

SPC

TYSABRI® SC

Preparatomtale

**TYSABRI®**
(natalizumab)

INNHOOLD

1. LEGEMIDLETS NAVN	3
2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING	3
3. LEGEMIDDELFORM	3
4. KLINISKE OPPLYSNINGER	3
4.1 Indikasjoner	3
4.2 Dosering og administrasjonsmåte	4
4.3 Kontraindikasjoner	5
4.4 Advarsler og forsiktighetsregler	5
4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon	11
4.6 Fertilitet, graviditet og amming	11
4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner	12
4.8 Bivirkninger	12
4.9 Overdosering	16
5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER	16
5.1 Farmakodynamiske egenskaper	16
5.2 Farmakokinetiske egenskaper	20
5.3 Prekliniske sikkerhetsdata	21
6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER	22
6.1 Hjelpetoffer	22
6.2 Uforlikeligheter	22
6.3 Holdbarhet	22
6.4 Oppbevaringsbetingelser	22
6.5 Emballasje (type og innhold)	22
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering	22
7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN	27
8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER	27
9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE	27
10. OPPDATERINGSDATO	27

1 LEGEMIDLETS NAVN

Tysabri 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 150 mg natalizumab.

Natalizumab er et rekombinant, humanisert anti alfa4-integrinantistoff som er produsert i en murin cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Fargeløs til svakt gult, svakt opaliserende til opaliserende oppløsning.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tysabri er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) for følgende pasientgrupper:

- Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling (for unntak og opplysninger om utvaskingsperioder, se pkt. 4.4 og 5.1).

eller

- Pasienter med raskt utviklende, alvorlig RRMS, definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumladende lesjoner påvist ved magnetisk resonanstomografi (MR) av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal igangsettes og kontinuerlig overvåkes av spesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av nevrologiske lidelser, med rask tilgang til MR. Hjemmebehandling anbefales ikke. Skal administreres av helsepersonell, og pasienter skal overvåkes for tidlige tegn og symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Pasientene som behandles med dette legemidlet må gis pasientkortet og informeres om risikoen forbundet med legemidlet (se også pakningsvedlegget). Etter 2 års behandling bør pasientene igjen informeres om risikoen, særlig om den økte risikoen for PML, og de må informeres sammen med sine omsorgspersoner om tidlige tegn og symptomer på PML.

Ressurser til håndtering av overfølsomhetsreaksjoner og til å utføre MR skal være tilgjengelig. Det er begrenset mengde data for den subkutane formuleringen i pasientpopulasjonen som ikke tidligere har fått Tysabri (se pkt. 4.4).

Noen pasienter kan ha vært eksponert for immunsuppressive legemidler (f.eks. mitoksantron, cyklofosamid, azatioprin). Disse legemidlene kan forårsake langvarig immunsuppresjon, selv etter at legemidlet er seponert. Legen må derfor bekrefte at slike pasienter ikke er immunkompromitterte før behandlingen startes (se pkt. 4.4).

Dosering

Anbefalt dose for subkutan administrering er 300 mg hver 4. uke. Da hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg natalizumab, må to ferdigfylte sprøyter administreres til pasienten.

Fortsatt behandling må revurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte av behandlingen etter 6 måneder.

Data vedrørende sikkerhet og effekt av natalizumab (intravenøs infusjon) ved 2 år kommer fra kontrollerte, dobbeltblinde studier. Etter to år bør fortsatt behandling kun overveies etter en revurdering av nytte/risikoforholdet. Pasientene bør informeres på nytt angående risikofaktorene for PML, som behandlingens varighet, bruk av immunsuppressiver før behandling med legemidlet, samt forekomst av antistoffer mot John-Cunningham-virus (JCV) (se pkt. 4.4).

Readministrering

Effekt ved readministrering har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4 vedrørende sikkerhet).

Alle bytter i administrasjonsvei for legemidlet skal gjøres 4 uker etter forrige dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dette legemidlet anbefales ikke til pasienter over 65 år på grunn av manglende data for denne populasjonen.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det er ikke utført studier for å undersøke effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Elimineringsmekanismen og resultater fra populasjonsfarmakokinetikk tyder på at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av dette legemidlet hos barn og ungdom opptil 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

Administrasjonsmåte

For subkutan injeksjon utført av helsepersonell.

Injeksjon av to ferdigfylte sprøyter skal gis (total dose 300 mg), den ene like etter den andre uten vesentlig opphold. Den andre injeksjonen skal gis senest 30 minutter etter den første injeksjonen.

Steder for subkutan injeksjon er låret, abdomen eller bakre del av overarmen. Injeksjonen skal ikke settes et sted på kroppen der huden på noen måte er irritert, rød, har blåmerker, er infisert eller har arr. Når sprøyten trekkes ut fra injeksjonsstedet, skal stemplet slippes og kanylen trekkes rett ut. Når stemplet slippes vil kanyleskjoldet dekke kanylen. Den andre injeksjonen bør settes mer enn 3 cm fra det første injeksjonsstedet (se instruksjoner for administrering i slutten av pakningsvedlegget).

Pasienter skal observeres under de subkutane injeksjonene og i 1 time etterpå for tegn og symptomer på injeksjonsreaksjoner, inkludert overfølsomhet. For de første 6 dosene skal pasienten observeres under injeksjonen og i 1 time etterpå for tegn og symptomer på injeksjonsreaksjoner, inkludert overfølsomhet. Deretter, uavhengig av administrasjonsmåte, kan observasjonstiden på 1 time etter injeksjon forkortes eller utelates etter klinisk skjønn hvis pasientene ikke har hatt noen reaksjoner på injeksjonen. Tysabri 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er ikke beregnet til intravenøs infusjon og skal kun administreres som subkutan injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner, inkludert immunkompromitterte pasienter (inkludert pasienter som får immunsuppressiv behandling eller pasienter som er immunkompromitterte på grunn av tidligere behandling, se pkt. 4.4 og 4.8).

Kombinasjon med annen sykdomsmodifiserende behandling.

Kjent aktiv malignitet, unntatt pasienter med kutant basalellekarsinom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Bruk av dette legemidlet har vært forbundet med en økt risiko for PML, en opportunistisk infeksjon forårsaket av JC-virus, som kan være dødelig eller føre til alvorlig funksjonsnedsettelse. På grunn av denne økte risikoen for å utvikle PML, bør fordelene og risikoen ved behandling revurderes individuelt av legespesialisten og pasienten. Pasienter må overvåkes regelmessig gjennom behandlingen og skal informeres, sammen med sine omsorgspersoner, om tidlige tegn og symptomer på PML. JC-virus forårsaker også granulacellenevropati (GCN),

som er rapportert hos pasienter som har fått behandling med dette legemidlet. Symptomer på JCV-GCN ligner symptomer på PML (dvs. cerebellart syndrom).

Følgende risikofaktorer er forbundet med økt risiko for PML.

- Forekomst av anti-JCV-antistoffer.
- Behandlingsvarighet, særlig utover 2 år. Etter 2 år skal alle pasienter informeres på nytt om risikoen for PML ved bruk av legemidlet.
- Bruk av immunsuppressiver før behandling med legemidlet.

Pasienter som er positive for anti-JCV-antistoffer har økt risiko for å utvikle PML, sammenlignet med pasienter som er negative for anti-JCV-antistoffer. Pasienter som har alle tre risikofaktorene for PML (dvs. de er positive for anti-JCV-antistoffer **og** har fått behandling med dette legemidlet i mer enn 2 år **og** har tidligere fått immunsuppressiv behandling) har betydelig høyere risiko for PML.

Hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter som får behandling med natalizumab og som ikke tidligere har fått behandling med immunsuppressiver, har nivået av anti-JCV-antistoffrespons (-indeks) sammenheng med risikonivået for PML.

Hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter er det antydning at forlenget doseringsintervall for Tysabri (gjennomsnittlig doseringsintervall på ca. 6 uker) er forbundet med en lavere risiko for PML sammenlignet med godkjent dosering. Forsiktighet må utvises hvis det benyttes forlenget doseringsintervall, fordi effekten av forlenget doseringsintervall ikke er fastslått og nytte/risiko-forholdet forbundet med dette per i dag ikke er kjent (se pkt. 5.1). For ytterligere informasjon, se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering”.

