkutant eller intravenöst var fjärde vecka. Genomsnittlig farmakodynamik (alfa-4-mättnad på mononukleära lymfocytceller) var densamma vid intravenös administrering var 6:e och var 4:e vecka, med en skillnad i genomsnittlig procentuell alfa-4-mättnad på mellan 9 och 16 %.

Klinisk effekt

Baserat på likheter i farmakokinetik och farmakodynamik mellan intravenös och subkutan administrering ges effektdata från intravenös infusion samt effektdata från patienter som får den subkutana injektionen.

AFFIRM klinisk studie

Effekten som monoterapi för intravenös infusion 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 natalizumab 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, placebokontrollerad 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		
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 nyligen förstorade T2-hyperintensiva lesioner	11,0	1,9 (p<0,001)

Tabell 2 AFFIRM-studien: Huvuddelar och resultat		
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 svårighetsgraden 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 7–18 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 som administrerades intravenöst (TOUCH-förskrivningsprogrammet) 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 = 0,01-0,22). Effekten av detta läkemedel vid administrering med förlängt doseringsintervall har inte fastställts och nytta-riskförhållandet vid sådan dosering är därför okänt (se avsnitt 4.4).

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

Det föreligger inga kliniska uppgifter om vare sig säkerhet eller effekt av denna dosering med förlängt intervall via subkutan administreringsväg.

REFINE klinisk studie (subkutan formulering, population förbehandlad med natalizumab [intravenös infusion] i minst 12 månader)

Subkutan administrering utvärderades i en randomiserad, blind, fas 2, parallellgruppsstudie (REFINE) som pågick i 60 veckor och som undersökte säkerheten, tolerabiliteten och effekten av flera regimer av natalizumab (300 mg intravenöst var fjärde vecka, 300 mg subkutant var fjärde vecka, 300 mg intravenöst var 12:e vecka, 300 mg subkutant var 12:e vecka, 150 mg intravenöst var 12:e vecka och 150 mg subkutant var 12:e vecka) hos vuxna patienter (n = 290) med skovvis fortlöpande multipelskleros. Patienterna hade fått natalizumab under minst 12 månader och var återfallsfria under 12 månader före randomisering. Det primära syftet med denna studie var att utforska effekterna av flera regimer av natalizumab på sjukdomsaktivitet och säkerhet hos patienter med RRMS. Det primära effektmåttet i denna studie var det kumulativa antalet kombinerat unikt aktiva (CUA) MRT-skador (summan av nya Gd+-skador vid MRT av hjärnan och nya eller nyligen förstorade T2-hyperintensiva skador som inte var associerade med Gd+ vid T1-viktade bilder). Medel CUA för behandlingsarmen med 300 mg subkutant var fjärde vecka var låg (0,02) och jämförbar med behandlingsarmen med 300 mg intravenöst var fjärde vecka och ledde till tidig utsättning av armarna med var 12:e vecka. På grund av denna studies utforskande syfte gjordes inga formella jämförelser av effektiviteten.

DELIVER klinisk studie (subkutan formulering, population som inte tidigare behandlats med Natalizumab)

Natalizumabs effekt och säkerhet vid subkutan administrering i en population som inte tidigare behandlats med natalizumab utvärderades i en fas 1, randomiserad, öppen, flerdosstudie (DELIVER). 12 patienter med RRMS och 14 patienter med sekundär progressiv MS deltog i de subkutana behandlingsarmarna. Studiens primära syfte var att jämföra farmakokinetik (PK) och farmakodynamik (PD) för enstaka subkutana eller intramuskulära 300 mg-doser av natalizumab med intravenös infusion av 300 mg-doser av natalizumab hos patienter med multipel skleros (MS). Sekundära syften inkluderade undersökning av säkerhet, tolerabilitet och immunogenicitet vid upprepade subkutana och intramuskulära natalizumab-doser. Ett förberedande effektmått omfattade antalet nya Gd+-skador vid MRT av hjärnan från baslinje till vecka 32. Ingen av patienterna som behandlades med natalizumab hade några Gd+-skador efter baslinje, oavsett stadiet av deras sjukdom (RRMS eller sekundär progressiv MS), tilldelad administreringsväg eller förekomst av Gd+-skador vid baslinje. Inom populationerna med RRMS och sekundär progressiv MS, upplevde 2 patienter i gruppen som administrerades natalizumab 300 mg subkutant återfall, jämfört med 3 patienter i gruppen som fick natalizumab 300 mg genom intravenös infusion. Litet urval och variationer inom och mellan patienterna förhindrar betydelsefulla jämförelser av effektivitetsdata mellan grupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Natalizumabs farmakokinetik efter subkutan administrering utvärderades i två studier. DELIVER var en fas 1, randomiserad öppen flerdosstudie där man utvärderade farmakokinetiken av subkutant och intramuskulärt natalizumab hos patienter med MS (RRMS eller sekundär progressiv MS) (n = 76). (Se avsnitt 5.1 för en beskrivning av REFINE-studien).

En uppdaterad populationsfarmakokinetisk analys genomfördes på basen av 11 studier (utförda med subkutant och intravenöst administrerat natalizumab) och data från seriell farmakokinetisk provtagning som erhållits från mätningar med de standardanalyser som används inom branschen. Den omfattade fler än 1 286 patienter som erhöll doser på 1–6 mg/kg och fasta doser på 150/300 mg.

Absorption

Absorptionen från injektionsstället till systemisk cirkulation efter subkutan administrering karakteriserades av en modell för första ordningens absorption med en uppskattad fördröjning på 3 timmar. Inga kovariater identifierades.

Natalizumabs biotillgänglighet efter subkutan administrering var 84 %, uppskattad genom användning av den uppdaterade populationsfarmakokinetiska analysen. Efter subkutan administrering av 300 mg natalizumab, uppnåddes maximala värden (C_{max}) efter cirka 1 vecka (t_{max}: 5,8 dagar, intervall 2-7,9 dagar).

Genomsnittligt C_{max} för RRMS-patienter var 35,44 µg/ml (intervall 22,0-47,8 µg/ml) vilket är 33 % av de maximala värden som uppnåddes efter intravenös administration.

Administrering av upprepade subkutana doser på 300 mg var fjärde vecka resulterade i C_{trough} som för 300 mg administrerat intravenöst var fjärde vecka. Den uppskattade tiden till steady-state var cirka 24 veckor. Vid både intravenös och subkutan administrering av natalizumab (var fjärde vecka) ledde C_{trough} -värdena till jämförbar α4β1 integrin-bindning.

Distribution

Både den intravenösa och subkutana administreringsvägen delade samma farmakokinetiska fördelningsparametrar (CL, V_{ss} och $t_{½}$) och samma uppsättning kovariater som beskrevs i den uppdaterade populationsfarmakokinetiska analysen.

Medianvärdet för steady-state-distributionsvolymen var 5,58 l (5,27–5,92 l, 95 % konfidensintervall).

