

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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.

Hjelpestoff 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 lesjonsmengden 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, 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

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 fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Etter fortynning (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 ≥ 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 antydnet 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/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 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 lymfocyttallet er gjenopprettet før oppstart av behandling.

Etter seponering av fingolimod vil lymfocyttallet gradvis komme tilbake til normalområdet innen 1-2 måneder etter avsluttet behandling. Utvaskingsperioden bør være tilstrekkelig lang til at lymfocyttallet 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.

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, petekkier 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 immunsuppressiver. Bruk av disse legemidlene kort tid etter seponering av natalizumab kan føre til en immunsuppressiv 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

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 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 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 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.

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 blodplatetall 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 Organsystemklasse	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Nasofaryngitt Urinveisinfeksjon	Herpesinfeksjon	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Oftalmisk herpes	Herpetisk meningoencefalitt JC-virus-granulacellenevropati Nekrotiserende herpetisk retinopati
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>		Overfølsomhet	Anafylaktisk reaksjon Immunrekonstitusjonssyndrom		
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Anemi	Trombocytopeni Immunologisk trombocytopeni (ITP) Eosinofili	Hemolytisk anemi Kjerneholdige røde blodceller	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Hyperbilirubinemi	Lever-skade
<i>Undersøkelser</i>		Økte leverenzym Forekomst av legemiddelspesifikt antistoff			
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	Infusjonsrelatert reaksjon				
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Dyspné			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme	Oppkast			
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Fatigue	Feber Frysninger Reaksjon på infusjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet	Ansiktsødem		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Kløe Utslett Urtikaria		Angioødem	
<i>Karsykdommer</i>		Flushing			

MedDRA Organsystemklasse	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svimmelhet Hodepine				
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	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 bekreftes 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 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 leverenzymer 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 celletypene, men gjennomsnittlig celletall 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.

Pediatrisk 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 via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

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 molekulære interaksjonene forhindrer transмиграasjon 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. Leukocyttnigrering 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 transмиграasjonen av leukocytter til hjernens parenkym, og som kan få den inflammatoriske kaskaden i CNS-vevet til å vare. Blokkering av de molekulære 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.

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 MR	
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 %

Tabell 2. AFFIRM-studien: Hovedtrekk og resultater		
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-ladende 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 $\geq 1,0$ 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-registret) 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 6. uke 300 mg i.v.
Randomisert	248	251
RESULTATER		
mITT ^a -populasjon for del 1 i uke 72	242	247

Tabell 3. NOVA-studien: Hovedtrekk og resultater		
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)*	0,05 (0,01, 0,22)	0,20 (0,07, 0,63)
95 % KI ^{b,c}	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 nevrologiske 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-nalizumab-antistoffer og formulering) på farmakokinetikken undersøkt. Kun kroppsvekt, tilstedeværelse av anti-nalizumab-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-nalizumab-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 hunnmarsvin 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 blodplatetall, økt miltvekt og redusert lever- og thymusvekt. Disse endringene ble forbundet med økt ekstramedullær hematopoese i milten, thymusatrofi og redusert hematopoese i leveren. Blodplatetallet 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. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

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

Kjemisk og fysisk stabilitet av den fortynnede oppløsningen er vist i 72 timer ved 2 °C – 8 °C og opptil 30 °C.

Av mikrobiologiske årsaker bør oppløsningen brukes umiddelbart etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Hvis den fortynnede 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.

For 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 (klorbutylgummi) 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 fortynnede legemidlet visuelt for partikler eller misfarging før administrasjon. Bruk ikke oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder partikler.
- Det fortynnede legemidlet skal brukes så snart som mulig, og innen 24 timer etter fortynning. Hvis det fortynnede legemidlet oppbevares ved 2 °C til 8 °C (skal ikke fryses), la oppløsningen varmes til romtemperatur før infusjon.
- Den fortynnede 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.
- 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 (NUMRE)

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

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

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 angrep 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. 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.

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

Tysabri 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte skal kun administreres som subkutan (s.c.) injeksjon av helsepersonell. Den er ikke beregnet til intravenøs (i.v.) infusjon.

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 som ikke tidligere har fått natalizumab skal observeres under injeksjonen og i 1 time etterpå for tegn og symptomer på injeksjonsreaksjoner, inkludert overfølsomhet, ved de 6 første natalizumabdosene. Hos pasienter som står på natalizumab og som allerede har fått minst 6 doser, uavhengig av administrasjonsmåte for de 6 første natalizumabdosene, kan observasjonstiden på 1 time

etter injeksjon forkortes eller utelates etter klinisk skjønn for påfølgende subkutane injeksjoner hvis pasientene ikke har hatt noen reaksjoner på injeksjonen/infusjonen.

Injeksjoner av natalizumab administrert av helsepersonell utenfor spesialisthelsetjenesten (f.eks. hjemme) kan vurderes hos pasienter som tidligere har tolerert minst 6 doser med natalizumab godt, dvs. at de ikke har fått overfølsomhetsreaksjoner. Beslutningen om hvorvidt en pasient skal få injeksjoner utenfor spesialisthelsetjenesten eller ikke, skal tas etter vurdering og anbefaling fra legespesialist. Helsepersonell skal være spesielt oppmerksomme på tidlige tegn og symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon om PML og Veiledning for opplæring).

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 basalkarcellekarzinom.

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 antydnet at forlenget doseringsintervall for natalizumab (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). Den reduserte risikoen for PML er basert på data for intravenøs administrering. Det er ingen kliniske data tilgjengelig verken for sikkerhet eller effekt ved slikt forlenget doseringsintervall ved subkutan administrering. 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 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 dette legemidlet 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 dette legemidlet).

PML skal vurderes som en differensialdiagnose hos alle MS-pasienter som får natalizumab 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.

Legespesialisten 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 dette legemidlet 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, 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 nevrologiske 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 Tysabri. 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).

Helsepersonell som administrerer natalizumab som subkutan injeksjon utenfor spesialisthelsetjenesten (f.eks. hjemme) må fylle ut Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten for hver pasient før hver administrering.

Overfølsomhet

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

Disse reaksjonene oppsto vanligvis innen 1 time etter administrering. 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 administreringer.

Pasientene skal observeres under de subkutane injeksjonene og i 1 time etterpå, for tegn og symptomer på injeksjonsreaksjoner, inkludert overfølsomhet (se pkt. 4.2 og 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 intravenøs infusjon av natalizumab hos MS-pasienter ble ikke samtidig behandling av attack 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 lymfocytallet 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 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 injeksjonsrelaterte 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, petekkier 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 immunsuppressiver. Bruk av disse legemidlene kort tid etter seponering av natalizumab kan føre til en immunsuppressiv tilleggseffekt. Dette bør overveies nøye fra tilfelle til tilfelle, og en utvaskingsperiode for natalizumab kan være aktuelt. Korte steroidkurer for å behandle attack 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 av behandlingen 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 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 dette legemidlet 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.