Hos pasienter som anses å ha høy risiko med denne behandlingen, skal behandlingen kun fortsette hvis nytten er større enn risikoen. Se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for beregning av risiko for PML i de ulike undergruppene av pasienter.

Testing for anti-JCV-antistoffer

Testing for anti-JCV-antistoffer gir understøttende informasjon for klassifisering av risikoen ved behandling med dette legemidlet. Testing for anti-JCV-antistoffer i serum anbefales før behandling initieres og hos pasienter som får legemidlet og har ukjent antistoffstatus. Anti-JCV-antistoffnegative pasienter kan likevel ha risiko for PML, f.eks. på grunn av ny JCV-infeksjon, svingninger i antistoffstatus eller et falskt negativt testresultat. Det anbefales at anti-JCV-antistoffnegative pasienter testes på nytt hver 6. måned. Det anbefales at pasienter med lav indeks som ikke tidligere har fått behandling med immunsuppressiver testes på nytt hver 6. måned fra og med det tidspunktet de har fått behandling i 2 år.

Tester for anti-JCV-antistoffer (ELISA) skal ikke brukes for å diagnostisere PML. Bruk av plasmaferese/plasmautskifting eller intravenøst immunglobulin (IVIg) kan påvirke tolkningen av tester for anti-JCV-antistoffer i serum. Pasienter skal ikke testes for anti-JCV-antistoffer de 2 første ukene etter plasmautskifting fordi antistoffer har blitt fjernet fra serum, eller de 6 første månedene etter bruk av IVIg (dvs. 6 måneder = 5x halveringstiden for immunglobuliner).

Se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for ytterligere informasjon om testing for anti-JCV-antistoffer.

MR-undersøkelse for PML

Før behandling med dette legemidlet initieres, bør det foreligge en ny (vanligvis ikke eldre

enn 3 måneder) MR, som skal brukes som referanse. Denne bør gjentas minst én gang i året. Hyppigere MR-undersøkelser (f.eks. hver 3. til 6. måned) ved bruk av en forkortet protokoll, bør vurderes for pasienter med høyere risiko for PML. Dette omfatter:

- Pasienter som har alle tre risikofaktorer for PML (dvs. er anti-JCV-antistoffpositive **og** har fått behandling med dette legemidlet i mer enn 2 år **og** har tidligere fått immunsuppressiv behandling),
- eller
- Pasienter med en høy anti-JCV-antistoffindeks som har fått behandling med dette legemidlet i mer enn 2 år og som ikke tidligere har fått immunsuppressiv behandling.

Gjeldende data tyder på at risikoen for PML er lav ved en indeks på 0,9 eller lavere, og øker betydelig ved en indeks på over 1,5 hos pasienter som har fått behandling med dette legemidlet i mer enn 2 år (se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for ytterligere informasjon).

Det er ikke utført studier for å evaluere effekt og sikkerhet av natalizumab ved bytte fra sykdomsmodifiserende behandling med immunsuppressiv effekt. Det er ikke kjent om pasienter som bytter fra slik behandling til denne behandlingen har økt risiko for PML, og disse pasientene bør derfor overvåkes hyppigere (dvs. på samme måte som pasienter som bytter fra immunsuppressiver til natalizumab).

PML skal vurderes som en differensialdiagnose hos alle MS-pasienter som får Tysabri og som utvikler nevrologiske symptomer og/eller nye hjernelesjoner sett på MR. Tilfeller av asymptomatisk PML basert på MR og positiv JCV-DNA i cerebrospinalvæsken, er rapportert.

Leger henvises til ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for ytterligere informasjon om håndtering av risikoen for PML hos pasienter som får behandling med natalizumab.

Dersom det er mistanke om PML eller JCV-GCN, må videre dosering utsettes til PML er utelukket.

Legen bør evaluere pasienten for å avgjøre om symptomene er tegn på nevrologisk dysfunksjon og, hvis dette er tilfelle, hvorvidt disse symptomene er typiske for MS eller er forenlig med PML eller JCV-GCN. Hvis det er tvil, bør det gjøres en ytterligere evaluering, inkludert MR-skanning, fortrinnsvis med kontrast (sammenlignet med MR ved baseline før behandling), testing av cerebrospinalvæske for JC-virus-DNA og gjentatt nevrologisk evaluering, som beskrevet i ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” (se Veiledning for opplæring). Når legen har utelukket PML og/eller JCV-GCN (om nødvendig ved gjentatt klinisk undersøkelse, bildedannende diagnostikk og/eller laboratorieundersøkelser hvis det fortsatt er klinisk mistanke), kan behandlingen gjenopptas.

Legen bør være spesielt oppmerksom på symptomer som kan tyde på PML eller JCV-GCN og som pasienten selv kanskje ikke legger merke til (f.eks. kognitive eller psykiatriske symptomer eller cerebellart syndrom). Pasientene bør også rådes til å informere sin partner eller sine omsorgspersoner om behandlingen, fordi de kan legge merke til symptomer som pasienten selv ikke er klar over.

PML er rapportert etter seponering av dette legemidlet hos pasienter som ikke har funn som tyder på PML ved seponering. Pasienter og leger bør fortsette å følge samme overvåkingsprotokoll og være oppmerksom på eventuelle nye tegn eller symptomer som kan tyde på PML i ca. 6 måneder etter seponering av natalizumab.

Hvis en pasient utvikler PML, må administrering av natalizumab avbrytes permanent.

Etter rekonstitusjon av immunsystemet hos immunkompromitterte pasienter med PML er det sett forbedring.

Basert på en retrospektiv analyse av pasienter som er behandlet med natalizumab etter godkjenning, ble det ikke observert noen forskjell i 2-års overlevelse etter PML-diagnose mellom pasienter som fikk plasmautskifting og de som ikke fikk det. For andre vurderinger omkring behandling av PML, se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering”.

PML og IRIS (immunrekonstitusjonssyndrom)

IRIS oppstår hos nesten alle pasienter med PML som har fått behandling med dette legemidlet, etter seponering eller fjerning av legemidlet. IRIS antas å skyldes gjenoppretting av immunfunksjonen hos pasienter med PML, noe som kan føre til alvorlige neurologiske komplikasjoner, og som kan være dødelig. Det bør iverksettes overvåking med tanke på utvikling av IRIS og egnet behandling av assosiert inflammasjon under restitueringen etter PML (se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for ytterligere informasjon).

Infeksjoner, inkludert andre opportunistiske infeksjoner

Andre opportunistiske infeksjoner er rapportert ved bruk av dette legemidlet, hovedsakelig hos pasienter med Crohns sykdom som var immunkompromitterte, eller ved signifikant komorbiditet. Økt risiko for andre opportunistiske infeksjoner ved bruk av legemidlet hos pasienter uten slik komorbiditet kan imidlertid ikke utelukkes per i dag. Opportunistiske infeksjoner ble også funnet hos MS-pasienter som ble behandlet med dette legemidlet som monoterapi (se pkt. 4.8).

Denne behandlingen øker risikoen for å utvikle encefalitt og meningitt forårsaket av herpes simplex- og varicella zoster-virus. Alvorlige, livstruende og enkelte fatale tilfeller er rapportert hos MS-pasienter som har fått behandling etter markedsføring (se pkt. 4.8). Hvis herpesencefalitt eller -meningitt oppstår, skal legemidlet seponeres og egnet behandling mot herpesencefalitt eller -meningitt gis.

Akutt retinal nekrose (ARN) er en sjelden virusinfeksjon i retina forårsaket av herpesvirus-familien (f.eks. varicella zoster). ARN kan utvikle seg svært raskt og kan potensielt føre til blindhet. ARN er observert hos pasienter som bruker dette legemidlet. Pasienter med øyesymptomer som redusert skarpsyn og røde og smertefulle øyne bør henvises til undersøkelse av retina med tanke på ARN. Dersom diagnosen ARN stilles, bør seponering av dette legemidlet vurderes.

Forskrivende lege bør være klar over muligheten for at andre opportunistiske infeksjoner kan oppstå under behandling, og bør inkludere disse i differensialdiagnosene av infeksjoner som oppstår hos pasienter som er behandlet med natalizumab. Hvis det foreligger mistanke om en opportunistisk infeksjon, skal behandlingen utsettes til slik infeksjon kan utelukkes gjennom ytterligere evaluering.