Eliminering

Det uppskattade medianvärdet för linjär clearance för populationen var 6,21 ml/h (5,60-6,70 ml/h, 95 % konfidensintervall) och uppskattat medianvärde för halveringstiden var 26,8 dagar. Det 95:e percentilintervallet för terminala halveringstiden var 11,6–46,2 dagar

I populationsanalysen av 1 286 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 -38- till 36-procentig förändring av clearance. Förekomsten av kvarstående antikroppar mot natalizumab ökade natalizumabclearance ungefär 2,54-faldigt, vilket överensstämmer med de sänkta natalizumabkoncentrationer i serum som iakttagits hos patienter positiva för kvarstående antikroppar.

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

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

De förfyllda sprutorna kan förvaras i originalförpackningen vid rumstemperatur (under 25 °C) i upp till 24 timmar. De förfyllda sprutorna får inte sättas tillbaka i kylskåp. Använd inte externa värmekällor såsom varmt vatten för att värma upp de förfyllda sprutorna.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förfylld spruta innehållande 1 ml lösning består av en förfylld spruta av glas (typ 1A) med en gummipropp och en hård skyddskork av termoplast. En 27 gauge nål är färdigt fäst på sprutan. Varje förfylld spruta har ett nålskyddssystem som automatiskt täcker den exponerade nålen när kolven är fullständigt nedtryckt.

Förpackningsstorlek: två förfyllda sprutor per kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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/1/06/346/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 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 https://www.ema.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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmark

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmark

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

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 webbportalen 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, ska 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 ska implementera överenskomna åtgärder för uppföljning inom en tidsram överenskommen med nationella behöriga myndigheter.

Utbildningsprogrammet syftar till att informera hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdare om risken för utveckling av PML och dess riskfaktorer, diagnostisering och behandling av PML samt identifiering och hantering av eventuella följder.

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste efter diskussioner och överenskommelse med behöriga nationella myndigheter i varje medlemsstat där Tysabri marknadsförs säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas förskriva/använda Tysabri har tillgång till/förses med utbildningsmaterialet som anges nedan. Före implementering måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsmaterialets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och övriga aspekter av programmet, i samråd med den nationella behöriga myndigheten.

- Utbildningsmaterial för sjukvårdspersonal:
  - Produktresumé
  - Läkarinformation och behandlingsanvisningar
  - För sjukvårdspersonal som administrerar Tysabri subkutant utanför specialistsjukvård:
    - Checklista för administrering utanför specialistsjukvård
    - Tilläggsinformation för sjukvårdspersonal

- Informationspaket för patienter:
  - Bipacksedel
  - Patientinformationskort
  - Formulär för behandlingsstart och för fortsatt behandling
  - Formulär för utsättning av behandling

Utbildningsmaterialet måste innehålla följande huvuddelar:

<u>Utbildningsmaterial och behandlingsanvisningar för läkare:</u>

- Bakgrundsinformation om den ökade risken för atypiska/opportunistiska infektioner, speciellt PML, som kan uppkomma i samband med Tysabri-behandling, inklusive en detaljerad diskussion om data (inklusive **epidemiologi, etiologi och patologi**) som hör till utvecklingen av PML hos patienter som behandlas med Tysabri.

- Information gällande **identifiering av riskfaktorer** för Tysabri-associerad PML, inklusive detaljer om algoritm för uppskattning av riskerna för PML, som summerar riskerna för PML per riskfaktor (anti-John Cunningham-virus [JCV] antikroppsstatus, tidigare immunsuppressiv behandling och behandlingsduration [år av behandling], och stratifiering av denna risk genom indexvärde, när lämpligt.

- **Information om förlängning av det existerande doseringsintervallet för att minska risken för PML**, inklusive en påminnelse om det godkända doseringsschemat. Minskningen av risken för PML är baserad på data från intravenös administrering. Det finns inte några kliniska data om vare sig säkerhet eller effekt av dosering var 6:e vecka med subkutan administrering.

- Inkludering av **övervakningsriktlinjer** för MRT och anti-JCV-antikropp baserat på risken för PML, inklusive rekommenderad tidpunkt, protokoll och tolkning av resultat.
- Närmare uppgifter om **diagnostisering av PML**, inklusive grundläggande principer, klinisk bedömning (inklusive MRT och laboratorietestning) och differentiering mellan PML och MS.

- **Behandlingsrekommendationer** i händelse av fall med misstänkt PML, inklusive överväganden av PLEX-behandlingens effektivitet och behandling av associerad IRIS.

- Närmare uppgifter om **prognosen** för PML, inklusive information om förbättrade resultat som observerats i asymtomatiska fall av PML.

- En påminnelse om att oberoende av förekomst eller frånvaro av riskfaktorer för PML, är klinisk vaksamhet beträffande PML nödvändig vid behandling av patienter med Tysabri och under 6 månader efter **utsättning av behandling.**

- Ett uttalande att alla tillgängliga data för karakterisering av risken för PML kommer från intravenös administreringsväg. Beaktande de lika farmakodynamiska profilerna, antas samma risk och relevanta riskfaktorer för PML gälla för olika administreringsvägar.

- En påminnelse om behovet att diskutera nyttoriskprofilen för Tysabri-behandling med patienten och kravet att ge patienten informationspaketet.
- En påminnelse om att det är den behandlande specialistläkarens ansvar att med jämna mellanrum avgöra om patienten är lämplig för administrering av Tysabri s.c. utanför specialistsjukvård och att säkerställa lämplig övervakning avseende PML (inklusive riskfaktorer och MRT-undersökning).

- Ett uttalande om att administrering av Tysabri s.c. utanför specialistsjukvård inte ersätter behovet av regelbunden kontakt med och klinisk övervakning av patientens behandlande specialistläkare.

<u>Checklista för administrering utanför specialistsjukvård:</u>

- Sjukvårdspersonalen ska fylla i checklistan för administrering utanför specialistsjukvård och gå igenom det medföljande beslutsträdet för varje patient, före varje administrering av Tysabri s.c. utanför specialistsjukvård. Den är utformad för att hjälpa den administrerande sjukvårdspersonalen att identifiera riskfaktorer för och tidiga tecken och symtom på PML.

- Vägledning baserad på svar från checklistan för patient/vårdgivare för att konsultera övervakande specialistläkare. Det är fortfarande specialistläkarens ansvar att avgöra nästa steg gällande lämplighet och tidpunkt för administrering av Tysabri, om tecken, symtom eller nya riskfaktorer för PML misstänks.

- Ett uttalande om att checklistan inte är avsedd att ersätta konsultation med patientens behandlande specialistläkare.

<u>Tilläggsinformation för sjukvårdspersonal:</u>

- Bakgrundsinformation om PML, för att göra det lättare för sjukvårdspersonal att förstå och använda checklistan för administrering utanför specialistsjukvård.