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 blodplatetall 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 hunnmarssvin 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 natalizumab (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 nedenfor. Innenfor hver organsystemklasse er de angitt under følgende overskrifter: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), 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 Organsystemklasse	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Nasofaryngitt Urinveisinfeksjon	Herpes-infeksjon	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Oftalmisk herpes	Herpetisk meningoencefalitt JC virus-granulacellenevropati Nekrotiserende herpetisk retinopati
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>		Overfølsomhet	Anafylaktisk reaksjon Immunrekonstitusjonssyndrom		

MedDRA Organsystemklasse	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Anemi	Trombocytopeni Immunologisk trombocytopeni (ITP) Eosinofili	Hemolytisk anemi Kjerneholdige røde blodceller	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Hyperbilirubinemi	Lever-skade
<i>Undersøkelser</i>		Økte leverenzym Forekomst av legemiddelspe- sifikt antistoff			
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	Infusjonsrelatert reaksjon				
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Dyspné			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme	Oppkast			
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Fatigue	Feber Frysninger Reaksjon på infusjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet	Ansiktsødem		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Kløe Utslett Urtikaria		Angioødem	
<i>Karsykdommer</i>		Flushing			
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svimmelhet Hodepine				
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	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 subkutan. 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 bekreftes 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 (intravenøst) 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 (intravenøs formulering) 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 multipl 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 leverenzymer 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 natalizumab 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 celletypene, men gjennomsnittlig celletall holdt seg innenfor normalområdet ved administrering som intravenøs infusjon. Ved behandling med 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 via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

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 transмиграsjon 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. Leukocyttnigrering 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 transмиграsjon 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.

EC50 for binding av natalizumab til $\alpha 4 \beta 1$ -integrin er estimert til 2,04 mg/liter basert på en populasjonsfarmakokinetisk/farmakodynamisk modell. Det var ingen forskjell i binding til $\alpha 4 \beta 1$ -integrin mellom subkutan og intravenøs administrering av natalizumab 300 mg hver 4. uke. Gjennomsnittlig farmakodynamikk (alfa-4-metning på mononukleære lymfocytter) var lik i gruppene med intravenøs administrering hver 6. uke og hver 4. uke, og forskjellen i gjennomsnittlig prosentvis alfa-4-metning varierte fra 9 til 16 %.

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 ved intravenøs infusjon er evaluert i én randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie over 2 år (AFFIRM-studien) med pasienter med RRMS som hadde opplevd minst ett klinisk angrep 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 natalizumab 300 mg (n = 627) eller placebo (n = 315) hver 4. uke, opptil 30 infusjoner. Nevrologisk evaluering ble utført hver 12. uke og ved mistenkt

attakk. 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	Attakkefrekvens	
Endepunkt etter 2 år	Progresjon iht. EDSS	
Sekundære endepunkter	Parametre som er avledet av attakkefrekvensen / Parametre som er avledet av MR	
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)
Attakk 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 attakkefrekvens		
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 attakk		
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)

Tabell 2. AFFIRM-studien: Hovedtrekk og resultater		
Gjennomsnittlig antall T1 hypointense lesjoner	4,6	1,1 (p < 0,001)
Gjennomsnittlig antall Gd-ladende 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 $\geq 1,0$ 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 attack og 1 eller flere Gd+-lesjoner), var den årlige attackfrekvensen 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 attackene før inklusjon av pasientene i studien er tilgjengelig.

Tysabri observasjonsprogram (TOP)

Interimanalysen av resultatene (pr. mai 2015) fra den pågående fase IV-, 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 attackfrekvens (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 attackfrekvens, 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 7–18 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 attackfrekvens 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 (forskrivningsprogrammet TOUCH) 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). Effekten av dette legemidlet ved administrering med forlenget doseringsintervall er ikke fastslått, og nytte/risikoforholdet 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 attack 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.

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, tålbarehet 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 angrep 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 enkeltdose 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 angrep 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 meningsfylte 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 84 % 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. persentilintervallet 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 hunnmarsvin 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 blodplatetall, økt miltvekt og redusert lever- og thymusvekt. Disse endringene ble forbundet med økt ekstramedullær hematopoese i milten, thymusatrofi og redusert hematopoese i leveren. Blodplatetallet 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. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

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 i opptil 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 ferdigfylte sprøyte er laget av glass (Type 1A) med en gummipropp og en stiv kanylebeskyttelse av termoplast, som inneholder 1 ml oppløsning. En 27 gauge kanyle er forhåndsfestet til sprøyten. Hver ferdigfylte 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

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release:

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

På grunnlag av hvordan pasienter som behandles med Tysabri for tiden overvåkes på nasjonalt nivå, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen diskutere og bli enig med nasjonale legemiddelmyndigheter om aktuelle tiltak for ytterligere å forbedre denne overvåkingen (f.eks. registrering, overvåkingsstudier etter markedsføring). Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal iverksette avtalte tiltak for overvåking innenfor en tidsramme som avtales med nasjonale legemiddelmyndigheter.

Opplæringsprogrammet tar sikte på å lære opp helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner med tanke på potensialet og risikofaktorene for utvikling av PML, diagnose og behandling, samt identifisering og håndtering av mulige følgesykdommer.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner i medlemslandet, som forventes å forskrive/bruke Tysabri, har tilgang til / får opplæringsmateriellet som er angitt nedenfor. Før implementering skal innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonale legemiddelmyndigheter om innhold og utforming av opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre aspekter ved programmet.

- Opplæringsmaterieill til helsepersonell:
 - Preparatomtale
 - Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering
 - Til helsepersonell som administrerer Tysabri subkutan utenfor spesialisthelsetjenesten:
 - Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten
 - Tilleggsinformasjon til helsepersonell
- Informasjonspakke til pasient:
 - Pakningsvedlegg
 - Pasientkort
 - Skjema for oppstart av behandling og skjema for fortsettelse av behandling
 - Skjema for avslutning av behandling

Dette opplæringsmateriellet skal inneholde følgende hovedelementer:

Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering:

- Bakgrunnsinformasjon om den økte risikoen for atypiske/opportunistiske infeksjoner, spesielt PML, som kan forekomme ved behandling med Tysabri, inkludert en detaljert diskusjon av data (inkludert **epidemiologi, etiologi og patologi**) som gjelder utviklingen av PML hos pasienter som behandles med Tysabri.
- Informasjon knyttet til **identifiseringen av risikofaktorer** for PML forbundet med Tysabri, inkludert detaljer om algoritme for beregning av risiko for PML som oppsummerer risikoen for PML ut fra risikofaktor (ut fra anti-John Cunningham-virus (JCV)-antistoffstatus, tidligere

behandling med immunsuppressiver og varighet av behandlingen (ut fra antall behandlingsår)), og stratifiserer denne risikoen ved en indeksverdi når dette er relevant.

- **Informasjon om utvidelse av doseringsintervallet for reduksjon av PML-risiko**, inkludert en påminnelse om den godkjente doseringsplanen. Reduksjonen i risiko for PML er basert på data fra intravenøs administrering. Ingen kliniske data foreligger verken om sikkerheten eller effekten av dosering hver 6. uke med subkutan administrering.
- Inkludering av **veiledning for overvåking** ved bruk av MR og antistoffer mot JCV basert på risiko for PML, inkludert anbefalt tidsplan, protokoller og tolkning av resultater.
- Detaljer vedrørende **diagnostisering av PML**, inkludert prinsipper, klinisk vurdering (inkludert MR og laboratorietesting) og differensiering mellom PML og MS.
- Anbefalinger for **behandling** ved tilfeller av mistenkt PML, inkludert vurdering av effekten av plasmaferese/plasmautskifting og behandling av assosiert IRIS.
- Detaljer om **prognosen ved PML**, inkludert informasjon om forbedret utfall som er sett ved asymptomatiske tilfeller av PML.
- En påminnelse om at uavhengig av forekomsten eller fraværet av risikofaktorer for PML, skal økt klinisk årvåkenhet med tanke på PML opprettholdes hos alle pasienter som behandles med Tysabri og i 6 måneder etter **avsluttet behandling**.
- Et utsagn om at alle data som er tilgjengelig for å karakterisere risiko for PML, er fra intravenøs administrasjonsvei. Tatt i betraktning de like profilene for farmakodynamikk, antas det at risikoen for PML og relevante risikofaktorer er lik for de ulike administrasjonsveiene.
- En påminnelse om at nytte/risikoprofilen for Tysabri-behandling skal diskuteres med pasienten, og kravet om å gi informasjonspakken til pasienten.
- En påminnelse om at det er behandlende legespesialist sitt ansvar å regelmessig avgjøre om pasienten er egnet til å få injeksjoner med Tysabri subkutan utenfor spesialisthelsetjenesten, og å sørge for tilstrekkelig overvåking for PML (inkludert risikofaktorer og MR-undersøkelse).
- Et utsagn om at administrering av Tysabri subkutan utenfor spesialisthelsetjenesten ikke erstatter behovet for regelmessig kontakt med og klinisk overvåking utført av pasientens behandlende legespesialist.

Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten:

- Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten skal fylles ut, og helsepersonell skal bruke den medfølgende beslutningsveiledningen før hver administrering av Tysabri subkutan utenfor spesialisthelsetjenesten. Denne er utformet for å hjelpe helsepersonell som administrerer injeksjonen med å identifisere risikofaktorer for og tidlige tegn og symptomer på PML.
- Veiledning basert på svar fra sjekklisten gitt av pasient/omsorgsperson for videre henvisning til den ansvarlige legespesialisten, som avgjør de neste trinnene med tanke på egnethet og tidspunkter for administrering av Tysabri dersom det er mistanke om tegn og symptomer på eller nye risikofaktorer for PML.
- Et utsagn om at sjekklisten ikke er ment som en erstatning for konsultasjon med pasientens behandlende legespesialist.

Tilleggsinformasjon for helsepersonell:

- Bakgrunnsinformasjon om PML, for å bidra til at helsepersonell får bedre forståelse for og nytte av Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten.
- Informasjon knyttet til **identifisering av risikofaktorer** for PML forbundet med Tysabri, inkludert detaljer om algoritme for beregning av risiko for PML som oppsummerer risikoen for PML ut fra risikofaktorer (anti-John Cunningham-virus (JCV)-antistoffstatus, tidligere behandling med immunsuppressiver og varighet av behandlingen (antall behandlingsår)), og stratifisering av denne risikoen ved en indeksverdi når dette er relevant.
- En påminnelse om at uavhengig av forekomsten eller fraværet av risikofaktorer for PML, skal økt klinisk årvåkenhet med tanke på PML opprettholdes hos alle pasienter som behandles med Tysabri og i 6 måneder etter **avsluttet behandling**.
- Detaljer om klinisk vurdering ved PML, inkludert kliniske egenskaper som kan bidra til å skille MS-lesjoner fra PML.
- Et utsagn om at alle data som er tilgjengelig for å karakterisere risiko for PML, er fra intravenøs administrasjonsvei. Tatt i betraktning de like profilene for farmakodynamikk, antas det at risikoen for PML og relevante risikofaktorer er lik for de ulike administrasjonsveiene.
- En påminnelse om at pasienten må få pasientkortet og at kortet kan bestilles fra det lokale Biogen-kontoret.
- En påminnelse om at det er behandlende legespesialist sitt ansvar å regelmessig avgjøre om pasienten er egnet til å få injeksjoner med Tysabri subkutan utenfor spesialisthelsetjenesten, og å sørge for tilstrekkelig overvåking for PML (inkludert risikofaktorer og MR-undersøkelse).
- Et utsagn om at administrering av Tysabri subkutan utenfor spesialisthelsetjenesten ikke erstatter behovet for regelmessig kontakt med og klinisk overvåking utført av pasientens behandlende legespesialist.

Pasientkort:

- Påminnelse til pasienter om å vise kortet til alle leger og/eller omsorgspersoner som er involvert i behandlingen deres, og å beholde kortet i 6 måneder etter siste dose med Tysabri.
- Påminnelse til pasienter om å lese pakningsvedlegget nøye før de begynner å bruke Tysabri, og ikke begynne å bruke Tysabri ved alvorlige problemer med immunsystemet.
- Påminnelse til pasienter om å ikke bruke andre legemidler til langvarig behandling av MS ved bruk av Tysabri.
- En beskrivelse av PML, potensielle symptomer og behandling av PML.
- En påminnelse om hvor bivirkninger skal rapporteres.
- Detaljer om pasienten, behandlende lege og dato for oppstart av Tysabri.

Skjemaer for oppstart og fortsettelse av behandling:

- Informasjon om PML og IRIS, inkludert risikoen for å utvikle PML under behandling med Tysabri, stratifisert etter tidligere behandling med immunsuppressiver og JCV-infeksjon.

- Bekreftelse på at legen har diskutert risikoen for PML og risikoen for IRIS hvis behandlingen seponeres etter mistanke om PML, og bekreftelse på at pasienten forstår risikoen for PML og at de har fått en kopi av skjemaet og pasientkortet.
- Informasjon om pasienten og forskrivers navn.
- Skjemaet for fortsettelse av behandling skal inneholde elementene i skjemaet for oppstart av behandling, samt et utsagn om at risikoen for PML øker med varigheten av behandlingen, og at behandling utover 24 måneder medfører ytterligere risiko.

Skjema for avslutning av behandling:

- Informasjon til pasienten om at PML er rapportert i opptil 6 måneder etter seponering av Tysabri, og at pasientkortet derfor skal beholdes etter seponering av behandling.
- Påminnelse om PML-symptomer og om når MR-undersøkelse kan være nødvendig.
- Rapportering av bivirkninger.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TYSABRI 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
natalizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 15 ml konsentrat inneholder 300 mg natalizumab (20 mg per ml). Etter fortynning inneholder infusjonsvæsken ca. 2,6 mg/ml natalizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat; dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat; natriumklorid; polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker.

Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 x 15 ml hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.
Fortynnes før infusjon.
Skal ikke ristes etter fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/346/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TYSABRI 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
natalizumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Fortynnes før infusjon. Skal ikke ristes etter fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

15 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tysabri 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
natalizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg natalizumab i 1 ml oppløsning

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

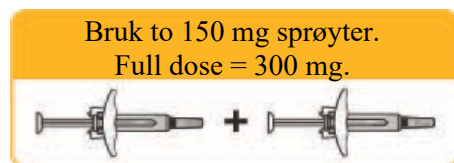
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat; dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat; natriumklorid;
polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
2 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til éngangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Sprøyter kan ligge i romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil 24 timer. Skal ikke legges tilbake i kjøleskap.

Noter dato og klokkeslett for uttak fra kjøleskap:

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/346/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BRETT MED SPRØYTER

1. ANNET

Bruk to 150 mg sprøyter

Full dose = 300 mg

Tekst som skal angis på den avtakbare delen:

2 x Tysabri 150 mg s.c.

Lot

EXP

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tysabri 150 mg injeksjonsvæske
natalizumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tysabri 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning natalizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

I tillegg til dette pakningsvedlegget får du et pasientkort. Dette inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må kjenne til før og under behandlingen med Tysabri.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget og pasientkortet. Du kan få behov for å lese det igjen. Du må ha pakningsvedlegget og pasientkortet med deg under behandlingen og i seks måneder etter at du har fått den siste dosen med dette legemidlet, fordi bivirkninger kan oppstå også etter at du har avsluttet behandlingen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

- 1. Hva Tysabri er og hva det brukes mot**
- 2. Hva du må vite før du får Tysabri**
- 3. Hvordan Tysabri blir gitt**
- 4. Mulige bivirkninger**
- 5. Hvordan du oppbevarer Tysabri**
- 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

1. Hva Tysabri er og hva det brukes mot

Tysabri brukes til å behandle multipel sklerose (MS). Det inneholder virkestoffet natalizumab. Dette kalles et monoklonalt antistoff.

