

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tysabri 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg natalizumab.

Når koncentratet er fortyndet (se pkt. 6.6), indeholder infusionsvæsken cirka 2,6 mg natalizumab pr. ml.

Natalizumab er et rekombinant humaniseret anti- α 4-integrin-antistof, produceret i en murin cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium og 3 mg polysorbat 80 (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Farveløs, klar til let opaliserende opløsning med en pH-værdi på 5,8–6,4 og en osmolalitet på 268 – 308 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tysabri er indiceret som monoterapi til sygdomsmodificerende behandling hos voksne med meget aktiv relapsing-remitterende multipel sklerose (RRMS) hos følgende patientgrupper:

- Patienter med højaktiv sygdom trods et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst en sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying therapy*, DMT) (se pkt. 4.4 og 5.1 for undtagelser og oplysninger om udvaskningsperioder).
Eller
- Patienter med hurtigt udviklende svær RRMS, defineret som 2 eller flere invaliderende angreb på ét år og med 1 eller flere gadolinium-forstærkede læsioner set ved MR-scanning af hjernen eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrden sammenlignet med en tidligere nylig MR-scanning.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og kontinuerligt overvåges af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af neurologiske tilstande på hospitaler med let adgang til MR-scanning.

Patienter behandlet med dette lægemiddel skal have udleveret patientinformationskortet, og skal informeres om risici ved behandling med lægemidlet (se også indlægssedlen). Efter 2 års behandling skal patienterne igen informeres om risiciene, især den forøgede risiko for at udvikle progressiv

multifokal leukoencefalopati (PML), og patienterne og deres omsorgspersoner skal informeres om tidlige tegn og symptomer på PML.

Ressourcer til håndtering af overfølsomhedsreaktioner og adgang til MR skal være tilgængelige.

Nogle patienter kan have været eksponeret for immunsupprimerende lægemidler (f.eks. mitoxantron, cyclophosphamid, azathioprin). Disse lægemidler kan potentielt forårsage langvarig immun-suppression, selv efter at behandlingen er afbrudt. Lægen skal derfor sikre sig, at sådanne patienter ikke er immunkompromitterede, inden behandling påbegyndes (se pkt. 4.4).

Dosering

Tysabri 300 mg indgives som intravenøs infusion én gang hver 4. uge.

Fortsat behandling bør overvejes nøje hos patienter, som ikke udviser tegn på terapeutisk gavn efter 6 måneders behandling.

Data vedrørende sikkerheden og effekten efter 2 års behandling med natalizumab er genereret fra kontrollerede, dobbeltblindede studier. Efter 2 år bør fortsat behandling kun ske efter en revurdering af mulige fordele og risici. Patienterne bør igen informeres om risikofaktorerne for PML som behandlingsvarighed, brug af immunsupprimerende lægemidler inden behandlingen med lægemidlet samt tilstedeværelse af anti-John Cunningham-virus-antistof (JCV) (se pkt. 4.4).

Readministration

Effekten af readministration er ikke blevet klarlagt (for sikkerhed se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Dette lægemiddel anbefales ikke til brug hos patienter over 65 år på grund af mangel på data i denne alderspopulation.

Nyre- og leverinsufficiens

Der er ikke gennemført studier til undersøgelse af virkningerne ved nyre- eller leverinsufficiens.

Eliminationsmekanismen og resultater fra populations-farmakokinetiske undersøgelser tyder på, at dosisjustering ikke vil være nødvendig hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens.

Pædiatrisk population

Lægemidlets sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

Administration

Dette lægemiddel er til intravenøs anvendelse.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration (se pkt. 6.6).

Efter fortynding (se pkt. 6.6) skal infusionen indgives over cirka 1 time, og patienterne skal observeres under infusionen og i 1 time efter infusionen for tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner.

Efter de første 12 intravenøse Tysabri-doser, skal patienterne fortsat observeres under infusionen. Hvis patienterne ikke har haft infusionsreaktioner, kan observationstiden efter dosis reduceres eller fjernes efter klinisk vurdering.

Patienter, der genoptager natalizumab-behandling efter en behandlingspause på ≥ 6 måneder, skal observeres under infusionen og i 1 time efter afslutningen af infusionen for tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner ved de første 12 intravenøse infusioner efter genoptaget behandling.