Hvis en pasient som får behandling med dette legemidlet utvikler en opportunistisk infeksjon, må behandlingen med legemidlet avbrytes permanent.

Veiledning for opplæring

Alle leger som skal forskrive legemidlet må forsikre seg om at de kjenner til ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering”.

Legene må diskutere nytte og risiko av behandlingen med natalizumab med pasienten og gi

dem et pasientkort. Pasientene bør informeres om at dersom de utvikler en infeksjon bør de informere legen om at de får behandling med dette legemidlet.

Legene bør informere pasientene om hvor viktig det er at de ikke avbryter doseringen, særlig i de første månedene av behandlingen (se overfølsomhet).

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner har vært forbundet med dette legemidlet, inkludert alvorlige systemiske reaksjoner (se pkt. 4.8).

Disse reaksjonene oppsto vanligvis under infusjon eller opptil 1 time etter avsluttet infusjon. Risikoen for overfølsomhet var størst i forbindelse med de første infusjonene og hos pasienter som ble reeksponert for behandling etter en innledende kort eksponering (én eller to infusjoner) og en lengre periode (tre måneder eller mer) uten behandling. Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner bør imidlertid tas i betraktning ved alle infusjoner som administreres.

Pasientene skal observeres under infusjonen og i 1 time etter avsluttet infusjon (se pkt. 4.8). Ressurser til håndtering av overfølsomhetsreaksjoner bør være tilgjengelig.

Administrering av dette legemidlet skal avbrytes og egnet behandling igangsettes ved første symptomer eller tegn på overfølsomhet.

Hos pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon må behandling med natalizumab avbrytes permanent.

Det er begrenset mengde data for den subkutane formuleringen i pasientpopulasjonen som ikke tidligere har fått Tysabri (se pkt. 5.1).

Samtidig immunsuppressiv behandling

Sikkerhet og effekt av dette legemidlet ved bruk sammen med andre immunsuppressiver og antineoplastiske midler er ikke fullstendig fastlagt. Bruk av disse midlene samtidig med dette legemidlet kan øke risikoen for infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, og er kontraindisert (se pkt. 4.3).

I kliniske fase III-studier med MS-pasienter ble ikke samtidig behandling av anfall med en kort kur med kortikosteroider forbundet med økt infeksjonshyppighet. Korte kurer med kortikosteroider kan brukes i kombinasjon med dette legemidlet.

Tidligere immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

Pasienter som tidligere har vært behandlet med immunsuppressiver har økt risiko for å utvikle PML. Det er ikke utført studier for å evaluere effekt og sikkerhet av legemidlet ved bytte fra sykdomsmodifiserende behandling med immunsuppressiv effekt. Det er ikke kjent om pasienter som bytter fra slik behandling til dette legemidlet har økt risiko for PML, og disse pasientene bør derfor overvåkes hyppigere (dvs. på samme måte som pasienter som bytter fra immunsuppressiver til dette legemidlet, se ”MR-undersøkelse for PML”).

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har fått immunsuppressiver, slik at immunfunksjonen får tilstrekkelig tid til å gjenopprettes. Legen må evaluere hvert enkelt tilfelle for å avgjøre om det er tegn på en immunkompromittert tilstand før behandlingen påbegynnes (se pkt. 4.3).

Når pasienter bytter fra en annen sykdomsmodifiserende behandling til dette legemidlet,

må halveringstiden og virkningsmekanismen til den foregående behandlingen tas med i vurderingen for å unngå en additiv immuneffekt og samtidig minimere risikoen for reaktivering av sykdommen. Full blodcelletelling (inkludert lymfocytter) anbefales før oppstart av behandling for å sikre at immuneffektene av den foregående behandlingen (dvs. cytopeni) er opphørt.

Pasienter kan bytte direkte fra beta-interferon eller glatirameracetat til natalizumab, forutsatt at det ikke foreligger relevante behandlingsrelaterte unormale funn, f.eks. nøytropeni eller lymfopeni.

Ved bytte fra dimetylfumarat bør utvaskingsperioden være tilstrekkelig lang til at lymfocyt-tallet er gjenopprettet før oppstart av behandling.

Etter seponering av fingolimod vil lymfocytallet gradvis komme tilbake til normalområdet innen 12 måneder etter avsluttet behandling. Utvaskingsperioden bør være tilstrekkelig lang til at lymfocytallet er gjenopprettet før oppstart av behandling.

Teriflunomid elimineres sakte fra plasma. Uten en prosedyre for akselerert eliminasjon kan clearance av teriflunomid fra plasma ta fra flere måneder opptil 2 år. En akselerert eliminasjonsprosedyre, som beskrevet i preparatomtalen for teriflunomid, anbefales, alternativt bør en utvaskingsperiode ikke være kortere enn 3,5 måneder. Forsiktighet vedrørende samtidige immuneffekter er nødvendig når pasienter bytter fra teriflunomid til dette legemidlet.

Alemtuzumab har betydelige, langvarige immunsuppressive effekter. Den faktiske varigheten av disse effektene er ikke kjent, og oppstart av behandling med dette legemidlet etter alemtuzumab anbefales ikke med mindre nytten klart oppveier risikoen for den enkelte pasient.

Immunogenisitet

Sykdomsforverring eller infusjonsrelaterte hendelser kan tyde på utvikling av antistoffer mot natalizumab. I slike tilfeller bør tilstedeværelse av antistoffer undersøkes. Dersom pasienten fortsatt er positiv for antistoffer i en bekreftende test etter minst seks uker, bør behandlingen avbrytes, fordi persisterende antistoffer er forbundet med en vesentlig reduksjon i effekten av dette legemidlet og en økt forekomst av overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8).

Pasienter som har fått en innledende, kort eksponering for dette legemidlet og deretter har hatt en lengre periode uten behandling, har høyere risiko for å utvikle anti-natalizumab-antistoffer og/eller overfølsomhet ved gjenopptak av doseringen, og tilstedeværelse av antistoffer bør derfor undersøkes. Dersom resultatet fortsatt er positivt i en bekreftende test etter minst seks uker, bør pasienten ikke få videre behandling med natalizumab (se pkt. 5.1).

Hepatiske hendelser

Etter markedsføring er det rapportert spontane, alvorlige bivirkninger i form av leverskader (se pkt. 4.8). Disse leverskadene kan forekomme når som helst under behandlingen, også allerede etter den første dosen. I noen tilfeller oppsto bivirkningen på nytt etter at behandlingen ble gjenopptatt. Noen pasienter som tidligere har hatt unormale leverprøver har opplevd en forverring av unormale leverprøver under behandling. Pasientene bør overvåkes på egnet måte for svekket leverfunksjon, og må informeres om at de skal kontakte legen hvis det oppstår tegn og symptomer som gir mistanke om leverskade, f.eks. gulsott og oppkast. I tilfeller med betydelig leverskade bør behandlingen med dette legemidlet avbrytes.

Avbrutt behandling

Dersom det er bestemt at behandlingen med natalizumab skal avbrytes, må legen være klar over at natalizumab fortsatt er i blodet og har farmakodynamiske effekter (f.eks. økt lymfocytall) i ca. 12 uker etter siste dose. Hvis annen behandling startes i løpet av denne perioden, vil dette resultere i samtidig eksponering for natalizumab. For legemidler som interferon og glatirameracetat ble samtidig eksponering av slik varighet ikke forbundet med noen sikkerhetsrisiko i kliniske studier. Det finnes ingen data fra MS-pasienter vedrørende samtidig eksponering for immunosuppressiver. Bruk av disse legemidlene kort tid etter seponering av natalizumab kan føre til en immunosuppressiv tilleggseffekt. Dette bør overveies nøye fra tilfelle til tilfelle, og en utvaskingsperiode for natalizumab kan være aktuelt. Korte steroidkurer for å behandle anfall var ikke forbundet med økt forekomst av infeksjoner i kliniske studier.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose (300 mg natalizumab), og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Natalizumab er kontraindisert i kombinasjon med annen sykdomsmodifiserende behandling (se pkt. 4.3).