- Information om **identifiering av riskfaktorer** för Tysabri-associerad PML, inklusive detaljer om algoritmen för uppskattning av PML-risk som sammanfattar PML-risk enligt riskfaktor (förekomst av antikroppar mot John Cunningham-virus [JCV], tidigare användning av immunsuppressiva läkemedel och behandlingstid [enligt behandlingsår]) och stratifiering av denna risk enligt indexvärde i tillämpliga fall.

- Påminnelse om att oberoende av förekomst eller frånvaro av riskfaktorer för PML, ska förhöjd klinisk vaksamhet för PML upprätthållas hos alla patienter som behandlas med Tysabri och under 6 månader efter **utsättning av behandlingen**.

- Information om klinisk bedömning vid PML, inklusive kliniska kännetecken som kan hjälpa till att skilja MS-lesioner från PML.

- Ett uttalande om att alla tillgängliga data för karakterisering av risken för PML kommer från intravenös administreringsväg. Med beaktande av de likartade farmakodynamiska profilerna, antas samma risk och relevanta riskfaktorer för PML gälla för de olika administreringsvägarna.

- Påminnelse om att patienten måste få patientinformationskortet och att kortet kan beställas från den lokala Biogen-representanten.

- En påminnelse om att det är den behandlande specialistläkarens ansvar att med jämna mellanrum avgöra om patienten är lämplig för administrering av Tysabri s.c. utanför specialistsjukvård och att säkerställa lämplig övervakning avseende PML (inklusive riskfaktorer och MRT-undersökning).

- Ett uttalande om att administrering av Tysabri s.c. utanför specialistsjukvård inte ersätter behovet av regelbunden kontakt med och klinisk övervakning av patientens behandlande specialistläkare.

Patientinformationskort

- Påminnelse till patienterna om att visa kortet för alla läkare och/eller vårdgivare som är involverade i deras behandling, och att bära kortet med sig i sex månader efter den sista dosen av Tysabri-behandlingen.

- Påminnelse till patienterna om att läsa bipacksedeln noggrant innan behandlingen med Tysabri påbörjas och inte starta med Tysabri om de har ett allvarligt problem med sitt immunsystem.

- Påminnelse till patienterna att inte ta något annat långvarigt läkemedel mot MS medan de får Tysabri.

- En beskrivning av PML, potentiella symtom och behandling av PML.

- En påminnelse om var man rapporterar biverkningar.

- Närmare uppgifter om patienten, den behandlande läkaren och vilket datum behandlingen med Tysabri påbörjades.

Formulär för inledning av behandling och fortsättning av behandling

- Information om PML och IRIS, inklusive risken för att utveckla PML under behandlingen med Tysabri, stratifierad efter tidigare behandling med immunsuppressiva medel och JCV-infektion.

- Bekräftelse på att läkaren har diskuterat riskerna för PML och risken för IRIS om behandlingen sätts ut efter misstanke om PML och bekräftelse att patienten förstår riskerna för PML och att han/hon har fått ett exemplar av formuläret för inledning av behandling och ett patientinformationskort.

- Patientens uppgifter och förskrivarens namn.

- Formuläret för fortsatt behandling ska innehålla samma komponenter som formuläret för inledning av behandling och dessutom ett uttalande om att riskerna för PML ökar med behandlingsdurationen och att behandling utöver 24 månader innebär en ytterligare risk.

Formulär för utsättning av behandling

- Information för patienten att PML har rapporterats upp till 6 månader efter att behandling med Tysabri avslutats och att patienten därför ska bära med sig patientinformationskortet efter att behandlingen satts ut.

- Påminnelse om PML-symtom och när MRT kan vara motiverad.

- Rapportering av biverkningar

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS 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.

Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
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 LÄKEMEDLET MÅSTE 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. 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
i.v.

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TYSABRI 150 mg injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
natalizumab

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

Varje förfylld spruta innehåller 150 mg natalizumab i 1 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

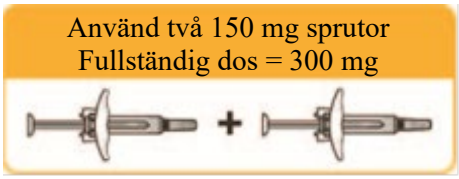
Injektionsvätska, lösning
2 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

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

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Sprutor kan förvaras vid rumstemperatur (högst 25 °C) i upp till 24 timmar. Sätt inte tillbaka dem i kylskåpet.

Registrera datum och tid för uttag ur kylskåp:

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/1/06/346/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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 YTTRE FÖRPACKNINGEN

SPRUTBRICKA

1. ÖVRIGT

Använd två 150 mg sprutor
Fullständig dos = 300 mg

Text som ska finnas på avdragbar del:
2 x Tysabri 150 mg s.c.

Lot

EXP

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLD SPRUTA ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tysabri 150 mg injektionsvätska
natalizumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tysabri 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
natalizumab

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. Det innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandlingen 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 av detta läkemedel, 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 får Tysabri
3. Hur Tysabri ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tysabri ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tysabri är och vad det används för

Tysabri används för att behandla multipel skleros (MS). Det innehåller den aktiva substansen natalizumab. Det är en så kallad monoklonal antikropp.

MS orsakar inflammation i hjärnan som skadar nervcellerna. Denna inflammation uppstår då vita blodkroppar kommer in i hjärnan och ryggmärgen. Detta läkemedel hindrar de vita blodkropparna att komma in i hjärnan. Därigenom minskas de nervskador som MS orsakar.

Symtom 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.

De kan omfatta: 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 muskelkramper.

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 (detta kallas *remission*).

Hur Tysabri kan hjälpa
I prövningar har detta läkemedel ungefär halverat utvecklingstakten för de funktionsnedsättande effekterna av MS och även minskat antalet MS-skov med ungefär två tredjedelar. Medan du behandlas med detta läkemedel kanske du inte märker någon förbättring, men det kan ändå fungera så att det hindrar din MS att bli sämre.

2. Vad du behöver veta innan du får Tysabri

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

Du får inte ges Tysabri

- Om du är **allergisk** mot natalizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- Om du har **diagnostiserats med PML** (*progressiv multifokal leukoencefalopati*). PML är en mindre vanlig infektion i hjärnan.

- Om du har ett allvarligt problem med **immunsystemet**. Detta kan bero på sjukdom såsom hiv eller vara en följd av något läkemedel som du tar eller har tagit tidigare (se nedan).

- Om du tar **läkemedel som påverkar immunsystemet** inklusive vissa andra läkemedel som används för att behandla MS. Dessa läkemedel får inte användas samtidigt med Tysabri.

- Om du **har cancer** (såvida det inte är en typ av hudcancer som kallas *basalcellscancer*).

Varningar och försiktighet

Du bör tala med läkare om Tysabri är den lämpligaste behandlingen för dig. Gör detta innan du börjar ta detta läkemedel, och när du har fått Tysabri i mer än två år.