MS forårsaker betennelse i hjernen, som skader nervecellene. Denne betennelsen oppstår når hvite blodceller kommer inn i hjernen og ryggmargen. Dette legemidlet forhindrer at de hvite blodcellene kommer over i hjernen. Dette gjør at nerveskaden forårsaket av MS blir mindre.

Symptomer på multipel sklerose

Symptomene på MS kan variere fra pasient til pasient, og du kan oppleve alle eller ingen av dem.

De kan omfatte: problemer med å gå, nummenhet i ansikt, armer eller bein, problemer med synet, tretthet, en følelse av manglende balanse eller ørhet, blære- og tarmproblemer, problemer med å tenke og konsentrere seg, depresjon, akutte eller kroniske smerter, seksuelle problemer, stivhet og muskelspasmer.

Når symptomene blusser opp, kalles det et *anfall* (også kalt en forverring eller et angrep). Når det oppstår et anfall, kan du merke symptomene plutselig, innen noen få timer, eller merke en langsom utvikling over flere dager. Symptomene dine vil så vanligvis forbedres gradvis (dette kalles en remisjon).

Hvordan Tysabri kan hjelpe

I studier har dette legemidlet omtrent halvert utviklingen av funksjonsnedsettelse som er forårsaket av MS, og redusert antallet MS-angrep med omtrent to tredeler. Mens du behandles med dette legemidlet er det ikke sikkert du kan merke noen forbedring, men det kan hende at det likevel virker ved å forhindre at din MS blir verre.

2. Hva du må vite før du får Tysabri

Før du begynner behandlingen med dette legemidlet er det viktig at du og legen din har diskutert nytten du kan forvente å få av denne behandlingen og risikoen forbundet med den.

Du må ikke få Tysabri:

- dersom du er **allergisk** overfor natalizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har **fått diagnosen PML** (*progressiv multifokal leukoencefalopati*). PML er en sjelden infeksjon i hjernen.
- dersom du har alvorlige problemer med **immunforsvaret**. Dette kan skyldes sykdom (f.eks. hiv) eller et legemiddel du bruker eller tidligere har brukt (se nedenfor).
- dersom du bruker **legemidler som påvirker immunforsvaret ditt**, inkludert visse andre legemidler som brukes til behandling av MS. Disse legemidlene kan ikke brukes sammen med Tysabri.
- dersom du **har kreft** (med mindre det er en type hudkreft som kalles *basalcellekarsinom*).

Advarsler og forsiktighetsregler

Du må snakke med legen din om hvorvidt Tysabri er den behandlingen som er best egnet for deg. Gjør dette før du begynner å bruke Tysabri, og når du har fått Tysabri i mer enn to år.

Mulig hjerneinfeksjon (PML)

Enkelte som får dette legemidlet (færre enn 1 av 100) har fått en mindre vanlig hjerneinfeksjon som kalles PML (*progressiv multifokal leukoencefalopati*). PML kan føre til alvorlig uførhet eller død.

- Før oppstart av behandling sørger legen for at det **tas blodprøver av alle pasienter** for testing for JC-virusinfeksjon. JC-virus er et vanlig virus som vanligvis ikke gjør deg syk. PML er imidlertid forbundet med en økning av JC-virus i hjernen. Årsaken til denne økningen hos enkelte pasienter som får behandling med Tysabri, er ikke klar. Før og under behandling vil legen teste blodet ditt for å sjekke om du har antistoffer mot JC-virus, som er et tegn på at du er smittet av JC-virus.
- Legen din vil ordne med **magnetresonansavbildning (MR-undersøkelse)**, som vil bli gjentatt under behandlingen for å utelukke PML.
- **Symptomene på PML** kan ligne et MS-anfall (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*). Du kan også få PML opptil 6 måneder etter at behandlingen med Tysabri er avsluttet.

Informér legen så snart som mulig hvis du legger merke til at MS-sykdommen din blir verre eller hvis du legger merke til nye symptomer mens du får behandling med Tysabri eller i opptil 6 måneder etterpå.

- **Informér partneren din eller dine omsorgspersoner** om hva de skal være oppmerksomme på (se også avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*). Noen symptomer kan være vanskelige for deg å legge merke til selv, som endringer i humør eller atferd, forvirring, og vanskeligheter med å snakke og kommunisere. Hvis du opplever noe av dette, **trenger du kanskje flere tester**. Fortsett å være oppmerksom på symptomer i opptil 6 måneder etter at behandlingen med Tysabri er avsluttet.
- Ta vare på pasientkortet du har fått av legen. Det inneholder denne informasjonen. Vis det til din partner eller dine omsorgspersoner.

Tre ting kan øke risikoen for PML mens du får Tysabri. Hvis du har to eller flere av disse risikofaktorene, økes risikoen ytterligere:

- **Hvis du har antistoffer mot JC-virus** i blodet. Disse er et tegn på at du har viruset i kroppen. Du vil bli testet før og under behandling med Tysabri.
- **Hvis du får behandling** med Tysabri **over lang tid**, spesielt hvis det er mer enn to år.
- **Hvis du har tatt et såkalt *immunhemmende legemiddel***, som svekker immunforsvaret ditt.

En annen tilstand, som kalles JCV-GCN (*JC-virus-granulacellenevropati*), er også forårsaket av JC-virus, og har forekommet hos enkelte pasienter som får Tysabri. Symptomene på JCV-GCN ligner på symptomene på PML.

Hos personer med lavere risiko for PML kan legen gjenta testen med jevne mellomrom for å undersøke:

- om du fortsatt ikke har antistoffer mot JC-virus i blodet.
- hvis du har fått behandling i mer enn 2 år, at du fortsatt har et lavt nivå av antistoffer mot JC-virus i blodet.

Hvis noen får PML

PML kan behandles, og behandling med Tysabri vil bli stoppet. Enkelte får imidlertid en reaksjon når Tysabri fjernes fra kroppen. Denne reaksjonen (kalles IRIS eller immunrekonstitusjonssyndrom) kan føre til at tilstanden din blir verre, og dette omfatter også forverret hjernefunksjon.

Vær oppmerksom på andre infeksjoner

Enkelte andre infeksjoner enn PML kan også være alvorlige og kan skyldes virus eller bakterier, eller ha andre årsaker.

Informér lege eller sykepleier umiddelbart hvis du tror du kan ha en infeksjon (se også avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).

Endringer i blodplater

Natalizumab kan gi redusert antall blodplater som er ansvarlig for blodlevring (koagulering). Dette kan føre til en tilstand som kalles trombocytopeni (se avsnitt 4) der blodet ditt kanskje ikke koagulerer raskt nok til å stoppe blødninger. Dette kan føre til blåmerker, og også andre mer alvorlige problemer som kraftig blødning. Du bør snakke med legen umiddelbart hvis du får uforklarlige blåmerker, røde eller lilla flekker på huden (kalles petekkier), blødning fra skader i huden som ikke stopper eller pipler ut, langvarig blødning fra tannkjøttet eller nesen, blod i urinen eller avføringen, eller blødning i det hvite i øynene.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tysabri

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Du **skal ikke** gis dette legemidlet hvis du nå får behandling med legemidler som påvirker **immunforsvaret** ditt, inkludert visse andre legemidler for å behandle MS.
- Det er ikke sikkert at du kan bruke dette legemidlet hvis du **tidligere** har fått legemidler som påvirker immunforsvaret.