Immuniseringer

I en randomisert, åpen studie med 60 pasienter med relapserende MS var det ingen signifikant forskjell i den humorale immunresponsen mot et recall-antigen (tetanustoksoid), og kun en noe langsommere og redusert humoral immunrespons mot et neoantigen (keyhole limpet hemocyanin) ble observert hos pasienter som ble behandlet med dette legemidlet i 6 måneder sammenlignet med en ubehandlet kontrollgruppe. Levende vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Hvis en kvinne blir gravid mens hun bruker dette legemidlet, bør seponering vurderes. I en nytte-risikovurdering av bruk av dette legemidlet under graviditet bør det tas hensyn til pasientens kliniske tilstand og mulig tilbakefall av sykdomsaktivitet etter seponering av legemidlet.

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Data fra kliniske studier, fra et prospektivt graviditetsregister, fra tilfeller etter markedsføring og fra tilgjengelig litteratur, tyder ikke på at eksponering for natalizumab har noen effekt på utfallet av graviditeten.

I det avsluttede prospektive graviditetsregisteret for Tysabri var det registrert 355 graviditeter med kjent utfall. Det var 316 levendefødte, hvorav 29 hadde medfødte misdannelser. Av disse 29 var 16 klassifisert som omfattende misdannelser. Frekvensen av misdannelser tilsvarer det

som er rapportert i andre graviditetsregistre for MS-pasienter. Det er ikke påvist et spesifikt mønster for medfødte misdannelser i forbindelse med bruk av dette legemidlet.

I publisert litteratur er det rapportert tilfeller av forbigående mild til moderat trombocytopeni og anemi hos spedbarn født av kvinner som var eksponert for natalizumab i tredje trimester av graviditeten. Det anbefales derfor at nyfødte av kvinner som har vært eksponert for legemidlet i tredje trimester av graviditeten overvåkes for mulige hematologiske avvik.

Amming

Natalizumab skiller ut i morsmelk hos mennesker. Effekten av natalizumab på nyfødte/spedbarn er ukjent. Amming skal opphøre ved behandling med natalizumab.

Fertilitet

Redusert fertilitet ble observert hos hunnmarsvin i én studie ved doser som overskrider human dose. Natalizumab påvirket ikke fertilitet hos hannedyr. Det anses som usannsynlig at natalizumab vil påvirke fertilitet hos mennesker ved maksimal anbefalt dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tysabri har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme etter administrering av dette legemidlet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen som ble sett ved subkutan administrering av natalizumab var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for natalizumab administrert intravenøst, med unntak av smerte på injeksjonsstedet. Den totale hyppigheten av smerte på injeksjonsstedet var vanlig 4 % (3/71) for studiepersoner som fikk natalizumab 300 mg hver 4. uke, ved subkutan administrering.

I placebokontrollerte studier med 1617 MS-pasienter som ble behandlet med natalizumab (intravenøs infusjon) i opptil 2 år (placebo: 1135), oppsto bivirkninger som førte til seponering av behandlingen hos 5,8 % av pasientene som ble behandlet med natalizumab (placebo: 4,8 %). I løpet av studieperioden på 2 år ble det rapportert bivirkninger hos 43,5 % av pasientene som ble behandlet med natalizumab (placebo: 39,6 %).

I kliniske studier med 6786 pasienter som ble behandlet med natalizumab (intravenøs infusjon og subkutan injeksjon), var de hyppigst rapporterte bivirkningene forbundet med administrering av natalizumab hodepine (32 %), nasofaryngitt (27 %), fatigue (23 %), urinveisinfeksjon (16 %), kvalme (15 %), artralgi (14 %) og svimmelhet (11 %).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som oppsto i kliniske studier, sikkerhetsstudier etter markedsføring og ved spontanrapportering, er angitt i tabell 1 på neste side. Innenfor hver organsystemklasse er de angitt under følgende overskrifter: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

MedDRA Organsystem- klasse	Bivirkningsfrekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasitt- ære sykdommer	Nasofaryngitt Urinveisinfeksjon	Herpes- infeksjon	Progressiv multifokal leukoence- falopati	Oftalmisk herpes	Herpetisk meningoen- cefalitt JC-virus- granulacelle- nevropati Nekroti- serende herpetisk retinopati
Forstyrrelser i immun- systemet		Over- følsomhet	Anafylaktisk reaksjon Immunrekon- stitusjonssyn- drom		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Eosinofili	Hemolytisk anemi Kjerne- holdige røde blodceller	
Sykdommer i lever og galleveier				Hyperbili- rubinemi	Lever-skade
Undersøkelser		Økte leverenzym Forekomst av legemiddel- spesifikt antistoff			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon				
Sykdommer i respira- sjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné			
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Feber Frysninger Reaksjon på infusjons- stedet	Ansiktssødem		
Hud- og underhuds- sykdommer		Kløe Utslett Urtikaria		Angioødem	
Karsykdommer		Flushing			
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine				
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi				

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner oppsto vanligvis innen én time etter avsluttet subkutan injeksjon. Antall pasienter som ble analysert i studiene DELIVER og REFINE var lavt (se pkt. 5.1).

I kontrollerte kliniske utprøvinger over 2 år med MS-pasienter som fikk natalizumab intravenøst, oppsto overfølsomhetsreaksjoner hos opptil 4 % av pasientene. Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner oppsto hos mindre enn 1 % av pasientene som fikk dette legemidlet. Overfølsomhetsreaksjoner oppsto vanligvis i løpet av infusjonen eller innen én time etter avsluttet infusjon (se pkt. 4.4). Etter markedsføring er det rapportert overfølsomhetsreaksjoner som har oppstått med ett eller flere av følgende symptomer: hypotensjon, hypertensjon, brystmerter, ubehag i brystet, dyspné, angioødem, i tillegg til mer vanlige symptomer, som utslett og urtikaria.

Immunogenisitet

Antistoffer mot natalizumab ble funnet hos 10 % av pasientene i 2-årige kontrollerte kliniske studier med MS-pasienter som fikk natalizumab intravenøst. Persisterende anti-natalizumab antistoffer (én positiv test som var reproducerbar ved retesting minst 6 uker senere) ble utviklet hos ca. 6 % av pasientene. Antistoffer ble påvist ved bare ett tilfelle hos ytterligere 4 % av pasientene. Persisterende antistoffer ble forbundet med en betydelig reduksjon i effekten av natalizumab og en økt forekomst av overfølsomhetsreaksjoner. Ytterligere infusjonsrelaterte reaksjoner forbundet med persisterende antistoffer omfattet rigor, kvalme, oppkast og flushing (se pkt. 4.4). I den 32 uker lange DELIVER-studien med MS-pasienter uten tidligere eksponering for natalizumab, ble vedvarende antistoffer mot natalizumab utviklet hos én av 26 studiepersoner (4 %) som fikk natalizumab subkutant. Antistoffer ble påvist ved kun ett tilfelle hos fem andre studiepersoner (19 %). I den 60 uker lange REFINE-studien med MS-pasienter hadde ingen studiepersoner (av 136) som byttet fra intravenøs til subkutan administrering av natalizumab detekterbare antistoffer mot legemidlet i løpet av studien (se pkt. 5.1).

Hvis det etter ca. 6 måneders behandling foreligger mistanke om persisterende antistoffer, enten pga. redusert effekt eller pga. infusjonsrelaterte hendelser, kan dette påvises og bekrefte med en ny test 6 uker etter den første positive testen. Gitt at effekten kan reduseres eller forekomsten av overfølsomhetsreaksjoner eller infusjonsrelaterte reaksjoner kan øke hos en pasient med persisterende antistoffer, bør behandlingen avbrytes hos pasienter som utvikler persisterende antistoffer.

Infeksjoner, inkludert PML og opportunistiske infeksjoner

I kontrollerte kliniske utprøvinger over 2 år med MS-pasienter, var infeksjonsfrekvensen ca. 1,5 per pasientår både hos pasienter som ble behandlet med natalizumab og placebo. Infeksjonene var vanligvis av lignende type hos pasientene i begge behandlingsgruppene. Ett tilfelle av *cryptosporidium*-diaré ble rapportert i kliniske MS-studier. I andre kliniske studier ble det rapportert tilfeller av ytterligere opportunistiske infeksjoner, noen med dødelig utfall. De fleste pasientene avbrøt ikke natalizumabbehandlingen ved infeksjoner og ble restituert etter egnet behandling.