Möjlig infektion i hjärnan (PML)

Några personer som får detta läkemedel (färre än 1 av 100) har fått en mindre vanlig hjärninfektion som kallas PML (*progressiv multifokal leukoencefalopati*). PML kan leda till allvarlig funktionsnedsättning eller till döden.

- Innan behandlingen inleds **tas blodprov från alla patienter** för att klarlägga JC-virusinfektion. JC-viruset är ett vanligt virus som normalt inte gör dig sjuk. PML är dock förknippat med en ökning av JC-virus i hjärnan. Anledningen till denna ökning hos vissa patienter som behandlas med Tysabri är okänd. Läkaren kommer att ta ett blodprov innan du påbörjar behandlingen och under behandlingen för att kontrollera om du har antikroppar mot JC-virus vilket är ett tecken på att du smittats av JC-viruset.

- Läkaren gör en **magnetisk resonanstomografi (MRT)** -undersökning som kommer att upprepas under behandlingen för att utesluta PML.

- **Symtomen på PML** kan likna ett MS-skov (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Du kan också få PML i upp till 6 månader efter avslutad Tysabri-behandling.

  Berätta så snart som möjligt för läkaren om du tycker att din MS försämras eller om du upptäcker nya symtom medan du behandlas med Tysabri eller i upp till 6 månader efter avslutad behandling.

- **Tala med din partner eller vårdgivare** om vilka tecken de ska vara uppmärksamma på (se också avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Några symtom kan vara svåra att själv märka, såsom humör- eller beteendeförändringar, förvirring, tal- och kommunikationssvårigheter. Om du får något av dessa **kan du behöva ytterligare tester**. Du ska vara uppmärksam på symtom som kan uppstå i upp till 6 månader efter avslutad Tysabri-behandling.

- Spara patientinformationskortet som du har fått av läkaren. Det inkluderar denna information. Visa det för din partner eller vårdgivare.

Tre saker kan öka din risk för PML i samband med Tysabri-behandling. Om du har två eller flera av dessa riskfaktorer, ökar risken ytterligare:

- **Om du har antikroppar mot JC-viruset** i blodet. Dessa är ett tecken på att du har viruset i din kropp. Du kommer att testas före och under Tysabri-behandlingen.

- **Om du behandlas under en lång tid** med Tysabri, speciellt om du har behandlats längre än två år.

- **Om du tidigare har tagit ett läkemedel som kallas *immunsuppressivt läkemedel***, vilket kan minska aktiviteten av ditt immunsystem.

Ett annat tillstånd som kallas JCV GCN (*JC-virus granulacellsneuronopati*) är också orsakat av JC-virus och har förekommit hos vissa patienter som fått Tysabri. Symtomen på JCV GCN liknar PML.

För de som har en lägre risk för att drabbas av PML kan läkaren upprepa testet regelbundet för att kontrollera att:

- Du fortfarande inte har antikroppar mot JC-viruset i blodet.

- Du fortfarande har en lägre nivå av JC-virus-antikroppar i blodet om du har fått behandling i mer än 2 år.

Om du får PML
PML kan behandlas och Tysabri-behandlingen ska sättas ut. En del patienter får dock en reaktion då Tysabri avlägsnas från kroppen. Denna reaktion (kallad IRIS eller *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) kan leda till att ditt tillstånd försämras, inklusive att hjärnfunktionen försämras.

Var uppmärksam på andra infektioner
Andra infektioner förutom PML kan också vara allvarliga och kan orsakas av virus, bakterier och andra orsaker.

Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du tror att du har en infektion (se också avsnitt 4. *Eventuella biverkningar*).

Förändringar i blodplättar
Natalizumab kan minska antalet blodplättar, som ansvarar för blodets koagulering. Detta kan leda till ett tillstånd som kallas trombocytopeni (se avsnitt 4) där blodet kanske inte levrar sig tillräckligt snabbt för att stoppa en blödning. Detta kan leda till blåmärken samt andra allvarlig problem, såsom omfattande blödningar. Du bör omedelbart tala med läkare om du har oförklarliga blåmärken, röda eller lila fläckar på huden (kallas petekier), blödning från skärsår som inte upphör eller om det sipprar blod från såret, ihållande blödning från tandkött eller näsa, blod i urin eller avföring eller blödning i ögonvitorna.

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Tysabri
Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

- Du **får inte** ges detta läkemedel om du för närvarande behandlas med läkemedel som påverkar ditt **immunsystem**, inklusive vissa andra läkemedel för att behandla MS.

- Du kanske inte kan använda detta läkemedel om du **tidigare** har fått läkemedel som påverkat ditt immunsystem.

Graviditet och amning

- **Använd inte detta läkemedel om du är gravid**, såvida du inte först har diskuterat detta med läkaren. Se till att du genast talar om för läkaren 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 läkaren om du ska välja att sluta amma eller sluta att använda detta läkemedel.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Risken för barnet och nyttan för modern kommer att beaktas av läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner
Om du får yrsel, som är en mycket vanlig biverkning, bör du inte köra bil eller använda maskiner.

Tysabri innehåller natrium
Varje injektionsflaska av detta läkemedel innehåller 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium. Efter utspädning för användning innehåller detta läkemedel 17,7 mmol (eller 406 mg) natrium per dos. Detta ska beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

3. Hur Tysabri ges

En läkare med erfarenhet av behandling av MS ger Tysabri som intravenös infusion till dig. Det kan hända att läkaren byter direkt från ett annat läkemedel för MS till Tysabri om det inte finns några tecken på problem orsakade av din tidigare behandling.

- Läkaren tar **blodprover** för att testa för antikroppar mot JC-virus och andra möjliga problem.

- Läkaren kommer att göra en **magnetisk resonanstomografi (MRT) -undersökning** som kommer att upprepas under behandlingen.

- **För att byta från vissa läkemedel som används för behandling av MS** kan det hända att läkaren ger dig rådet att vänta en viss tid för att säkerställa att det mesta av det tidigare läkemedlet har försvunnit ur kroppen.

- Rekommenderad dos för vuxna är 300 mg en gång var fjärde vecka.

- Tysabri måste spädas innan det kan ges till dig. Det ges som ett dropp i en ven (intravenös infusion), vanligen i armen. Detta tar ungefär 1 timme.

- Information till läkare eller hälso- och sjukvårdspersonal om hur man förbereder och ger läkemedlet finns i slutet av denna bipacksedel.

Om du slutar använda Tysabri
Regelbunden dosering med Tysabri är viktig, särskilt under de första månaderna av behandlingen. Det är viktigt att fortsätta med ditt läkemedel så länge som du och läkaren anser att det hjälper dig. Patienter som fått en eller två doser Tysabri och sedan haft en paus i behandlingen på tre månader eller mera, har varit mer benägna att få en allergisk reaktion när behandlingen återupptagits.

Allergiska reaktioner
Några patienter har fått allergiska reaktioner mot detta läkemedel. Läkaren kan komma att under infusionen och under 1 timme därefter kontrollera om du får någon allergisk reaktion. Se också avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*.