Graviditet og amming

- **Du skal ikke bruke dette legemidlet hvis du er gravid**, med mindre du har diskutert dette med legen din først. Informer legen din straks dersom du blir gravid, tror du kan være gravid eller hvis du planlegger å bli gravid.
- **Du skal ikke amme mens du bruker Tysabri**. Legen vil hjelpe deg med å avgjøre om du skal slutte å amme eller avbryte bruk av legemidlet.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil ta hensyn til risikoen for barnet og nytten for moren.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet er en svært vanlig bivirkning. Hvis du opplever dette, må du ikke kjøre eller bruke maskiner.

Tysabri inneholder natrium

Hvert hetteglass med dette legemidlet inneholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium. Etter fortynning til bruksferdig oppløsning inneholder dette legemidlet 17,7 mmol (eller 406 mg) natrium per dose. Dette må tas hensyn til dersom du er på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan Tysabri blir gitt

Intravenøs (i.v.) infusjon med Tysabri vil bli gitt til deg av en lege som har erfaring med behandling av MS. Legen din kan la deg bytte direkte fra et annet MS-legemiddel til Tysabri hvis det ikke er tegn til problemer som er forårsaket av din tidligere behandling.

- Legen vil bestille **blodprøver for å teste** om du har antistoffer mot JC-virus og andre mulige problemer.
- Legen din vil bestille en **MR-undersøkelse**, som vil bli gjentatt under behandlingen.
- **For å bytte fra enkelte MS-legemidler** kan det hende at legen vil råde deg til å vente en viss tid for å være sikker på at det meste av det forrige legemidlet er ute av kroppen.
- Den anbefalte dosen til voksne er 300 mg gitt én gang hver 4. uke.
- Tysabri må fortynnes før du får det. Det gis som drypp i en blodåre (ved intravenøs infusjon), vanligvis i armen. Dette tar omtrent 1 time.
- Informasjon til helsepersonell om tilberedning og administrering av legemidlet finnes til slutt i dette pakningsvedlegget.

Hvis du slutter å bruke Tysabri

Det er viktig at du tar dosen med Tysabri regelmessig, spesielt i de første månedene av behandlingen. Det er viktig å fortsette med legemidlet så lenge du og legen din er enige om at det hjelper deg. Pasienter som hadde fått én eller to doser med Tysabri og deretter hadde et avbrudd i behandlingen på tre måneder eller mer, hadde større sannsynlighet for å få en allergisk reaksjon da behandlingen ble startet på nytt.

Sjekk for allergiske reaksjoner

Noen få pasienter har fått en allergisk reaksjon på dette legemidlet. Legen kan komme til å sjekke om du får allergiske reaksjoner under infusjonen og i 1 time etterpå. Se også avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*.

Dersom du har glemt å få Tysabri

Dersom du går glipp av din vanlige dose Tysabri, avtal med legen din for å få den så snart som mulig. Deretter kan du fortsette å få dosen med Tysabri hver 4. uke.

Vil Tysabri alltid virke?

Hos noen få pasienter som får Tysabri kan kroppens naturlige forsvar forhindre at legemidlet virker som det skal over tid, fordi kroppen utvikler antistoffer mot legemidlet. Legen kan ved hjelp av blodprøver avgjøre om dette legemidlet ikke virker som det skal for deg, og vil stoppe behandlingen hvis det er nødvendig.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om Tysabri. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart hvis du legger merke til noe av følgende.

Tegn på en infeksjon i hjernen

- endringer i personlighet og atferd, som forvirring, delirium eller tap av bevissthet
- kramper (anfall)
- hodepine
- kvalme/oppkast
- stiv nakke
- ekstrem følsomhet for sterkt lys
- feber
- utslett (hvor som helst på kroppen)

Disse symptomene kan være forårsaket av en infeksjon i hjernen (*encefalitt eller PML*) eller i hjernehinnen (*meningitt*).

Tegn på andre alvorlige infeksjoner

- uforklarlig feber
- kraftig diaré
- kortpustethet
- langvarig svimmelhet
- hodepine
- vekttap
- likegyldighet
- svekket syn
- smerte eller rødhet i øynene

Tegn på en allergisk reaksjon

- kløende utslett (*elveblest*)
- hevelser i ansikt, lepper eller tunge
- pustebesvær
- smerter eller ubehag i brystet
- økning eller senkning av blodtrykket ditt (legen eller sykepleieren oppdager dette hvis de måler blodtrykket ditt)

Det er mest sannsynlig at dette oppstår under eller kort tid etter infusjonen.

Tegn på mulige leverproblemer

- Huden eller det hvite i øynene blir gulfarget
- Urinen blir uvanlig mørk
- Unormal leverfunksjonstest

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du får noen av bivirkningene som er angitt ovenfor, eller hvis du tror du kan ha en infeksjon. **Vis pasientkortet ditt** og dette pakningsvedlegget til alle leger eller sykepleiere som behandler deg, ikke bare til nevrologen.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (oppstår hos flere enn 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjon
- sår hals og rennende eller tett nese
- hodepine
- svimmelhet
- kvalme
- leddsmerter
- utmattelse (*fatigue*)
- svimmelhet, kvalme, kløe og frysninger under eller kort tid etter infusjonen

Vanlige (oppstår hos opptil 1 av 10 personer)

- anemi (nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre at huden din blir blek og at du blir kortpustet eller føler at du mangler energi)
- allergi (*overfølsomhet*)
- skjelving
- utslett som klør (*elveblest*)
- oppkast
- feber
- pustebesvær (*dyspné*)
- rødming i ansiktet eller på kroppen
- herpesinfeksjoner
- ubehag rundt stedet du har fått infusjonen. Du kan oppleve blåmerker, rødhet, smerte, kløe eller hevelse

Mindre vanlige (oppstår hos opptil 1 til 100 personer)

- kraftig allergi (*anafylaktisk reaksjon*)
- progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
- betennelsessykdom etter at behandlingen med legemidlet er avsluttet.
- hevelse i ansiktet
- en økning i antallet hvite blodceller (*eosinofili*)
- Redusert antall blodplater
- Lett for å få blåmerker (purpura)

Sjeldne (oppstår hos opptil 1 av 1000 personer)

- herpesinfeksjon i øyet
- alvorlig anemi (nedsatt antall røde blodceller som kan gjøre at huden blir blek og kan føre til at du føler deg andpusten eller mangler energi)
- kraftig hevelse under huden
- høye nivåer av bilirubin i blodet (*hyperbilirubinemi*) som kan forårsake symptomer som gulning av øyne eller hud, feber og tretthet.

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- uvanlige infeksjoner (såkalte "*opportunistiske infeksjoner*")
- skade på leveren

Kontakt lege så snart som mulig dersom du tror du har en infeksjon.
Du finner også informasjon om dette i pasientkortet du har fått av legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tysabri

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnet hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fortynnet oppløsning:

Bør brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom den fortynnete oppløsningen ikke brukes umiddelbart, må den oppbevares ved 2 °C til 8 °C og infunderes innen 24 timer etter fortynning.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i væsken og/eller hvis væsken i hetteglasset er misfarget.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tysabri

Virkestoff er natalizumab. Hvert hetteglass med 15 ml konsentrat inneholder 300 mg natalizumab (20 mg per ml). Etter fortynning inneholder infusjonsvæsken ca. 2,6 mg per ml natalizumab.