I kliniske studier forekom herpesinfeksjoner (varicella zoster-virus, herpes simplex-virus) litt hyppigere hos pasienter som ble behandlet med natalizumab enn hos pasienter som fikk placebo. Etter markedsføring er det rapportert alvorlige, livstruende og enkelte fatale tilfeller av encefalitt og meningitt forårsaket av herpes simplex eller varicella zoster hos pasienter med multipel sklerose som får natalizumab. Varigheten av behandlingen med

natalizumab før utbruddet varierte fra noen måneder til flere år (se pkt. 4.4).

Rapportering av bivirkninger etter markedsføring viser at sjeldne tilfeller av akutt retinal nekrose (ARN) er observert hos pasienter som bruker dette legemidlet. Enkelte tilfeller har oppstått hos pasienter med herpesinfeksjon (f.eks. herpesmeningitt eller -encefalitt) i sentralnervesystemet (CNS). Alvorlige tilfeller av ARN, som berører enten ett eller begge øyne, har ført til blindhet hos noen pasienter. I disse tilfellene ble pasientene behandlet med antiviralia og i noen tilfeller operasjon (se pkt. 4.4).

Det er rapportert tilfeller av PML i kliniske utprøvinger, observasjonsstudier etter markedsføring og passiv overvåking etter markedsføring. PML fører vanligvis til alvorlig uferhet eller død (se pkt. 4.4). Tilfeller av JCV-GCN er også rapportert ved bruk av dette legemidlet etter markedsføring. Symptomer på JCV-GCN ligner symptomer på PML.

Hepatiske hendelser

Etter markedsføring er det rapportert spontane tilfeller av alvorlig leverskade, økning i leverenzymmer og hyperbilirubinemi (se pkt. 4.4).

Anemi og hemolytisk anemi

Sjeldne, alvorlige tilfeller av anemi og hemolytisk anemi er rapportert hos pasienter som ble behandlet med dette legemidlet i observasjonsstudier etter markedsføring.

Malignitet

I løpet av behandlingsperioden på to år ble det ikke observert noen forskjeller i hyppigheten eller typen av malignitet mellom pasienter som ble behandlet med natalizumab og de som fikk placebo. Observasjon over lengre behandlingsperioder er imidlertid nødvendig for eventuell effekt av natalizumab på utvikling av malignitet kan utelukkes (se pkt. 4.3).

Effekter på laboratorieprøver

I kontrollerte kliniske studier over 2 år med MS-pasienter, var behandling med natalizumab forbundet med økning i sirkulerende lymfocytter, monocytter, eosinofile, basofile og kjerneholdige røde blodceller. Det ble ikke sett forhøyede verdier av nøytrofile. Økningen fra baseline for lymfocytter, monocytter, eosinofile og basofile var i området 35-140 % for de enkelte cellytypene, men gjennomsnittlig celledtall holdt seg innenfor normalområdet ved administrering som intravenøs infusjon. Ved behandling med den intravenøse formen av dette legemidlet ble det observert mindre reduksjoner i hemoglobin (gjennomsnittlig reduksjon 0,6 g/dl), hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon 2 %) og antall røde blodceller (gjennomsnittlig reduksjon $0,1 \times 10^6$ /liter). Alle endringer i hematologiske parametre gikk tilbake til verdiene før behandling, vanligvis innen 16 uker etter siste dose av legemidlet, og endringene var ikke forbundet med kliniske symptomer. Etter markedsføring har det også vært rapportert eosinofili (eosinofiltall $> 1,5 \times 10^9$ /liter) uten kliniske symptomer. I tilfellene der behandlingen ble seponert, gikk de forhøyede eosinofilnivåene tilbake til opprinnelig nivå.

Pediatrik populasjon

Alvorlige bivirkninger ble evaluert hos 621 pediatriske MS-pasienter som var inkludert i en metaanalyse (se også pkt. 5.1). Gitt begrensningene til disse dataene, ble det ikke funnet nye bivirkningssignaler i denne pasientpopulasjonen. Ett tilfelle av herpesmeningitt ble rapportert i metaanalysen. Ingen tilfeller av PML ble funnet i metaanalysen, men PML er rapportert etter markedsføring hos pediatriske pasienter som er behandlet med natalizumab.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres med hjelp av meldeskjema som finnes på linken: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Sikkerheten ved doser høyere enn 300 mg er ikke tilstrekkelig evaluert. Maksimal mengde natalizumab som kan administreres trygt, er ikke fastslått.

Det er ingen kjent antidot for overdoser av natalizumab. Behandling består av seponering av legemidlet og understøttende behandling etter behov.

5

FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04A A23

Farmakodynamiske effekter

Natalizumab er en selektiv adhesjonsmolekylhemmer som bindes til alfa4-subenheten av humane integriner, som er sterkt uttrykt på overflaten av alle leukocytter, med unntak av nøytrofile. Natalizumab bindes spesifikt til alfa4beta1-integrinet og blokkerer interaksjonen med kognatreseptoren, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), binder til osteopontin og et variantdomene ("alternatively spliced") av fibronektin, CS-1 (connecting segment-1). Natalizumab blokkerer interaksjonen mellom alfa4beta7-integrin og MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). Blokkering av disse molekylære interaksjonene forhindrer transmigrasjon av mononukleære leukocytter over endotelet til det parenkymale vevet med inflammasjon. En annen virkningsmekanisme av natalizumab kan være å undertrykke pågående inflammasjonsreaksjoner i sykt vev ved å hemme interaksjonen mellom alfa4-uttrykkende leukocytter og deres ligander i ekstracellulær matriks og på parenkymale celler. Slik kan natalizumab undertrykke inflammasjonsaktivitet på sykdomsstedet og hemme ytterligere rekruttering av immunceller til inflammet vev.

Ved MS antas lesjoner å oppstå når aktiverte T-lymfocytter krysser blod-hjernebarrieren. Leukocyttmigriering over blod-hjernebarrieren omfatter interaksjon mellom adhesjonsmolekyler på inflammatoriske celler og endotelceller i karveggen. Interaksjonen mellom alfa4beta1 og bindingsstedet er en viktig del av patologisk inflammasjon i hjernen, og blokkering av disse interaksjonene fører til redusert inflammasjon. Under normale forhold uttrykkes ikke VCAM-1 i hjernens parenkym. I nærvær av proinflammatoriske cytokiner blir imidlertid VCAM-1 oppregulert på endotelceller og muligens på gliaceller i nærheten av inflammasjonsstedene. Ved inflammasjon i sentralnervesystemet (CNS) ved MS er det interaksjonen mellom alfa4beta1 og VCAM-1, CS-1 og osteopontin som medierer den sterke adhesjonen og transmigrasjonen av leukocytter til hjernens parenkym, og som kan få den inflammatoriske kaskaden i CNS-vevet til å vare. Blokkering av de molekylære interaksjonene mellom alfa4beta1 og bindingsstedene reduserer inflammasjonsaktiviteten i hjernen ved MS og hemmer ytterligere rekruttering av immunceller til inflammet vev. Dermed reduseres nydannelsen eller forstørringen av MS-lesjoner.

Basert på sammenhenger mellom farmakokinetikk og $\alpha 4\beta 1$ -integrinbinding som ble fastslått i den oppdaterte populasjonsfarmakokinetiske/farmakodynamiske modellen, er EC50 for binding av natalizumab til $\alpha 4\beta 1$ -integrin estimert til 2,5 mg/liter. Det var ingen forskjell i binding til $\alpha 4\beta 1$ -integrin mellom subkutan og intravenøs administrering av natalizumab 300 mg hver 4. uke.

Klinisk effekt

Basert på likheter i farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom intravenøs og subkutan administrering, oppgis effektdata fra intravenøs infusjon i tillegg til effektdata fra pasienter som får den subkutane injeksjonen.

Klinisk studie AFFIRM

Effekten som monoterapi er evaluert i én randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie over 2 år (AFFIRM-studien) med pasienter med RRMS som hadde opplevd minst ett klinisk anfall i løpet av året før inklusjon og hadde en score på mellom 0 og 5 på "Kurtzke Expanded Disability Status Scale" (EDSS). Median alder var 37 år, og median sykdomsvarighet var 5 år. Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 og fikk Tysabri 300 mg (n = 627) eller placebo (n = 315) hver 4. uke, opptil 30 infusjoner. Nevrologisk evaluering ble utført hver 12. uke og ved mistenkt anfall. MR-evaluering av T1-vektede gadolinium (Gd)-ladende lesjoner og T2 hyperintense lesjoner ble utført hvert år. Studiens innhold og resultater er vist i tabell 2.