Om du missar din Tysabri-dos
Om du skulle missa din ordinarie Tysabri-dos ska du komma överens med läkaren om att få den så fort som möjligt. Därefter kan du fortsätta att få din Tysabri-dos var fjärde vecka.

Fungerar Tysabri alltid?
Hos vissa patienter som får Tysabri kan kroppens naturliga försvar så småningom hindra läkemedlet att fungera som det ska då kroppen utvecklar antikroppar mot läkemedlet. Läkaren kan bestämma om detta läkemedel inte fungerar på rätt sätt för dig genom att ta blodprov och kommer att, om så krävs, avbryta din behandling.

Fråga läkaren om du har ytterligare frågor om Tysabri. Använd alltid detta läkemedel exakt enligt beskrivning i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från läkaren. Rådfråga läkare om du är osäker.

4. Eventuella biverkningar

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

Berätta genast för läkaren eller sjuksköterskan om du märker något av följande:

Tecken på en infektion i hjärnan
- 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 PML*) eller i hinnorna runt hjärnan (*meningit*).

Tecken på andra allvarliga infektioner
- Oförklarlig feber
- Svår diarré
- Andfåddhet
- Långvarig yrsel
- Huvudvärk
- Viktminskning
- Slöhet
- Försämrad syn
- Smärta i ögat/ögonen eller röda ögon

Tecken på en allergisk reaktion
- Kliande utslag (nässelutslag)
- Svullnad i ansikte, läppar eller tunga
- Andningssvårigheter
- Smärta eller obehag i bröstkorgen
- Ökat eller minskat blodtryck (läkaren eller sjuksköterskan märker detta om de kontrollerar ditt blodtryck)

Dessa tecken är troligast under eller strax efter infusionen.

Tecken på eventuellt leverproblem
- Gulnande hud eller ögonvitor
- Ovanlig mörkfärgning av urinen
- Onormala leverfunktionstester

Tala genast med en läkare eller sjuksköterska om du får någon av biverkningarna som listas ovan eller om du tror att du fått en infektion. **Visa patientinformationskortet** och denna bipacksedel för alla behandlande läkare eller sjuksköterskor, inte endast för neurologen.

Andra biverkningar
Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter)
- Urinvägsinfektion
- Halsont och rinnande eller täppt näsa
- Huvudvärk
- Yrsel
- Illamående
- Ledvärk
- Trötthet
- Yrsel, illamående, klåda och frossbrytningar under eller strax efter infusion

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter)
- Anemi (sänkta nivåer av röda blodkroppar som kan leda till blekhet och kan orsaka känsla av andfåddhet eller brist på energi)
- Allergi (*överkänslighet*)
- Darrningar
- Kliande utslag (*nässelutslag*)
- Kräkningar
- Feber
- Svårighet att andas (*dyspné*)
- Rodnad i ansikte eller på kroppen (*vallningar*)
- Herpesinfektioner
- Obehag vid stället där infusionen gavs. Du kan få blåmärken, rodnad, smärta, klåda eller svullnad

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter)
- Svår allergi (*anafylaktisk reaktion*)
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
- Inflammatorisk störning efter utsättning av läkemedlet
- Svullnad i ansikte
- Ett ökat antal vita blodkroppar (*eosinofili*)
- Minskat antal blodplättar
- Lätt att få blåmärken (purpura)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 patienter)
- Herpesinfektion i ögat
- Svår anemi (sänkta nivåer av röda blodkroppar som kan leda till blekhet och kan orsaka känsla av andfåddhet eller brist på energi)
- Svår svullnad under huden
- Höga halter av bilirubin i blodet (*hyperbilirubinemi*) som kan orsaka symtom som gula ögon eller hud, feber eller trötthet

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- Ovanliga infektioner (så kallade ”*opportunistiska infektioner*”)
- Leverskada

Tala med läkaren så fort som möjligt om du tror att du har en infektion.

Den här informationen hittar du också på patientinformationskortet som du fått av läkaren.

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
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Utspädd lösning:
Efter spädning rekommenderas omedelbar användning. Om den utspädda lösningen inte används omedelbart måste den förvaras vid 2 °C - 8 °C och infunderas inom 24 timmar från spädning.

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 innehåller 300 mg natalizumab (20 mg per ml). Efter spädningen innehåller lösningen för infusion ungefär 2,6 mg natalizumab per ml.

Övriga innehållsämnen är:
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumvätefosfatheptahydrat
Natriumklorid (se avsnitt 2 ”Tysabri innehåller natrium”)
Polysorbat 80 (E 433)
Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Tysabri är en klar, färglös till svagt grumlig vätska.
Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederländerna

Tillverkare
FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmark

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

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

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
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

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
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 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

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 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

United Kingdom (Nordirland)
Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://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 opalskimrande får injektionsflaskan ej användas.

2. Använd aseptisk teknik vid beredning av läkemedlet. Ta av flip-off-kapsylen från injektionsflaskan. Stick in injektionsnålen i flaskan genom mittpunkten på gummiproppen och dra upp 15 ml koncentrat till infusionsvätska.

3. Tillsätt dessa 15 ml koncentrat till infusionsvätska till 100 ml natriumklorid infusionsvätska, lösning, 9 mg/ml (0,9 %). Vänd försiktigt på lösningen för att blanda den fullständigt. Skaka ej.

4. Tysabri får inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor.

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

6. 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 få anta rumstemperatur innan den infunderas.

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

8. När infusionen är avslutad ska infusionsslangen spolas med natriumklorid infusionsvätska, lösning, 9 mg/ml (0,9 %).

9. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

10. För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn (Tysabri) och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

11. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till patienten

Tysabri 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
natalizumab

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. Det innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandlingen 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 av detta läkemedel, 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 får Tysabri
3. Hur Tysabri ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tysabri ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tysabri är och vad det används för

Tysabri används för att behandla multipel skleros (MS). Det innehåller den aktiva substansen natalizumab. Det är en så kallad *monoklonal antikropp*.

MS orsakar inflammation i hjärnan som skadar nervcellerna. Denna inflammation uppstår då vita blodkroppar kommer in i hjärnan och ryggmärgen. Detta läkemedel hindrar de vita blodkropparna att komma in i hjärnan. Därigenom minskas de nervskador som MS orsakar.

Symtom 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.

De kan omfatta: 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 muskelkramper.

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 (detta kallas *remission*).

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

2. Vad du behöver veta innan du får Tysabri

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

Du får inte ges Tysabri

- Om du är **allergisk** mot natalizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har **diagnostiserats med PML** (*progressiv multifokal leukoencefalopati*). PML är en mindre vanlig infektion i hjärnan.
- Om du har ett allvarligt problem med **immunsystemet**. Detta kan bero på sjukdom såsom hiv eller vara en följd av något läkemedel som du tar eller har tagit tidigare (se nedan).
- Om du tar **läkemedel som påverkar immunsystemet** inklusive vissa andra läkemedel som används för att behandla MS. Dessa läkemedel får inte användas samtidigt med Tysabri.
- Om du **har cancer** (såvida det inte är en typ av hudcancer som kallas *basalcellscancer*).