Tysabri 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning må ikke indgives som en bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Patienter med øget risiko for opportunistiske infektioner, herunder immunkompromitterede patienter (inklusive patienter, der aktuelt får immunsuppressiv behandling, eller patienter, som er immunkompromitterede pga. tidligere behandling (se pkt. 4.4 og 4.8)).

Kombination med anden sygdomsmodificerende behandling (DMT).

Kendt aktiv malignitet. Dette gælder dog ikke patienter med kutant basalcelle-karcinom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Brugen af dette lægemiddel er blevet associeret med en øget risiko for PML, en opportunistisk infektion forårsaget af JC-virus, som kan være letal eller resultere i svære funktionstab. På grund af den øgede risiko for at udvikle PML bør fordele og risici ved behandling genovervejes for den enkelte patient ved drøftelse mellem speciallægen og patienten. Patienterne skal overvåges med regelmæssige mellemrum under hele behandlingen og skal sammen med deres omsorgspersoner informeres om tidlige tegn og symptomer på PML. JC-virus forårsager også JCV-granularcelle-neuronopati (GCN), som er blevet indberettet hos patienter behandlet med dette lægemiddel. Symptomerne på JCV GCN ligner symptomerne på PML (f.eks. cerebellart syndrom).

Følgende risikofaktorer associeres med en øget risiko for PML:

- Tilstedeværelse af anti-JCV-antistof.
- Behandlingens varighed, især hvis behandlingen varer mere end 2 år. Efter 2 år skal alle patienter geninformeres om risikoen for PML ved behandling med lægemidlet.
- Brugen af immunsupprimerende lægemidler inden behandling med lægemidlet.

Patienter, som er anti-JCV-antistof-positive, har en øget risiko for at udvikle PML sammenlignet med patienter, som er anti-JCV-antistof-negative. Patienter, som har alle tre risikofaktorer for PML (dvs. er anti-JCV-antistof-positive **og** har fået mere end 2 års behandling med dette lægemiddel **og** tidligere har fået immunsuppressiv behandling) har en betydeligt højere risiko for at udvikle PML.

Hos anti-JCV-antistof-positive, natalizumab-behandlede patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med immunsupprimerende lægemidler, er niveauet af anti-JCV-antistof-respons (indeks) korreleret til risikoen for udvikling af PML.

Hos anti-JCV-antistof-positive patienter tyder det på, at dosering af Tysabri med forlænget interval (gennemsnitligt doseringsinterval på cirka 6 uger) er forbundet med en lavere PML-risiko sammenlignet med godkendt dosering. Hvis der anvendes forlænget doseringsinterval, skal der udvises forsigtighed, idet virkningen ved dosering med forlænget interval ikke er klarlagt, og det associerede benefit/risk-forhold er ukendt på nuværende tidspunkt (se pkt. 5.1, *Intravenøs administration hver 6. uge*). For yderligere oplysninger henvises der til Information til lægen og retningslinjer for behandling.

Hos patienter, som regnes for at have en høj risiko, bør denne behandling kun fortsættes, hvis fordelene ved behandling overstiger risiciene. For vurdering af PML-risikoen i de forskellige patientundergrupper henvises til Information til lægen og retningslinjer for behandling.

Anti-JCV-antistof-analyser

Anti-JCV-antistof-analyser giver information, der kan understøtte risikostratifikation ved behandling med dette lægemiddel. Testning for serum-anti-JCV-antistof anbefales før initiering af behandling eller hos patienter, der får lægemidlet og har ukendt antistof-status. Anti-JCV-antistof-negative patienter kan stadig være i risiko for PML af grunde såsom en ny JCV-infektion, svingende antistofstatus eller et falsk negativt testresultat. Det anbefales at teste anti-JCV-antistof-negative patienter hver 6. måned. Det anbefales at teste patienter med lavt indeks, som ikke tidligere er blevet behandlet med immunsupprimerende lægemidler, hver 6. måned, når de når tidspunktet for 2 års behandling.

Anti-JCV-antistoftesten (ELISA) bør ikke benyttes til at diagnosticere PML. Anvendelsen af plasmaferese/plasmaudskiftning (PLEX) eller intravenøs immunglobulin (IVIg) kan påvirke en korrekt fortolkning af serum-anti-JCV-antistoftestning. Patienter bør ikke testes for anti-JCV-antistoffer inden for 2 uger efter PLEX på grund af fjernelse af antistoffer fra serum eller inden for 6 måneder efter IVIg (dvs. 6 måneder svarende til 5 halveringstider for immunglobuliner).