Tabell 2. AFFIRM-studien: Hovedtrekk og resultater

Design	Monoterapi; randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert parallellgruppe-studie i 120 uker	
Pasienter	RRMS (McDonald-kriterier)	
Behandling	Placebo / Natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uke	
Endepunkt etter 1 år	Anfallsfrekvens	
Endepunkt etter 2 år	Progresjon iht. EDSS	
Sekundære endepunkter	Parametre som er avledet av anfallsfrekvensen / Parametre som er avledet av MRI	
Pasienter	Placebo	Natalizumab
Randomiserte	315	627
Gjennomført 1 år	296	609
Gjennomført 2 år	285	589
Alder, år, median (variasjon)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-historie, år, median (variasjon)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tid siden diagnose, år, median (variasjon)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Anfall foregående 12 måneder, median (variasjon)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS ved baseline, median (variasjon)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)

RESULTATER

Årlig anfallsfrekvens		
Etter ett år (primært endepunkt)	0,805	0,261
Etter to år	0,733	0,235

Ingen anfall		
Etter ett år	53 %	76 %
Etter to år	41 %	67 %
Funksjonsnedsettelse		
Andel med progresjon ¹ (Bekreftet ved 12 uker; primærresultat)	29 %	17 %
	Hasardratio 0,58, KI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Andel med progresjon ¹ (Bekreftet ved 24 uker)	23 %	11 %
	Hasardratio 0,46, KI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MR (0-2 år)		
Median %-vis endring i volum av T2 hyperintense lesjoner	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner	11,0	1,9 (p<0,001)
Gjennomsnittlig antall T1 hypointense lesjoner	4,6	1,1 (p<0,001)
Gjennomsnittlig antall Gd-forsterkende lesjoner	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progresjon av funksjonsnedsettelse ble definert som en økning på EDSS på minst 1,0 poeng fra en EDSS-verdi ved baseline på >=1,0 vedvarende i 12 eller 24 uker eller en økning på EDSS på minst 1,5 poeng fra en EDSS-verdi ved baseline på 0 vedvarende i 12 eller 24 uker.		

I undergruppen av pasienter som ble behandlet for indikasjonen raskt utviklende RRMS (pasienter med 2 eller flere anfall og 1 eller flere Gd+-lesjoner), var den årlige anfallsfrekvensen 0,282 i gruppen behandlet med natalizumab (n = 148) og 1,455 i placebogruppen (n = 61) (p < 0,001). Hasardratio for progresjon av funksjonsnedsettelse var 0,36 (95 % KI: 0,17, 0,76) p=0,008. Disse resultatene ble oppnådd ved en post hoc-analyse og bør tolkes med forsiktighet. Ingen informasjon om alvorlighetsgraden av anfallene før inklusjon av pasientene i studien er tilgjengelig.

Tysabri observasjonsprogram (TOP)

Interimanalysen av resultatene (pr. mai 2015) fra den pågående fase 4-, multisenter-, enarmede observasjonsstudien "Tysabri Observational Program" (TOP) (n = 5770), viste at pasienter som byttet fra beta-interferon (n = 3255) eller glatirameracetat (n = 1384) til Tysabri hadde en vedvarende signifikant reduksjon i årlig anfallsfrekvens (p < 0,0001). Gjennomsnittlig EDSS-score var stabil over en periode på 5 år. I overensstemmelse med effektresultatene som ble observert for pasienter som byttet fra beta-interferon eller glatirameracetat til Tysabri, ble det for pasienter som byttet fra fingolimod (n = 147) til dette legemidlet observert en signifikant reduksjon i årlig anfallsfrekvens, og denne var stabil over en periode på 2 år. Gjennomsnittlig EDSS-score forble omtrent den samme fra baseline til år 2. Det begrensede pasientantallet og den kortere varigheten av natalizumabeksponering for denne undergruppen av pasienter bør tas med i vurderingen ved tolkning av disse dataene.

Pediatrik populasjon

En metaanalyse ble utført med data innhentet etter markedsføring fra 621 pediatriske MS-

pasienter behandlet med natalizumab (median alder 17 år, variasjon 7 til 18 år, 91 % ≥ 14 år). Hos en begrenset undergruppe av pasienter som hadde tilgjengelige data før behandling (158 av de 621 pasientene), ble det i denne analysen vist en reduksjon i årlig anfallsfrekvens fra 1,466 (95 % KI 1,337, 1,604) før behandling til 0,110 (95 % KI 0,094, 0,128).

Forlenget doseringsintervall

I en forhåndsspesifisert, retrospektiv analyse av amerikanske anti-JCV-antistoffpositive pasienter der Tysabri ble administrert intravenøst (TOUCH-registeret) ble risikoen for PML sammenlignet for pasienter som ble behandlet med godkjent doseringsintervall og pasienter behandlet med forlenget doseringsintervall (gjennomsnittlig doseringsintervall på ca. 6 uker), de siste 18 månedene av behandlingen. De fleste (85 %) pasientene som ble behandlet med forlenget doseringsintervall hadde fått den godkjente doseringen i ≥ 1 år før de byttet til forlenget doseringsintervall. Interimanalysen viste en lavere risiko for PML hos pasienter behandlet med forlenget doseringsintervall (hasardratio = 0,06, 95 % KI for hasardratio = 0,01 til 0,22). Effekten av dette legemidlet ved administrering med forlenget doseringsintervall er ikke fastslått, og nytte/risiko-forholdet ved bruk av forlenget doseringsintervall er derfor ikke kjent (se pkt. 4.4).

Effekt er modellert for pasienter som bytter til lengre doseringsintervall etter ≥ 1 år med godkjent dosering av dette legemidlet intravenøst, og som ikke hadde anfall i året før doseringsbytte. Statistisk modellering og simulering av farmakokinetikk/farmakodynamikk indikerer at risikoen for sykdomsaktivitet hos MS pasienter som bytter til lengre doseringsintervall kan være høyere hos pasienter med kroppsvekt > 80 kg eller pasienter med doseringsintervaller på ≥ 7 uker. Ingen prospektive kliniske studier er gjennomført for å validere disse funnene.

Ingen kliniske data foreligger verken vedrørende sikkerhet eller effekt for forlenget doseringsintervall med den subkutane administreringsveien.

Klinisk studie REFINE (subkutan formulering, populasjon som på forhånd var behandlet med natalizumab (intravenøs infusjon) i minst 12 måneder)

Subkutan administrering ble evaluert i en randomisert, blindet, parallellgruppe, fase 2-studie (REFINE) der sikkerhet, tålbarhet og effekt av flere regimer av natalizumab (300 mg intravenøst hver 4. uke, 300 mg subkutan hver 4. uke, 300 mg intravenøst hver 12. uke, 300 mg subkutan hver 12. uke, 150 mg intravenøst hver 12. uke og 150 mg subkutan hver 12. uke) ble undersøkt i en periode på 60 uker hos voksne studiepersoner (n = 290) med relapserende remitterende multipel sklerose. Studiepersonene hadde fått natalizumab i minst 12 måneder og var uten anfall i 12 måneder før randomisering. Hovedformålet med denne studien var å undersøke effektene av flere regimer med natalizumab på sykdomsaktivitet og sikkerhet hos pasienter med RRMS. Det primære endepunktet i studien var det kumulative antallet kombinerte unike aktive (CUA) MR-lesjoner (summen av nye Gd+-lesjoner på MR av hjernen og nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner som ikke var forbundet med Gd+ på T1-vektede skanninger). Gjennomsnittlig CUA for armen med 300 mg subkutan hver 4. uke var lav (0,02) og er sammenlignbar med armen med 300 mg intravenøst hver 4. uke (0,23). CUA i armene med behandling hver 12. uke var signifikant høyere enn armene med behandling hver 4. uke, og resulterte i tidlig avslutning av behandling i armene med behandling hver 12. uke. Fordi denne studien var eksplorativ, ble det ikke gjort formelle sammenligninger av effekt.