Varningar och försiktighet

Du bör tala med läkare om Tysabri är den lämpligaste behandlingen för dig. Gör detta innan du börjar ta detta läkemedel, och när du har fått det i mer än två år.

Möjlig infektion i hjärnan (PML)

Några personer som får detta läkemedel (färre än 1 av 100) har fått en mindre vanlig hjärninfektion som kallas PML (*progressiv multifokal leukoencefalopati*). PML kan leda till allvarlig funktionsnedsättning eller till döden.

- Innan behandlingen inleds tas **blodprov från alla patienter** för att klarlägga JC-virusinfektion. JC-viruset är ett vanligt virus som normalt inte gör dig sjuk. PML är dock förknippat med en ökning av JC-virus i hjärnan. Anledningen till denna ökning hos vissa patienter som behandlas med Tysabri är okänd. Läkaren kommer att ta ett blodprov innan du påbörjar behandlingen och under behandlingen för att kontrollera om du har antikroppar mot JC-virus vilket är ett tecken på att du smittats av JC-viruset.
- Läkaren gör en **magnetisk resonanstomografi (MRT) -undersökning** som kommer att upprepas under behandlingen för att utesluta PML.
- **Symtomen på PML** kan likna ett MS-skov (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Du kan också få PML i upp till 6 månader efter avslutad Tysabri-behandling.
- **Berätta så snart som möjligt för läkaren** om du tycker att din MS försämras eller om du upptäcker nya symtom medan du behandlas med Tysabri eller i upp till 6 månader efter avslutad behandling.
- **Tala med din partner eller vårdgivare** om vilka tecken de ska vara uppmärksamma på (se också avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Några symtom kan vara svåra att själv märka, såsom humör- eller beteendeförändringar, förvirring, tal- och kommunikationssvårigheter. Om du får något av dessa **kan du behöva ytterligare tester**. Du ska vara uppmärksam på symtom som kan uppstå i upp till 6 månader efter avslutad Tysabri-behandling.
- Spara patientinformationskortet som du har fått av läkaren. Det inkluderar denna information. Visa det för din partner eller vårdgivare.

Tre saker kan öka din risk för PML i samband med Tysabri-behandling. Om du har två eller flera av dessa riskfaktorer, ökar risken ytterligare:

- **Om du har antikroppar mot JC-viruset** i blodet. Dessa är ett tecken på att du har viruset i din kropp. Du kommer att testas före och under Tysabri-behandlingen

- **Om du behandlas under en lång tid** med Tysabri, speciellt om du har behandlats längre än två år.

- **Om du tidigare har tagit ett läkemedel som kallas *immunsuppressivt läkemedel***, vilket kan minska aktiviteten av ditt immunsystem.

Ett annat tillstånd som kallas JCV GCN (*JC-virus granularcellsneuronopati*) är också orsakat av JC-virus och har förekommit hos vissa patienter som fått detta läkemedel. Symtomen på JCV GCN liknar PML.

För de som har en lägre risk för att drabbas av PML kan läkaren upprepa testet regelbundet för att kontrollera att:

- du fortfarande inte har antikroppar mot JC-viruset i blodet

- du fortfarande har en lägre nivå av JC-virus-antikroppar i blodet om du har fått behandling i mer än 2 år.

Om du får PML
PML kan behandlas och Tysabri-behandlingen ska sättas ut. En del patienter **får dock en reaktion** då Tysabri avlägsnas från kroppen. Denna reaktion (kallad **IRIS** eller *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) kan leda till att ditt tillstånd försämras, inklusive att hjärnfunktionen försämras.

Var uppmärksam på andra infektioner
Andra infektioner förutom PML kan också vara allvarliga och kan orsakas av virus, bakterier och andra orsaker.

Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du tror att du har en infektion (se också avsnitt 4. *Eventuella biverkningar*).

Förändringar i blodplättar
Natalizumab kan minska antalet blodplättar, som ansvarar för blodets koagulering. Detta kan leda till ett tillstånd som kallas trombocytopeni (se avsnitt 4) där blodet kanske inte levrar sig tillräckligt snabbt för att stoppa en blödning. Detta kan leda till blåmärken samt andra allvarliga problem, såsom omfattande blödningar. Du bör omedelbart tala med läkare om du har oförklarliga blåmärken, röda eller lila fläckar på huden (kallas petekier), blödning från skärsår som inte upphör eller om det sipprar blod från såret, ihållande blödning från tandkött eller näsa, blod i urin eller avföring eller blödning i ögonvitorna.

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Tysabri
Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

- **Du får inte ges detta läkemedel** om du för närvarande behandlas med läkemedel som påverkar ditt **immunsystem**, inklusive vissa andra läkemedel för att behandla MS.

- Du kanske inte kan använda detta läkemedel om du **tidigare** har fått läkemedel som påverkat ditt immunsystem.

Graviditet och amning

- **Använd inte detta läkemedel om du är gravid**, såvida du inte först har diskuterat detta med läkaren. Kom ihåg att genast tala om för läkaren 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 läkaren om du ska välja att sluta amma eller sluta att använda detta läkemedel.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Risken för barnet och nyttan för modern kommer att beaktas av läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner
Om du får yrsel, som är en mycket vanlig biverkning, bör du inte köra bil eller använda maskiner.

Tysabri innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 300 mg dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur Tysabri ges

En läkare med erfarenhet av behandling av MS förskriver Tysabri-injektioner till dig. Det kan hända att läkaren byter direkt från ett annat läkemedel för MS till Tysabri om det inte finns några tecken på problem orsakade av din tidigare behandling. Du kommer att få Tysabri-injektionerna av sjukvårdspersonal.

- Läkaren tar **blodprover** för att testa för antikroppar mot JC-virus och andra möjliga problem.

- Läkaren kommer att göra en **magnetisk resonanstomografi (MRT) -undersökning** som kommer att upprepas under behandlingen.

- **För att byta från vissa läkemedel som används för behandling av MS** kan det hända att läkaren ger dig rådet att vänta en viss tid för att säkerställa att det mesta av det tidigare läkemedlet har försvunnit ur kroppen.

- Om ditt tillstånd medger det kan läkaren prata med dig om att få injektionerna utanför specialistsjukvård (t.ex. i hemmet).

- Rekommenderad dos för vuxna är 300 mg en gång var fjärde vecka.

- Varje dos ges som **två injektioner** under huden i låret, buken eller baksidan av armen Detta tar upp till 30 minuter.

- Information till läkare eller hälso- och sjukvårdspersonal om hur man förbereder och injicerar läkemedlet finns i slutet av denna bipacksedel.

