

SPC

TYSABRI® IV

Preparatomtale

**TYSABRI®**
(natalizumab)

INNHold

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	12
4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner	12
4.8 Bivirkninger	13
4.9 Overdosering	16
5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER	17
5.1 Farmakodynamiske egenskaper	17
5.2 Farmakokinetiske egenskaper	22
5.3 Prekliniske sikkerhetsdata	23
6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER	24
6.1 Hjelpstoff	24
6.2 Uforlikeligheter	24
6.3 Holdbarhet	24
6.4 Oppbevaringsbetingelser	24
6.5 Emballasje (type og innhold)	24
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering	25
7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN	26
8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER	26
9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE	26
10. OPPDATERINGSDATO	26

1 LEGEMIDLETS NAVN

Tysabri 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg natalizumab.

Etter fortykning (se pkt. 6.6) inneholder infusjonsvæsken ca. 2,6 mg/ml natalizumab.

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

Hjelpstoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Fargeløs, klar til svakt 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, ved sykehus med rask tilgang til MR.

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 progressiv multifokal leukoencefalopati (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.

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

Dosering

Tysabri 300 mg administreres ved intravenøs infusjon én gang hver 4. uke.

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 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).

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.

Pediatrisk 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

Dette legemidlet er til intravenøs bruk.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Etter fortykning (se pkt. 6.6) skal infusjonen administreres over ca. 1 time, og pasientene skal observeres for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner under infusjonen og i 1 time etter avsluttet infusjon.

Etter de første 12 intravenøse Tysabri-dosene, skal pasientene fortsatt observeres under infusjon. Hvis pasientene ikke får noen infusjonsreaksjoner, kan observasjonstiden etter dosering forkortes eller utelates etter klinisk skjønn.

Pasienter som starter behandling med natalizumab på nytt etter et behandlingsopphold \geq 6 måneder, skal observeres under infusjonen og i 1 time etter avsluttet infusjon for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner ved de første 12 intravenøse infusjonene etter gjenopptatt behandling.

Tysabri 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må ikke administreres som en bolusinjeksjon.

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 basalcellekarsinom.

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/risikoforholdet forbundet med dette per i dag ikke er kjent (se pkt. 5.1, *Intravenøs administrering hver 6. uke*). 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/plasmatransfusjon 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 plasmatransfusjon 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 neurologiske 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 neurologisk 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 neurologisk 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 herpesvirusfamilien (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.

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 intravenøs infusjon av natalizumab hos 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 1-2 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 immunosuppressive 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.

Trombocytopeni

Trombocytopeni, inkludert immunologisk trombocytopeni (ITP), er rapportert ved bruk av natalizumab. Forsinket diagnostisering og behandling av trombocytopeni kan føre til alvorlige og livstruende følgetilstander. Pasienter bør instrueres om å umiddelbart rapportere det til legen dersom de får tegn på uvanlig eller langvarig blødning, petekker eller spontane blåmerker. Hvis det blir funnet trombocytopeni, bør seponering av natalizumab vurderes.

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.

Natriuminhold

Før fortykning inneholder dette legemidlet 52 mg natrium per hetteglass med legemiddel. Dette tilsvarer 2,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

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 relapsende 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 nytterisikovurdering 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 reproduksjonstoksisitet (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 tilsvarende 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.

Det finnes ingen adekvate og velkontrollerte studier av natalizumabbehandling hos gravide kvinner.

Trombocytopeni og anemi hos spedbarn født av kvinner som ble eksponert for natalizumab under graviditeten er rapportert etter markedsføring. Overvåking av blodplattetall og hemoglobin anbefales hos nyfødte som er født av kvinner som har vært eksponert for natalizumab under graviditeten.

Dette legemidlet skal kun brukes under graviditet hvis det er klart behov for det. Hvis en kvinne blir gravid mens hun bruker natalizumab, bør seponering av natalizumab vurderes.

Amming

Natalizumab skilles 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 hanndyr. 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

I placebokontrollerte studier med 1617 MS-pasienter som ble behandlet med natalizumab 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 nedenfor. 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	Trombocyto- peni Immunologisk trombocyto- peni (ITP) Eosinofili	Hemolytisk anemi Kjerne- holdige røde blodceller	
Sykdommer i lever og galleveier				Hyperbili- rubinemi	Leverskade

Tabellen fortsetter på neste side

MedDRA Organsystem- klasse	Bivirkningsfrekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Undersøkelser		Økte leverenzymmer 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	Ansiktsødem		
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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I kontrollerte kliniske utprøvinger over 2 år med MS-pasienter, ble et infusjonsrelatert tilfelle definert som en bivirkning som oppsto under infusjon eller innen 1 time etter avsluttet infusjon. Disse oppsto hos 23,1 % av MS-pasientene som ble behandlet med natalizumab (placebo: 18,7 %). Bivirkninger som ble rapportert hyppigere for natalizumab enn for placebo omfattet svimmelhet, kvalme, urtikaria og rigor.