Klinisk studie DELIVER (subkutan formulering, populasjon som ikke tidligere hadde fått natalizumab)

Effekten og sikkerheten av subkutan administrering av natalizumab i populasjonen av

natalizumab-naïve MS-pasienter ble undersøkt i en fase 1-, randomisert, åpen, dosefinnende studie (DELIVER). 12 personer med RRMS og 14 personer med sekundær progressiv MS ble inkludert i behandlingsarmene med subkutan administrering. Hovedformålet med studien var å sammenligne farmakokinetikken og farmakodynamikken ved en subkutan eller intramuskulær enkelt-dose av natalizumab 300 mg med intravenøs infusjon av natalizumab 300 mg hos pasienter med MS. Sekundære mål var å undersøke sikkerhet, tålbarehet og immunogenisitet ved gjentatte subkutane og intramuskulære doser av natalizumab. Et eksplorativt endepunkt i denne studien var antall nye Gd+-lesjoner på MR av hjernen fra baseline til uke 32. Ingen av forsøkspersonene som ble behandlet med natalizumab hadde noen Gd+-lesjoner etter baseline, uavhengig av sykdomsstadium (RRMS eller sekundær progressiv MS), administreringsvei og forekomst av Gd+-lesjoner ved baseline. På tvers av populasjonene med RRMS og sekundær progressiv MS, ble det sett anfall hos to pasienter i gruppen med natalizumab 300 mg gitt subkutan sammenlignet med tre pasienter i gruppen som fikk natalizumab 300 mg ved intravenøs infusjon. Små grupper og inter- og intra-pasientvariasjoner forhindret meningsfulle sammenligninger av effektdata mellom gruppene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til natalizumab etter subkutan administrering ble evaluert i to studier. DELIVER var en fase 1-, randomisert, åpen, dosefinnende studie for å evaluere farmakokinetikken ved subkutan og intramuskulær administrering av natalizumab hos studiepersoner med MS (RRMS eller sekundær progressiv MS) (n = 76) (se pkt. 5.1 for en beskrivelse av REFINE-studien).

En oppdatert populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført med 11 studier (utført med natalizumab administrert subkutan og intravenøst) og data fra serieprøvetaking av PK-prøver målt ved bruk av en kommersiell standardtest. Den omfattet mer enn 1286 personer som fikk doser fra 1 til 6 mg/kg og faste doser på 150/300 mg.

Absorpsjon

Absorpsjonen fra injeksjonsstedet til systemisk sirkulasjon etter subkutan administrering var karakterisert av førsteordens absorpsjon med en modell-estimert forsinkelse på 3 timer. Ingen kovariater ble funnet.

Biotilgjengeligheten av natalizumab etter subkutan administrering var 82 % estimert ved bruk av den oppdaterte populasjonsfarmakokinetiske analysen. Etter subkutan administrering av 300 mg natalizumab ble maksimumsverdier (C_{maks}) nådd innen ca. 1 uke (t_{maks} : 5,8 dager, i området 2 til 7,9 dager).

Gjennomsnittlig C_{maks} for deltakere med RRMS var 35,44 µg/ml (i området 22,0 til 47,8 µg/ml), som var 33 % av maksimumsverdier som ble oppnådd etter intravenøs administrering.

Flere subkutane doser på 300 mg administrert hver 4. uke resulterte i C_{trough} som var sammenlignbar med den for 300 mg administrert intravenøst hver 4. uke. Estimert tid til steady state var ca. 24 uker. Ved både intravenøs og subkutan administrering av natalizumab (hver 4. uke) resulterte C_{trough} -verdiene i sammenlignbar $\alpha 4\beta 1$ -integrinbinding.

Distribusjon

Den intravenøse og subkutane administrasjonsveien hadde de samme fordelingsparametrene (Cl , V_{ss} og $t_{1/2}$) og samme sett med kovariater som beskrevet i den oppdaterte populasjonsfarmakokinetiske analysen.

Mediant distribusjonsvolum ved steady state var 5,58 liter (5,27–5,92 liter, 95 % konfidensintervall).

Eliminasjon

Estimert median lineær clearance for populasjonen var 6,21 ml/time (5,60–6,70 ml/time, 95 % konfidensintervall) og estimert median halveringstid var 26,8 dager. Det 95. percentilintervallet for terminal halveringstid er fra 11,6 til 46,2 dager.

I populasjonsanalysene med 1286 pasienter ble effekten av utvalgte kovariater (inkludert kroppsvekt, alder, kjønn, tilstedeværelse av anti-natalizumab-antistoffer og formulering) på farmakokinetikken undersøkt. Kun kroppsvekt, tilstedeværelse av anti-natalizumab-antistoffer og formuleringen brukt i fase 2-studier ble funnet å påvirke natalizumabfordelingen. Clearance av natalizumab økte med kroppsvekt på en måte som var mindre enn proporsjonal, slik at en endring i kroppsvekt på +/- 43 % førte til en endring i clearance på kun -38 % til 36 %. Tilstedeværelsen av persisterende anti-natalizumab-antistoffer økte clearance av natalizumab ca. 2,54 ganger. Dette er i samsvar med de reduserte serumkonsentrasjonene av natalizumab som ble observert hos pasienter som var persisterende antistoffpositive.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

I samsvar med den farmakologiske aktiviteten til natalizumab ble endret bevegelsesmønster for lymfocytter observert som økning i hvite blodceller og økt miltvekt i de fleste studier *in vivo*. Disse endringene var reversible, og så ikke ut til å ha noen toksikologiske konsekvenser.

I studier med mus ble det ikke vist noen økt vekst eller metastasering av melanom og lymfoblastiske leukemikreftceller ved administrasjon av natalizumab.

Ingen klastogene eller mutagene effekter av natalizumab ble observert i Ames test eller human kromosomavvikstest. Det ble ikke vist noen effekt av natalizumab på proliferasjon/cytotoksisitet av alfa4-integrin-positive tumorcellelinjer *in vitro*.

Det ble observert redusert fertilitet hos hunnmarvin i én studie med høyere doser enn human dose. Natalizumab påvirket ikke fertiliteten til hannene.

Effekten av natalizumab på reproduksjon ble vurdert i fem studier, tre med marsvin og to med *cynomolgus*-aper. Disse studiene ga ingen bevis på teratogene effekter eller effekter på veksten til avkommet. I én studie med marsvin ble det registrert en liten reduksjon i overlevelsen til avkommet. I en studie med aper ble antallet aborter fordoblet i gruppen som fikk natalizumab 30 mg/kg sammenlignet med tilhørende kontrollgrupper. Dette var resultatet av en høy forekomst av abort i de behandlede gruppene i første kohort som ikke ble observert i andre kohort. Det er ikke registrert noen effekt på abortfrekvensen i noen andre studier. En studie av drektige *cynomolgus*-aper viste natalizumabrelaterte endringer hos fosteret som omfattet mild anemi, redusert blodplattetall, økt miltvekt og redusert lever- og thymusvekt. Disse endringene ble forbundet med økt ekstramedullær hematopoese i milten, thymusatrofi og redusert hematopoese i leveren. Blodplattetallet ble også redusert hos avkom av moryr som ble behandlet med natalizumab frem til fødselen. Det var imidlertid ingen bevis på anemi hos dette avkommet. Alle endringene ble observert ved høyere doser enn human dose, og var reversible etter clearance av natalizumab.

Hos *cynomolgus*-aper behandlet med natalizumab frem til fødselen, ble lave nivåer av natalizumab funnet i brystmelken hos noen dyr.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80 (E 433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

De ferdigfylte sprøytene kan oppbevares i originalemballasjen inntil 24 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C). Ferdigfylte sprøyter skal ikke legges tilbake i kjøleskap. Ikke bruk eksterne varmekilder som varmt vann for å varme opp den ferdigfylte sprøyten.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver ferdigfylt sprøyte er laget av glass (Type 1A) med en gummiplugg og en stiv kanylebeskyttelse av termoplast, som inneholder 1 ml oppløsning. En 27 gauge kanyle er forhåndsfastet til sprøyten. Hver ferdigfylt sprøyte har et kanyleskjoldsystem som automatisk vil dekke den eksponerte kanylen når stemplet er trykt helt inn.

Pakningsstørrelse: Eske med to ferdigfylte sprøyter.