Om du slutar använda Tysabri
Regelbunden dosering med detta läkemedel är viktig, särskilt under de första månaderna av behandlingen. Det är viktigt att fortsätta med ditt läkemedel så länge som du och läkaren anser att det hjälper dig. Patienter som fått en eller två doser Tysabri och sedan haft en paus i behandlingen på tre månader eller mera har varit mer benägna att få en allergisk reaktion när behandlingen återupptagits.

Allergiska reaktioner
Några patienter har fått allergiska reaktioner mot detta läkemedel. Läkaren kan komma att under injektionen och 1 timme därefter kontrollera om du får någon allergisk reaktion. Se också avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*.

Om du missar din Tysabri-dos
Om du skulle missa din ordinarie Tysabri-dos ska du komma överens med läkaren om att få den så fort som möjligt. Därefter kan du fortsätta att få Tysabri var fjärde vecka.

Fungerar Tysabri alltid?
Hos vissa patienter som får Tysabri kan kroppens naturliga försvar så småningom hindra läkemedlet att fungera som det ska då kroppen utvecklar antikroppar mot läkemedlet. Läkaren kan ta reda på om detta läkemedel inte fungerar på rätt sätt för dig genom att ta blodprov och kommer att, om så krävs, avbryta din behandling.

Fråga läkaren om du har ytterligare frågor om Tysabri. Använd alltid detta läkemedel exakt enligt beskrivning i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från läkaren. Rådfråga läkare om du är osäker.

Subkutant förkortas som s.c. på sprutans etikett.

4. Eventuella biverkningar

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

Berätta genast för läkaren eller sjuksköterskan om du märker något av följande.

Tecken på en infektion i hjärnan
- 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 PML*) eller i hinnorna runt hjärnan (*meningit*).

Tecken på andra allvarliga infektioner
- Oförklarlig feber
- Svår diarré
- Andfåddhet
- Långvarig yrsel
- Huvudvärk
- Viktminskning
- Slöhet
- Försämrad syn
- Smärta i ögat/ögonen eller röda ögon

Tecken på en allergisk reaktion
- Kliande utslag (*nässelutslag*)
- Svullnad i ansikte, läppar eller tunga
- Andningssvårigheter
- Smärta eller obehag i bröstkorgen
- Ökat eller minskat blodtryck (läkaren eller sjuksköterskan märker detta om de kontrollerar ditt blodtryck).

Dessa tecken är troligast under eller strax efter injektionen.

Tecken på eventuellt leverproblem
- Gulnande hud eller ögonvitor
- Ovanlig mörkfärgning av urinen.
- Onormala leverfunktionstester

Tala genast med en läkare eller sjuksköterska om du får några av biverkningarna som listas ovan eller om du tror att du fått en infektion. **Visa patientinformationskortet** och denna bipacksedel för alla behandlande läkare eller sjuksköterskor, inte endast för neurologen,

Andra biverkningar
Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter)
- Urinvägsinfektion
- Halsont och rinnande eller täppt näsa
- Huvudvärk
- Yrsel
- Illamående
- Ledvärk
- Trötthet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter)
- Anemi (sänkta nivåer av röda blodkroppar som kan leda till blekhet och kan orsaka känsla av andfåddhet eller brist på energi)
- Allergi (*överkänslighet*)
- Darrningar
- Kliande utslag (*nässelutslag*)
- Kräkningar
- Feber
- Svårighet att andas (*dyspné*)
- Rodnad i ansikte eller på kroppen (*vallningar*)
- Herpesinfektioner
- Obehag vid injektionsstället. Du kan uppleva smärta, blåmärken, rodnad, klåda eller svullnad

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter)
- Svår allergi (*anafylaktisk reaktion*)
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
- Inflammatorisk störning efter utsättning av läkemedlet
- Svullnad i ansikte
- Ett ökat antal vita blodkroppar (*eosinofili*)
- Minskat antal blodplättar
- Lätt att få blåmärken (purpura)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 patienter)
- Herpesinfektion i ögat
- Svår anemi (sänkta nivåer av röda blodkroppar som kan leda till blekhet och kan orsaka känsla av andfåddhet eller brist på energi)
- Svår svullnad under huden
- Höga halter av bilirubin i blodet (*hyperbilirubinemi*) som kan orsaka symtom som gula ögon eller hud, feber eller trötthet

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- Ovanliga infektioner i hjärna och ögon
- Leverskada

Tala med läkaren så fort som möjligt om du tror att du fått en infektion.
Den här informationen hittar du också på det patientinformationskort som du fått av läkaren.

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.

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas.
Sprutorna kan förvaras vid rumstemperatur (högst 25 °C) i upp till 24 timmar i originalförpackning. Sätt inte tillbaka sprutorna i kylskåpet. Förvara sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är natalizumab.
Varje 1 ml förfylld spruta innehåller 150 mg 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 färglös till svagt gul, lätt opalskimrande till opalskimrande vätska.
Varje förpackning innehåller två sprutor.
Tysabri finns tillgänglig i förpackningar med två förfyllda sprutor.

Innehavare av godkännande för försäljning
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederländerna

Tillverkare
FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApSBiotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmark

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

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

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
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

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
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

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

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 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

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

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

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

United Kingdom (Nordirland)
Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

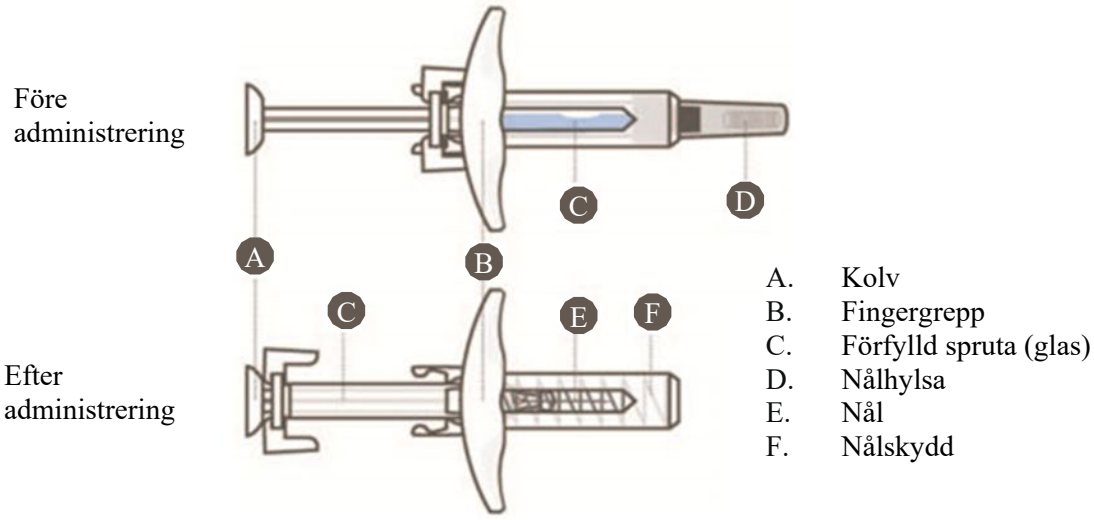
Följande information är endast avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal:

Innan Tysabri subkutan injektion administreras utanför specialistsjukvård, t.ex. i hemmet, måste sjukvårdspersonalen fylla i checklistan för administrering utanför specialistsjukvård för varje patient och före varje administrering, för att säkerställa att injektionen kan administreras.