Overfølsomhetsreaksjoner

I kontrollerte kliniske utprøvinger over 2 år med MS-pasienter, 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. 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).

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 natalizumabbehandling 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 multippel 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 uførhet eller død (se pkt. 4.4). Tilfeller av JCV-GCN er også rapportert ved bruk av Tysabri 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 før 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 celletypene, 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.

Trombocytopeni

Etter markedsføring er trombocytopeni og immunologisk trombocytopeni (ITP) rapportert med frekvensen mindre vanlig.

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.

5.1 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. Leukocyttmigrering 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 forstørrelsen av MS-lesjoner.

Klinisk effekt

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
Ett år	Frekvensratio 0,33 KI _{95%} 0,26; 0,41	
To år	Frekvensratio 0,32 KI _{95%} 0,26; 0,40	
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. Analysen viste en lavere risiko for PML hos pasienter behandlet med forlenget doseringsintervall (hasardratio = 0,06, 95 % KI for hasardratio = 0,01 til 0,22).

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 doseringsintervaller på ≥ 7 uker. Ingen prospektive kliniske studier er gjennomført for å validere disse funnene.

Effekten av natalizumab ved administrering med forlenget doseringsintervall er ikke fastslått, og nytte/risikoforholdet ved bruk av forlenget doseringsintervall er derfor ikke kjent (se "Intravenøs administrering hver 6. uke").

Intravenøs administrering hver 6. uke

Effekt og sikkerhet ble evaluert i en prospektiv, randomisert, intervensjons-, kontrollert, åpen, bedømmerblindet, internasjonal fase 3-studie (NOVA, 101MS329), som inkluderte pasienter med relapserende remitterende MS i henhold til McDonald-kriteriene fra 2017, som fikk natalizumab intravenøst hver 6. uke. Studien var designet for å estimere en effektforskjell mellom dosering hver 6. uke og hver 4. uke.

499 pasienter i alderen 18–60 år ble randomisert i studien. Disse hadde en EDSS-score på $\leq 5,5$ ved screening, fikk minst 1 års behandling med natalizumab intravenøst hver 4. uke og var klinisk stabile (ingen anfall siste 12 måneder, ingen gadolinium (Gd)-ladende T1-lesjoner ved screening). I studien ble pasienter som byttet til behandling hver 6. uke etter minst ett år med intravenøs behandling med natalizumab hver 4. uke, vurdert mot pasienter som fortsatte med intravenøs behandling hver 4. uke.

Behandlingsgruppene med dosering hver 6. uke og hver 4. uke var ved baseline like med hensyn til de demografiske parametrene alder, kjønn, varighet av eksponering for natalizumab, land, kroppsvekt, anti-JCV-status og antall anfall siste år før første dose, antall anfall under behandling med natalizumab, antall tidligere sykdomsmodifiserende behandlinger og type tidligere sykdomsmodifiserende behandlinger.

Tabell 3. NOVA-studien: Hovedtrekk og resultater

Design	Monoterapi; fase 3b, prospektiv, randomisert, intervensjons-, kontrollert, åpen, bedømmerblindet, internasjonal studie	
Pasienter	RRMS (McDonald-kriterier)	
Administrering av behandling (del 1)	Natalizumab hver 4. uke 300 mg i.v.	Natalizumab hver 4. uke 300 mg i.v.
Randomisert	248	251

RESULTATER

mITT ^a -populasjon for del 1 i uke 72	242	247
Nye/nylig forstørrede T2-lesjoner fra baseline til uke 72		
Pasienter med antall lesjoner = 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 %)
manglende observasjon	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Justert gjennomsnitt for nye/nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner (primært endepunkt)*		
95 % KI ^{b,c}	0,05 (0,01, 0,22)	0,20 (0,07, 0,63)
	$p = 0,0755$	
Andel pasienter som utviklet nye/nylig forstørrede T2-lesjoner	4,1 %	4,3 %
Andel pasienter som utviklet T1 hypointense lesjoner	0,8 %	1,2 %
Andel pasienter som utviklet Gd ladende lesjoner	0,4 %	0,4 %
Justert årlig anfallsfrekvens	0,00010	0,00013
Andel pasienter uten anfall**	97,6 %	96,9 %
Andel uten EDSS-forverring bekreftet i uke 24	92 %	90 %

a mITT-populasjon, som omfattet alle randomiserte deltakere som fikk minst 1 dose studiebehandling (natalizumab med standard doseringsintervall eller natalizumab med forlenget doseringsintervall) og hadde minst ett resultat etter baseline fra følgende evalueringer av klinisk effekt: MR-evaluering av effekt, anfall, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI-skala.

b Estimert ved bruk av negativ binomial regresjon med behandling som klassifisering og kroppsvekt ved baseline (≤ 80 vs. > 80 kg), varighet av eksponering for natalizumab ved baseline (≤ 3 vs. > 3 år) og region (Nord-Amerika, Storbritannia, Europa og Israel samt Australia) som kovariater.

c Observerte lesjoner er tatt med i analysene uavhengig av mellomliggende hendelser, og manglende verdier grunnet effekt eller sikkerhet (6 pasienter byttet til dosering hver 4. uke og 1 pasient på dosering hver 6. uke og 1 pasient på dosering hver 4. uke seponerte behandlingen) er imputert etter dårligste tilfelle hos pasienter på behandling ved samme studiebesøk i samme behandlingsgruppe eller via multipl imputering.