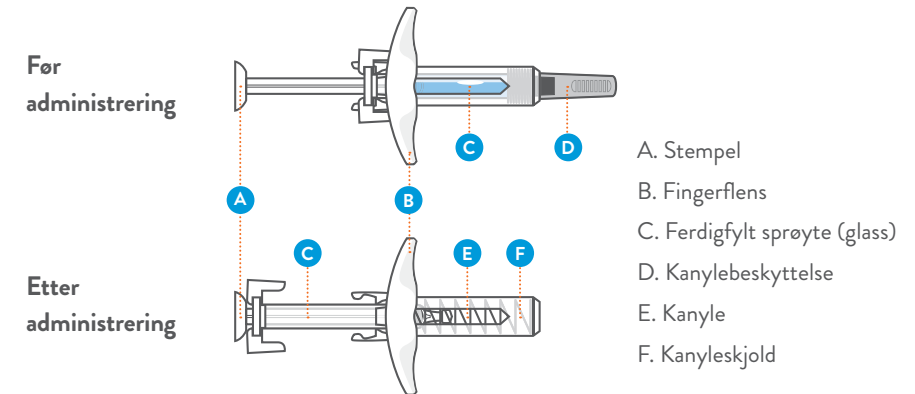
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning:

Anbefalt dose på 300 mg skal administreres ved bruk av to ferdigfylte sprøyter med 150 mg, se avsnitt 3, side 24.

Instruksjoner for administrering

Den ferdigfylte sprøyten har et kanyleskjoldsystem som aktiveres automatisk når stemplet trykkes helt inn. Når du slipper stemplet, dekker kanyleskjoldet den synlige kanylen.



- 1 Ta dosepakningen ut av kjøleskapet og la den varmes opp til romtemperatur (høyst 25 °C) før injeksjonene gis. Anbefalt oppvarmingstid er 30 minutter.

Dato og klokkeslett for når dosepakningen ble tatt ut av kjøleskapet skal noteres på esken.

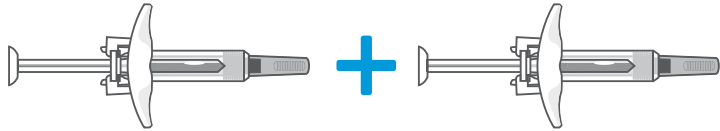
- **Ikke bruk eksterne varmekilder** som varmt vann til å varme opp de ferdigfylte sprøytene.
- **Ikke rør kanylen** eller sett kanylebeskyttelsen på i noen av trinnene. Dette er for å unngå utilsiktet stikkskade.

- 2 **Ta ut begge legemiddelsprøytene** fra brettet. Sjekk at legemidlet i hver ferdigfylt sprøyte er en fargeløs til svakt gul og lett opaliserende oppløsning som i all hovedsak er uten synlige partikler. Du kan se luftbobler i visningsvinduene. Dette er vanlig og vil ikke påvirke dosen.

- **Sjekk begge** de ferdigfylte sprøytene. **Ikke** bruk dem dersom:
 - det er etter utløpsdatoen som står på etiketten på sprøyten (EXP).**eller**
 - de har vært oppbevart ved romtemperatur (høyst 25 °C) i mer enn 24 timer.
 - væskens farge og klarhet ikke er i overensstemmelse med det som er beskrevet ovenfor, eller hvis væsken inneholder flytende partikler.
 - det er tegn til skade (sprekker, skår osv.)
- Kontakt apoteket **umiddelbart** hvis du oppdager noe av det som er nevnt ovenfor.

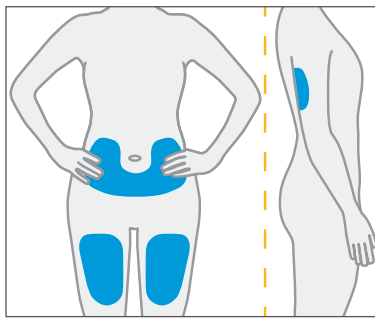
- 3 En full dose tilsvarer to sprøyter som administreres innen 30 minutter etter hverandre.

Bruk to 150 mg sprøyter.
Full dose = 300 mg



- 4 Bruk aseptisk teknikk (rent og bakteriefritt) og en flat arbeidsflate under injeksjonsprosedyren.

- 5 Velg det første subkutane (under huden) injeksjonsstedet i låret, buken eller baksiden av overarmen.

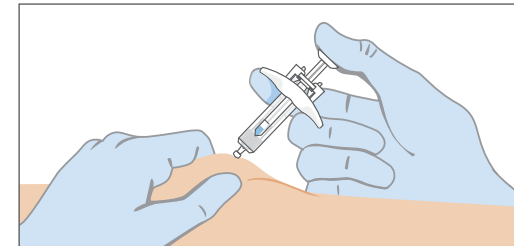


- **Ikke** injiser i et sted på kroppen der huden på noen måte er irritert, rød, har blåmerker, er infisert eller har arr.

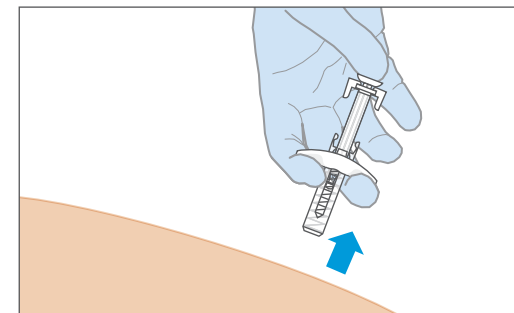
- 6 Gi den første injeksjonen.

- Velg et injeksjonssted og tørk av huden med en alkoholserviett.
- La injeksjonsstedet tørke av seg selv før injeksjonen settes.
- **Ikke** rør eller blås på dette stedet igjen før injeksjonen settes.
- Ta av kanylebeskyttelsen.
- Klem huden forsiktig rundt det rengjorte injeksjonsstedet med tommel og pekefinger for å få en lett utbuling.
- Hold den ferdigfylte sprøyten i en 45 –90° vinkel mot injeksjonsstedet. Sett kanylen raskt rett inn i hudfolden til kanylen er helt under huden.

- 7 Skyv stemplet langsomt inn i én jevn bevegelse til sprøyten er helt tom. Ikke trekk stemplet tilbake.



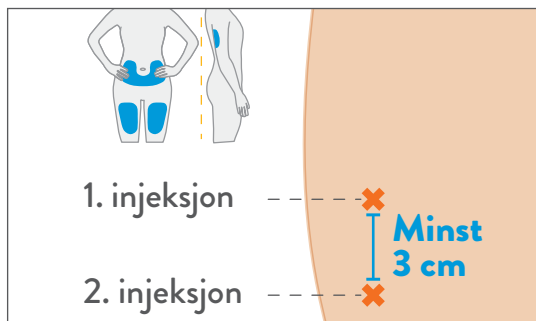
- 8 Sjekk at sprøyten er tom før du trekker ut sprøyten. Hvis du ser blod, trykker du en bomullsdott eller gasbind på stedet. Ikke gni huden etter injeksjonen. Når du fjerner sprøyten fra injeksjonsstedet skal du slippe stemplet **MENS** du trekker kanylen rett ut. Når du slipper stemplet, dekkes den synlige kanylen av kanyleskjoldet.



- 9 Sett den andre injeksjonen like etter den første, uten vesentlig opphold. Hvis ikke den andre injeksjonen kan administreres straks etter den første injeksjonen, skal den andre injeksjonen settes senest 30 minutter etter den første injeksjonen. Den andre injeksjonen skal settes minst 3 cm unna det første injeksjonsstedet.

Pasienter skal **observeres under og i 1 time etter de subkutane injeksjonene** for tegn og symptomer på reaksjoner på injeksjonen, inkludert overfølsomhet. **Etter de første seks dosene med Tysabri**, uavhengig av administrasjonsvei, skal pasienter observeres etter subkutan injeksjon i henhold til klinisk vurdering.

Avbryt injeksjonen umiddelbart ved første observasjon av tegn eller symptomer forenlig med en allergisk reaksjon (se Preparatomtalen pkt. 4.4).



- 10 Destruer den brukte sprøyten i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/06/346/002

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juni 2006
Dato for siste fornyelse: 18. april 2016

10 OPPDATERINGSDATO

03/2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)
<http://www.ema.europa.eu>.

© 2021

Biogen Norway AS

Postboks 4305 - Nydalen

0402 Oslo

Tlf.: 23 40 01 00. Faks: 22 23 46 78

www.biogen.no



TYSABRI[®]
(natalizumab)