Andre innholdsstoffer er:

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat,

Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat,

Natriumklorid (se avsnitt 2 "Tysabri inneholder natrium"),

Polysorbat 80 (E 433),

Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Tysabri ser ut og innholdet i pakningen

Tysabri er en klar, fargeløs til lett ugjennomsiktig væske.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nederland

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1. Undersøk hetteglasset med Tysabri 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.
2. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning av legemidlet. Ta "flip-off"-hetten av hetteglasset. Stikk kanylen inn i hetteglasset gjennom midten av gummiproppen og trekk ut 15 ml konsentrat til infusjonsvæske.
3. 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.
4. Tysabri skal ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker.
5. Undersøk det fortynnede legemidlet visuelt for partikler eller misfarging før administrasjon. Bruk ikke oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder partikler.
6. Det fortynnede legemidlet skal brukes så snart som mulig, og innen 24 timer etter fortynning. Hvis det fortynnede legemidlet oppbevares ved 2 °C til 8 °C (skal ikke fryses), la oppløsningen varmes til romtemperatur før infusjon.
7. Den fortynnede oppløsningen skal infunderes intravenøst i løpet av 1 time ved en hastighet på ca. 2 ml per minutt.
8. Etter avsluttet infusjon skylles infusjonsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

9. Hetteglasset er kun til engangsbruk.
10. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal preparatnavnet (Tysabri) og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.
11. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tysabri 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte natalizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

I tillegg til dette pakningsvedlegget får du et pasientkort. Dette inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må kjenne til før og under behandlingen med Tysabri.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget og pasientkortet. Du kan få behov for å lese det igjen. Du må ha pakningsvedlegget og pasientkortet med deg under behandlingen og i seks måneder etter at du har fått den siste dosen med dette legemidlet, fordi bivirkninger kan oppstå også etter at du har avsluttet behandlingen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tysabri er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Tysabri
3. Hvordan Tysabri blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tysabri
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tysabri er og hva det brukes mot

Tysabri brukes til å behandle multipel sklerose (MS). Det inneholder virkestoffet natalizumab. Dette kalles et *monoklonalt antistoff*.

MS forårsaker betennelse i hjernen, som skader nervecellene. Denne betennelsen oppstår når hvite blodceller kommer inn i hjernen og ryggmargen. Dette legemidlet forhindrer at de hvite blodcellene kommer over i hjernen. Dette gjør at nerveskaden forårsaket av MS blir mindre.

Symptomer på multipel sklerose

Symptomene på MS kan variere fra pasient til pasient, og du kan oppleve alle eller ingen av dem.

De kan omfatte: problemer med å gå, nummenhet i ansikt, armer eller bein, problemer med synet, tretthet, en følelse av manglende balanse eller ørhet, blære- og tarmproblemer, problemer med å tenke og konsentrere seg, depresjon, akutte eller kroniske smerter, seksuelle problemer, stivhet og muskelspasmer.

Når symptomene blusser opp, kalles det et *attakk* (også kalt en forverring eller et anfall). Når det oppstår et angrep, kan du merke symptomene plutselig, innen noen få timer, eller merke en langsom utvikling over flere dager. Symptomene dine vil så vanligvis forbedres gradvis (dette kalles en *remisjon*).

Hvordan Tysabri kan hjelpe

I studier har dette legemidlet omtrent halvert utviklingen av funksjonsnedsettelse som er forårsaket av MS, og redusert antallet MS-angrep med omtrent to tredeler. Mens du behandles med dette legemidlet, er det ikke sikkert du kan merke noen forbedring, men det kan hende at det likevel virker ved å forhindre at din MS blir verre.

2. Hva du må vite før du får Tysabri

Før du begynner behandlingen med dette legemidlet er det viktig at du og legen din har diskutert nytten du kan forvente å få av denne behandlingen og risikoen forbundet med den.

Du må ikke få Tysabri:

- dersom du er **allergisk** overfor natalizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har **fått diagnosen PML** (*progressiv multifokal leukoencefalopati*). PML er en sjelden infeksjon i hjernen.
- dersom du har alvorlige problemer med **immunforsvaret**. Dette kan skyldes sykdom (f.eks. hiv) eller et legemiddel du bruker eller tidligere har brukt (se nedenfor).
- dersom du bruker **legemidler som påvirker immunforsvaret ditt**, inkludert visse andre legemidler som brukes til behandling av MS. Disse legemidlene kan ikke brukes sammen med Tysabri.
- dersom du **har kreft** (med mindre det er en type hudkreft som kalles *basalcellekarsinom*).

Advarsler og forsiktighetsregler

Du må snakke med legen din om hvorvidt Tysabri er den behandlingen som er best egnet for deg. Gjør dette før du begynner å bruke dette legemidlet, og når du har fått det i mer enn to år.

Mulig hjerneinfeksjon (PML)

Enkelte som får dette legemidlet (færre enn 1 av 100) har fått en mindre vanlig hjerneinfeksjon som kalles PML (*progressiv multifokal leukoencefalopati*). PML kan føre til alvorlig uførhet eller død.

- Før oppstart av behandling sørger legen for at det **tas blodprøver av alle pasienter** for testing for JC-virusinfeksjon. JC-virus er et vanlig virus som vanligvis ikke gjør deg syk. PML er imidlertid forbundet med en økning av JC-virus i hjernen. Årsaken til denne økningen hos enkelte pasienter som får behandling med Tysabri, er ikke klar. Før og under behandling vil legen teste blodet ditt for å sjekke om du har antistoffer mot JC-virus, som er et tegn på at du er smittet av JC-viruset.
- Legen din vil ordne med **magnetresonansavbildning (MR-undersøkelse)**, som vil bli gjentatt under behandlingen for å utelukke PML.
- **Symptomene på PML** kan ligne et MS-attakk (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*). Du kan også få PML opptil 6 måneder etter at behandlingen med Tysabri er avsluttet.

Informér legen så snart som mulig hvis du legger merke til at MS-sykdommen din blir verre eller hvis du legger merke til nye symptomer mens du får behandling med Tysabri eller i opptil 6 måneder etterpå.

- **Informér partneren din eller dine omsorgspersoner** om hva de skal være oppmerksomme på (se også avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*). Noen symptomer kan være vanskelige for deg å legge merke til selv, som endringer i humør eller atferd, forvirring, og vanskeligheter med å snakke og kommunisere. Hvis du opplever noe av dette, **trenger du kanskje flere tester**. Fortsett å være oppmerksom på symptomer i opptil 6 måneder etter at behandlingen med Tysabri er avsluttet.
- Ta vare på pasientkortet du har fått av legen. Det inneholder denne informasjonen. Vis det til din partner eller dine omsorgspersoner.

Tre ting kan øke risikoen for PML mens du får Tysabri. Hvis du har to eller flere av disse risikofaktorene, økes risikoen ytterligere:

- **Hvis du har antistoffer mot JC-virus** i blodet. Disse er et tegn på at du har viruset i kroppen. Du vil bli testet før og under behandling med Tysabri.
- **Hvis du får behandling** med Tysabri **over lang tid**, spesielt hvis det er mer enn to år.
- **Hvis du har tatt et såkalt *immunhemmende legemiddel***, som svekker immunforsvaret ditt.

En annen tilstand, som kalles JCV-GCN (*JC-virus-granulacellenevropati*), er også forårsaket av JC-virus, og har forekommet hos enkelte pasienter som får dette legemidlet. Symptomene på JCV-GCN ligner på symptomene på PML.