Den rekommenderade dosen på 300 mg ska administreras med två 150 mg förfyllda sprutor, se avsnitt 3 nedan.

Instruktioner för administrering

Den förfyllda sprutan har ett automatiskt nålskyddssystem som aktiveras när kolven är helt nertryckt. När du släpper taget på kolven kommer nålskyddet att täcka den exponerade nålen.



1. Ta ut förpackningen ur kylskåpet och låt den värmas till rumstemperatur (upp till 25 °C) innan injektionen ges. Rekommenderad uppvärmningstid är 30 minuter.

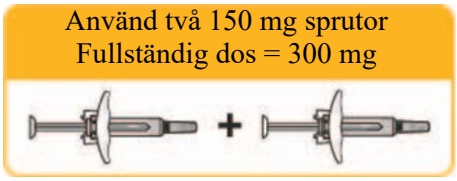
Datum och tidpunkt då förpackningen tas ur kylskåpet måste registreras på kartongen.

○ **Använd inte externa värmekällor** såsom varmt vatten för att värma upp de förfyllda sprutorna.
○ Vidrör **inte** nålen och sätt **inte** tillbaka nålhylsan under något skede. Detta för att undvika oavsiktlig nålstickssskada.

2. **Ta ut båda sprutorna** från brickan. Kontrollera att läkemedlet i de båda förfyllda sprutorna är färglöst till svagt gult, lätt opalskimrande till opalskimrande och utan synliga partiklar. Du kan se luftbubblor i displayfönstret. Detta är normalt och påverkar inte dosen.

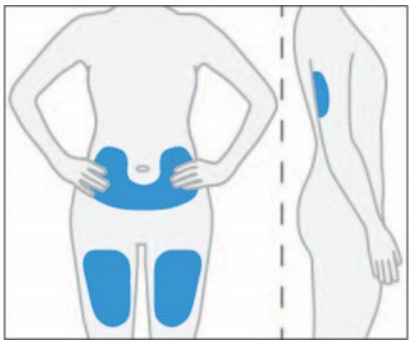
- **Kontrollera båda** förfyllda sprutorna. **Använd dem inte** om:
  - utgångsdatumet som markerats på sprutans etikett (EXP) har passerats
- **eller**
  - de har förvarats i rumstemperatur (upp till 25 °C) i mer än 24 timmar.
  - vätskans färg och klarhet inte överensstämmer med ovanstående eller om vätskan innehåller flytande partiklar.
  - det finns tecken på skada (sprickor, hack etc.).
- Om du upptäcker något av det ovanstående, kontakta **genast** apotekspersonalen.

3. En fullständig dos motsvarar två sprutor som ges i följd och inom 30 minuter efter varandra.



4. Använd aseptisk teknik (ren och steril) och en plan arbetsyta under injektionen.

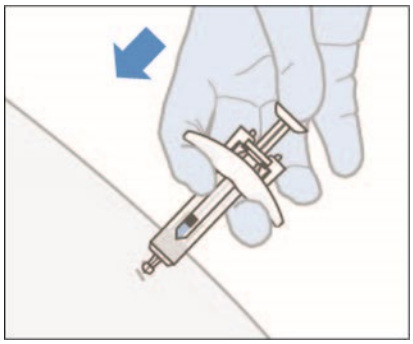
5. Välj det första subkutana injektionsstället på låret, buken eller baksidan av överarmen.



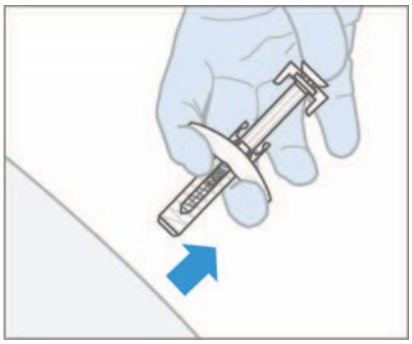
- Injicera **inte** i ett område på kroppen där huden är irriterad, har rodnad, blåmärken, är infekterad eller ärrad på något sätt.

6. Ge den första injektionen.
  - Välj injektionsstället och torka av huden med en spritsudd.
  - Låt injektionsstället torka innan du injicerar.
  - Rör **inte** och blås **inte** på detta område innan du ger injektionen.
  - Ta bort nålhylsan.
  - Nyp försiktigt huden runt det rengjorda injektionsstället med tummen och pekfingret för att skapa en lätt utbuktning.
  - Håll den förfyllda sprutan i 45 till 90 graders vinkel mot injektionsstället. För snabbt in nålen rakt in i huden tills nålen är helt inne i huden.

7. Tryck långsamt in kolven i en jämn rörelse tills sprutan är helt tom. Dra inte tillbaka kolven.



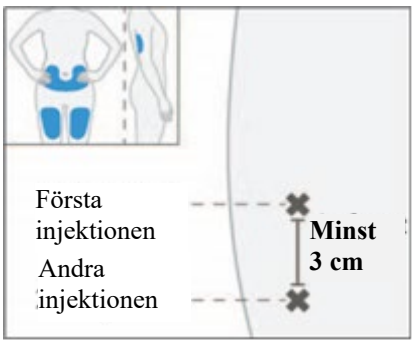
8. Kontrollera att sprutan är helt tom innan du drar tillbaka sprutan. Om du ser något blod, tryck med en bomullstuss eller gasbinda på injektionsstället. Gnugga inte huden efter injektionen. När du tar bort sprutan från injektionsstället, släpp kolven MEDAN du drar nålen rakt ut. När du släpper kolven täcker nålskyddet den exponerade nålen.



9. Administrera injektionerna efter varandra utan större fördröjning. Om den andra injektionen inte kan ges omedelbart efter den första injektionen ska den andra injektionen ges senast 30 minuter efter den första injektionen. Den andra injektionen ska ges minst 3 cm från det första injektionsstället.

Patienterna ska **övervakas under de subkutana injektionerna och i minst 1 timme efter** för tecken och symtom på en injektionsreaktion, inklusive överkänslighet. **Efter de första sex Tysabri-doserna,** oberoende av administreringssätt, ska patienterna observeras efter subkutan injektion enligt läkarens bedömning.

Avbryt omedelbart injektionen vid en första observation av tecken eller symtom som överensstämmer med en allergisk reaktion (se produktresumén avsnitt 4.4).



10. Kassera den använda sprutan i enlighet med lokala anvisningar.