For yderligere information om anti-JCV-antistof-analyser henvises der til Information til lægen og retningslinjer for behandling.

MR-screening for PML

Inden behandling med dette lægemiddel påbegyndes, skal en nylig gennemført (sædvanligvis inden for 3 måneder) MR-scanning være tilgængelig som reference, og MR-scanningen skal gentages mindst en gang om året. Hyppigere MR-scanninger (f.eks. hver 3. til 6. måned) vha. en forkortet protokol skal overvejes til patienter med høj risiko for PML. Dette inkluderer:

- Patienter, som har alle tre risikofaktorer for PML (dvs. er anti-JCV-antistof-positive **og** har fået mere end 2 års behandling med dette lægemiddel **og** tidligere har fået immunsuppressiv behandling),
- Patienter med et højt anti-JCV-antistof-indeks, som er blevet behandlet i mere end 2 år med dette lægemiddel, og som ikke tidligere er blevet behandlet med immunsupprimerende lægemidler.

eller

Aktuel viden tyder på, at risikoen for PML er lav ved en indekssværdi, der er lig med eller under 0,9, og stiger betydeligt ved værdier over 1,5 hos patienter, som har været i behandling med dette lægemiddel i mere end 2 år (se Information til lægen og retningslinjer for behandling for yderligere information).

PML bør betragtes som en differentialdiagnose hos enhver MS-patient i behandling med Tysabri, som har neurologiske symptomer og/eller nye læsioner set på MR-scanninger. Der er indberettet tilfælde med asymptomatisk PML baseret på MR-scanninger og positiv JCV DNA i cerebrospinalvæske.

Læger henvises til Information til lægen og retningslinjer for behandling for yderligere information om håndtering af risikoen for PML hos natalizumab-behandlede patienter.

Hvis der er mistanke om PML eller JCV GCN, skal yderligere administration suspenderes, indtil PML er blevet udelukket.

Speciallægen bør evaluere patienten for at fastslå, om symptomerne er tegn på neurologisk dysfunktion, og i så fald, hvorvidt disse symptomer er typiske for MS, eller om de kan være tegn på PML eller JCV GCN. Hvis der er tvivl, bør yderligere evaluering overvejes, herunder MR-scanning helst med kontrast (sammenlignes med *baseline* MR inden behandlingen), analyse af cerebrospinalvæsken for JC viral DNA samt gentagen neurologisk vurdering, som beskrevet i Information til lægen og i retningslinjer for behandling (se afsnittet Rådgivende vejledning). Så snart lægen har udelukket PML og/eller JCV GCN (om nødvendigt ved gentagelse af kliniske undersøgelser, scanning og/eller laboratorieundersøgelser, hvis der stadig er klinisk mistanke om PML), kan behandling genoptages.

Lægen bør være særlig på vagt over for symptomer, der kunne tyde på PML eller JCV GCN, og som patienten muligvis ikke lægger mærke til (f.eks. kognitive, psykiatriske symptomer eller cerebellært syndrom). Patienterne bør ligeledes rådes til at informere deres partner eller omsorgspersoner om deres behandling, da disse kan opdage symptomer, som patienten ikke selv er opmærksom på.

PML er blevet indberettet efter seponering af dette lægemiddel hos patienter, hvor fundene ikke tydede på PML på seponeringstidspunktet. Patienter og læger skal fortsætte med at følge den samme monitoreringsprotokol og være opmærksomme på eventuelle nye tegn eller symptomer, der kan tyde på PML, i cirka 6 måneder efter seponering af Tysabri.

Hvis en patient udvikler PML, skal behandlingen med natalizumab afbrydes permanent.

Efter genetablering af immunsystemet hos immunkompromitterede patienter med PML har man observeret bedring hos patienterne.

Baseret på en retrospektiv analyse af patienter behandlet med natalizumab siden dets godkendelse er der ikke observeret nogen forskel i overlevelse 2 år efter PML-diagnose mellem patienter, der modtog PLEX, og patienter, der ikke gjorde. Se Information til lægen og retningslinjer for behandling vedrørende andre overvejelser omkring håndtering af PML.