Hos personer med lavere risiko for PML kan legen gjenta testen med jevne mellomrom for å undersøke:

- om du fortsatt ikke har antistoffer mot JC-viruset i blodet.
- hvis du har fått behandling i mer enn 2 år, at du fortsatt har et lavt nivå av antistoffer mot JC-viruset i blodet.

Hvis noen får PML

PML kan behandles, og behandling med Tysabri vil bli stoppet. Enkelte **får** imidlertid **en reaksjon** når Tysabri fjernes fra kroppen. Denne reaksjonen (kalles **IRIS** eller *immunrekonstitusjonssyndrom*) kan føre til at tilstanden din blir verre, og dette omfatter også forverret hjernefunksjon.

Vær oppmerksom på andre infeksjoner

Enkelte andre infeksjoner enn PML kan også være alvorlige og kan skyldes virus eller bakterier, eller ha andre årsaker.

Informér lege eller sykepleier umiddelbart hvis du tror du kan ha en infeksjon (se også avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).

Endringer i blodplater

Natalizumab kan gi redusert antall blodplater som er ansvarlig for blodlevring (koagulering). Dette kan føre til en tilstand som kalles trombocytopeni (se avsnitt 4) der blodet ditt kanskje ikke koagulerer raskt nok til å stoppe blødninger. Dette kan føre til blåmerker, og også andre mer alvorlige problemer som kraftig blødning. Du bør snakke med legen umiddelbart hvis du får uforklarlige blåmerker, røde eller lilla flekker på huden (kalles petekkier), blødning fra skader i huden som ikke stopper eller piper ut, langvarig blødning fra tannkjøttet eller nesen, blod i urinen eller avføringen, eller blødning i det hvite i øynene.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tysabri

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Du **skal ikke gis dette legemidlet** hvis du nå får behandling med legemidler som påvirker **immunforsvaret** ditt, inkludert visse andre legemidler for å behandle MS.
- Det er ikke sikkert at du kan bruke dette legemidlet hvis du **tidligere** har fått legemidler som påvirker immunforsvaret.

Graviditet og amming

- **Du skal ikke bruke dette legemidlet hvis du er gravid**, med mindre du har diskutert dette med legen din først. Informer legen din straks dersom du blir gravid, tror du kan være gravid eller hvis du planlegger å bli gravid.
- **Du skal ikke amme mens du bruker Tysabri**. Legen vil hjelpe deg med å avgjøre om du skal slutte å amme eller avbryte bruk av legemidlet.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil ta hensyn til risikoen for barnet og nytten for moren.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet er en svært vanlig bivirkning. Hvis du opplever dette, må du ikke kjøre eller bruke maskiner.

Tysabri inneholder natrium

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

3. Hvordan Tysabri blir gitt

Tysabri-injeksjonene vil bli forskrevet av en lege som har erfaring med behandling av MS. Legen din kan la deg bytte direkte fra et annet legemiddel til Tysabri hvis det ikke er tegn til problemer som er forårsaket av din tidligere behandling. Injeksjoner med Tysabri vil bli gitt til deg av helsepersonell.

- Legen vil bestille **blodprøver for å teste** om du har antistoffer mot JC-viruset og andre mulige problemer.
- Legen din vil bestille en **MR-undersøkelse**, som vil bli gjentatt under behandlingen.
- **For å bytte fra enkelte MS-legemidler** kan det hende at legen vil råde deg til å vente en viss tid for å være sikker på at det meste av det forrige legemidlet er ute av kroppen.
- Dersom tilstanden din tillater det, vil legen kanskje snakke med deg om muligheten for at du kan få injeksjonene dine utenfor spesialisthelsetjenesten (f.eks. hjemme).
- Den anbefalte dosen til voksne er 300 mg gitt én gang hver 4. uke.
- Hver dose gis som **to injeksjoner** under huden i låret, magen eller baksiden av overarmen. Dette tar opptil 30 minutter.
- Informasjon til helsepersonell om tilberedning og injeksjon av legemidlet finnes til slutt i dette pakningsvedlegget.

Hvis du slutter å bruke Tysabri

Det er viktig at du tar dosen med dette legemidlet regelmessig, spesielt i de første månedene av behandlingen. Det er viktig å fortsette med legemidlet så lenge du og legen din er enige om at det hjelper deg. Pasienter som hadde fått én eller to doser med Tysabri og deretter hadde et avbrudd i behandlingen på tre måneder eller mer, hadde større sannsynlighet for å få en allergisk reaksjon da behandlingen ble startet på nytt.

Sjekke for allergiske reaksjoner

Noen få pasienter har fått en allergisk reaksjon på dette legemidlet. Legen kan komme til å sjekke om du får allergiske reaksjoner under injeksjonene og i 1 time etterpå. Se også avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*.

Dersom du har glemt å få Tysabri

Dersom du går glipp av din vanlige dose Tysabri, avtal med legen din for å få den så snart som mulig. Deretter kan du fortsette å få dosen med Tysabri hver 4. uke.

Vil Tysabri alltid virke?

Hos noen få pasienter som får Tysabri kan kroppens naturlige forsvar forhindre at legemidlet virker som det skal over tid, fordi kroppen utvikler antistoffer mot legemidlet. Legen kan ved hjelp av blodprøver avgjøre om dette legemidlet ikke virker som det skal for deg, og vil stoppe behandlingen hvis det er nødvendig.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om Tysabri. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Subkutan er forkortet til s.c. på etiketten på sprøyten.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart hvis du legger merke til noe av følgende.

Tegn på en infeksjon i hjernen

- endringer i personlighet og atferd, som forvirring, delirium eller tap av bevissthet
- kramper (anfall)
- hodepine
- kvalme/oppkast
- stiv nakke
- ekstrem følsomhet for sterkt lys
- feber
- utslett (hvor som helst på kroppen)

Disse symptomene kan være forårsaket av en infeksjon i hjernen (*encefalitt eller PML*) eller i hjernehinnen (*meningitt*).

Tegn på andre alvorlige infeksjoner

- uforklarlig feber
- kraftig diaré
- kortpustethet
- langvarig svimmelhet
- hodepine
- vekttap
- likegyldighet
- svekket syn
- smerte eller rødhet i øynene

Tegn på en allergisk reaksjon

- kløende utslett (*elveblest*)
- hevelser i ansikt, lepper eller tunge
- pustebesvær
- smerter eller ubehag i brystet
- økning eller senkning av blodtrykket ditt (legen eller sykepleieren oppdager dette hvis de måler blodtrykket ditt)

Det er mest sannsynlig at dette oppstår under eller kort tid etter injeksjonen.