* Den numeriske forskjellen sett i nye/nylig forstørrede lesjoner mellom de to behandlingsgruppene var forårsaket av et høyt antall lesjoner som forekom hos to pasienter i gruppen med dosering hver 6. uke – én pasient som utviklet lesjoner tre måneder etter seponering av behandlingen og en annen pasient som ble diagnostisert med asymptomatisk PML i uke 72.

** Anfall – kliniske anfall ble definert som nye eller tilbakevendende neurologiske symptomer som ikke var forbundet med feber eller infeksjon, av minst 24 timers varighet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter gjentatt intravenøs administrasjon av en dose på 300 mg natalizumab til MS-pasienter var den observerte gjennomsnittlige maksimale serumkonsentrasjonen 110 ± 52 mikrog/ml. I løpet av behandlingsperioden var gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner ("trough") av natalizumab ved steady state i området 23 til 29 mikrog/ml ved dosering hver 4. uke. Gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner ved dosering hver 6. uke var til enhver tid ca. 60 til 70 % lavere enn ved dosering hver 4. uke. Forventet tid til steady state var ca. 24 uker. Populasjonsfarmakokinetisk analyse omfattet 12 studier og 1781 personer som fikk doser fra 1 til 6 mg/kg og faste doser på 150/300 mg.

Distribusjon

Mediant distribusjonsvolum ved steady state var 5,96 liter (4,59–6,38 liter, 95 % konfidensintervall).

Eliminasjon

Estimert median lineær clearance for populasjonen var 6,1 ml/time (5,75–6,33 ml/time, 95 % konfidensintervall) og estimert median halveringstid var 28,2 dager. Det 95. persentilintervallet for terminal halveringstid er fra 11,6 til 46,2 dager.

I populasjonsanalysene med 1781 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 -33 % til 30 %. Tilstedeværelsen av persisterende anti-natalizumab-antistoffer økte clearance av natalizumab ca. 2,45 ganger. Dette er i samsvar med de reduserte serumkonsentrasjonene av natalizumab som ble observert hos pasienter som var persisterende antistoffpositive.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til natalizumab hos pediatriske MS-pasienter har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til natalizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til natalizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt.

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 mordyr 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.

6.1 Hjelpetoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Tysabri 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Fortynnet oppløsning

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, bør oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den fortynnete oppløsningen ikke brukes umiddelbart, må den oppbevares ved 2 °C–8 °C og infunderes innen 24 timer etter fortynning. Oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk er brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 ml konsentrat i et hetteglass (glass type I) med propp (brombutylgummi) og forsegling (aluminium) med "flip-off"-hette.

Pakningsstørrelse: Eske med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning:

- Undersøk hetteglasset for partikler før fortynning og administrasjon. Dersom det observeres partikler og/eller væsken i hetteglasset ikke er fargeløs eller klar til svakt opaliserende, må ikke hetteglasset brukes.
- Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning av oppløsningen til intravenøs (i.v.) infusjon. Ta "flip-off"-hetten av hetteglasset. Stikk kanylen inn i hetteglasset gjennom midten av gummiproppen og trekk ut 15 ml konsentrat til infusjonsvæske.
- Tilsett de 15 ml av konsentratet til 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Snu forsiktig på oppløsningen for å blande fullstendig. Må ikke ristes.
- Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker.
- Undersøk det fortynnete legemidlet visuelt for partikler eller misfarging før administrasjon. Bruk ikke oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder partikler.
- Det fortynnete legemidlet skal brukes så snart som mulig, og innen 24 timer etter fortynning. Hvis det fortynnete legemidlet oppbevares ved 2 °C til 8 °C (skal ikke fryses), la oppløsningen varmes til romtemperatur før infusjon.
- Den fortynnete oppløsningen skal infunderes intravenøst i løpet av 1 time ved en hastighet på ca. 2 ml per minutt.
- Etter avsluttet infusjon skylles infusjonsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Hetteglasset er kun til engangsbruk.
- For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal preparatnavnet (TYSABRI) og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/06/346/001

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

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

10 OPPDATERINGSDATO

12/2023

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

© 2023

Biogen Norway AS

Postboks 4305 - Nydalen

0402 Oslo

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

www.biogen.no



TYSABRI[®]
(natalizumab)

Biogen 197187 januar 2024