Tegn på mulige leverproblemer

- Huden eller det hvite i øynene blir gulfarget
- Urinen blir uvanlig mørk
- Unormal leverfunksjonstest

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du får noen av bivirkningene som er angitt ovenfor, eller hvis du tror du kan ha en infeksjon. **Vis pasientkortet ditt** og dette pakningsvedlegget til alle leger eller sykepleiere som behandler deg, ikke bare til nevrologen.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (oppstår hos flere enn 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjon
- sår hals og rennende eller tett nese
- hodepine
- svimmelhet
- kvalme
- leddsmerter
- utmattelse (*fatigue*)

Vanlige (oppstår hos opptil 1 av 10 personer)

- anemi (nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre at huden din blir blek og at du blir kortpustet eller føler at du mangler energi)
- allergi (*overfølsomhet*)
- skjelving
- utslett som klør (*elveblest*)
- oppkast
- feber
- pustebesvær (*dyspné*)
- rødming i ansiktet eller på kroppen
- herpesinfeksjoner
- ubehag rundt stedet du har fått injeksjonen. Du kan oppleve smerte, blåmerker, rødhet, kløe eller hevelse

Mindre vanlige (oppstår hos opptil 1 til 100 personer)

- kraftig allergi (*anafylaktisk reaksjon*)
- progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
- betennelsessykdom etter at behandlingen med legemidlet er avsluttet
- hevelse i ansiktet
- en økning i antallet hvite blodceller (*eosinofili*)
- Redusert antall blodplater
- Lett for å få blåmerker (purpura)

Sjeldne (oppstår hos opptil 1 av 1 000 personer)

- herpesinfeksjon i øyet
- alvorlig anemi (nedsatt antall røde blodceller som kan gjøre at huden blir blek og kan føre til at du føler deg andpusten eller mangler energi)
- kraftig hevelse under huden
- høye nivåer av bilirubin i blodet (*hyperbilirubinemi*) som kan forårsake symptomer som gulning av øyne eller hud, feber og tretthet

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- uvanlige infeksjoner i hjernen og øynene
- skade på leveren

Kontakt lege så snart som mulig dersom du tror du har en infeksjon.
Du finner også informasjon om dette i pasientkortet du har fått av legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tysabri

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Sprøytene kan oppbevares i originalpakningen i opptil 24 timer ved romtemperatur (høyst 25 °C).

Sprøytene må ikke legges tilbake i kjøleskapet.

Oppbevar sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i væsken og/eller hvis væsken i sprøyten er misfarget.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tysabri

Virkestoff er natalizumab.

Hver 1 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg natalizumab.

Andre innholdsstoffer er:

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat,

Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat,

Natriumklorid (se avsnitt 2 "Tysabri inneholder natrium"),

Polysorbat 80 (E 433),

Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Tysabri ser ut og innholdet i pakningen

Tysabri er en fargeløs til svakt gul, lett ugjennomsiktig til ugjennomsiktig væske.

Hver eske inneholder to sprøyter.

Tysabri finnes i pakninger med 2 ferdigfylte sprøyter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nederland

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

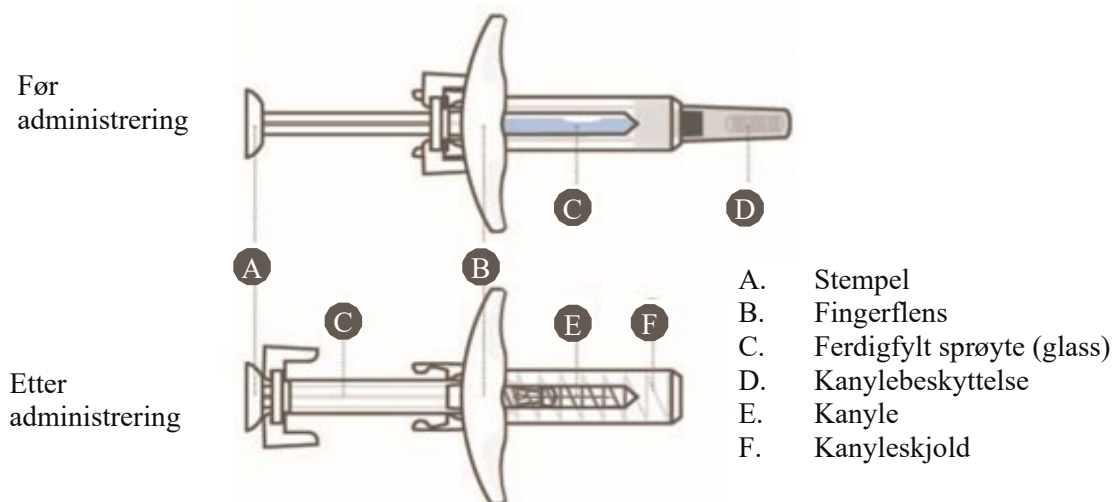
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Før administrering av Tysabri subkutan utenfor spesialisthelsetjenesten, f.eks. hjemme, må Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten fylles ut av helsepersonell for hver pasient før hver administrering, for å sikre at injeksjonen kan administreres.

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

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.

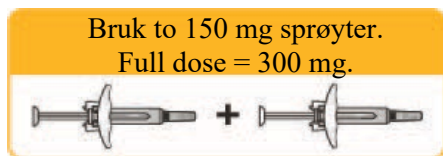
Dato og klokkeslett for når dosepakningen ble tatt ut av kjøleskapet skal noteres på esken.

- **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.

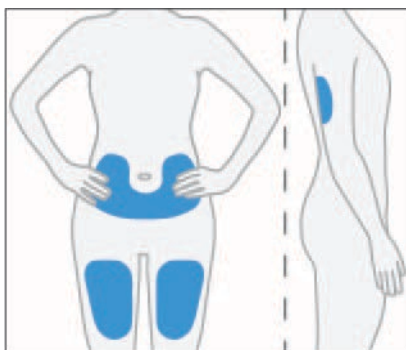
- **Sjekk begge** de ferdigfylte sprøytene. **Ikke** bruk dem dersom:
 - det er etter utløpsdatoen som står på etiketten på sprøyten (EXP).**eller**
 - de har vært oppbevart ved romtemperatur (høyst 25 °C) i mer enn 24 timer.
 - væskens farge og klarhet ikke er i overensstemmelse med det som er beskrevet ovenfor, eller 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.



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.

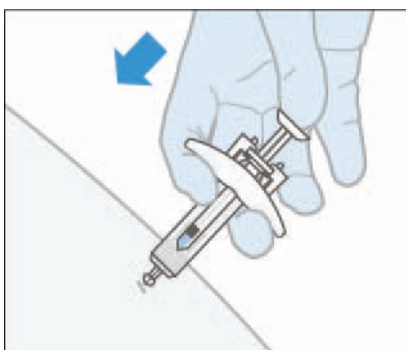


- **Ikke** injiser i et sted på kroppen der huden på noen måte er irritert, rød, har blåmerker, er infisert eller har arr.

6. Gi den første injeksjonen.

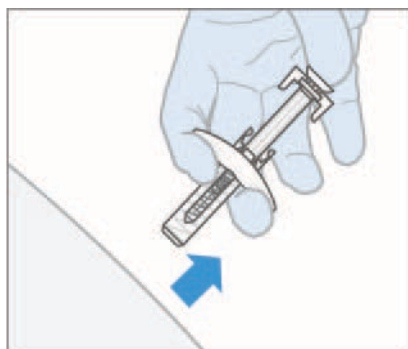
- Velg et injeksjonssted og tørk av huden med en alkoholserviett.
- La injeksjonsstedet tørke av seg selv før injeksjonen settes.
- **Ikke** rør eller blås på dette stedet igjen før injeksjonen settes.
- Ta av kanylebeskyttelsen.
- Klem huden forsiktig rundt det rengjorte injeksjonsstedet med tommel 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

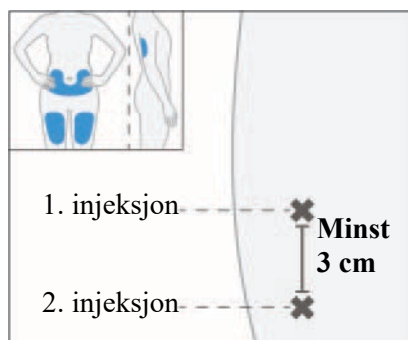
du slippe stemplet MENS du trekker kanylen rett ut. Når du slipper stemplet, dekkes den synlige kanylen av kanyleskjoldet.



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.