PML og immunrekonstitutionssyndrom (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS*)

IRIS optræder hos næsten alle patienter med PML behandlet med dette lægemiddel efter seponering eller fjernelse af lægemidlet. IRIS menes at være forårsaget af genetablering af immunfunktionen hos patienter med PML, hvilket kan medføre alvorlige neurologiske komplikationer med risiko for letal udgang. Der bør monitoreres for udvikling af IRIS, og der skal iværksættes passende behandling af den associerede inflammation under patientens bedring fra PML (se Information til lægen og retningslinjer for behandling for yderligere oplysninger).

Infektioner, herunder andre opportunistiske infektioner

Der er indberettet andre opportunistiske infektioner i forbindelse med brugen af dette lægemiddel, primært hos patienter med Crohns sygdom hvor patienterne var immunkompromitterede, eller hvor der forelå signifikant co-morbiditet. Hos patienter uden disse co-morbiditeter kan en øget risiko for andre opportunistiske infektioner i forbindelse med brug af lægemidlet dog ikke udelukkes på nuværende tidspunkt. Opportunistiske infektioner blev også påvist hos MS-patienter behandlet med dette lægemiddel som monoterapi (se pkt. 4.8).

Denne behandling øger risikoen for at udvikle encephalitis og meningitis forårsaget af herpes simplex- og varicella-zoster-virus. Alvorlige, livstruende og til tider dødelige tilfælde er efter markedsføring blevet rapporteret hos patienter med multipel sklerose, der får behandling (se pkt. 4.8). Hvis herpes encephalitis eller meningitis opstår, skal lægemidlet seponeres og passende behandling for herpes encephalitis eller meningitis administreres.

Akut retinal nekrose (ARN) er en sjælden fulminant viral infektion af retina forårsaget af herpes-virus (f.eks. varicella zoster). ARN er blevet observeret hos patienter, der har fået administreret dette lægemiddel, og kan evt. føre til blindhed. Patienter med øjenssymptomer, såsom nedsat synsskarphed, røde eller smertende øjne, bør henvises til retinal screening for ARN. Efter en klinisk diagnose af ARN bør det overvejes at seponere dette lægemiddel hos disse patienter.

Ordinerende læger bør være opmærksomme på muligheden for, at der kan optræde andre opportunistiske infektioner under behandlingen og bør inkludere disse i differential-diagnosticeringen af infektioner, der optræder hos natalizumab-behandlede patienter. Hvis der er mistanke om opportunistisk infektion, skal behandlingen seponeres, indtil mistanken er afkræftet ved yderligere evalueringer.

Hvis en patient, der behandles med dette lægemiddel, udvikler en opportunistisk infektion, skal behandlingen med lægemidlet afbrydes permanent.

Rådgivende vejledning

Enhver læge, der påtænker at ordinere dette lægemiddel, skal sikre sig kendskab til indholdet i Information til lægen og retningslinjer for behandling.

Læger skal diskutere fordele og risici ved natalizumab-behandlingen med patienten og de skal give patienten et patientinformationskort. Patienterne skal instrueres i at informere deres læge om, at de bliver behandlet med dette lægemiddel, hvis de udvikler infektioner af nogen art.

Lægerne bør informere patienterne om vigtigheden af, at behandlingen ikke afbrydes, især i de første måneder af behandlingen (se Overfølsomhed).

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner er blevet associeret med dette lægemiddel, herunder alvorlige systemiske reaktioner (se pkt. 4.8). Disse reaktioner optrådte sædvanligvis under infusionen eller op til 1 time efter, at infusionen var tilendebragt. Risikoen for overfølsomhed var størst i forbindelse med de første infusioner og hos patienter re-eksponeret for behandling efter en indledende kortvarig eksponering (en eller to infusioner) og en længerevarende periode (tre måneder eller mere) uden behandling. Risikoen for overfølsomhedsreaktioner bør imidlertid tages i betragtning, hver gang der gives infusion.

Patienterne skal observeres under infusionen og i 1 time efter at infusionen er tilendebragt (se pkt. 4.8). Ressourcer til håndtering af overfølsomhedsreaktioner skal være tilgængelige.

Ved symptomer eller tegn på overfølsomhed skal indgivelsen af dette lægemiddel afbrydes, og passende behandling påbegyndes.

Behandlingen med natalizumab skal afbrydes permanent for patienter, som har oplevet en overfølsomhedsreaktion.

Der foreligger begrænsede data om subkutan formulering hos den Tysabri-naive patientpopulation (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med immunsuppressiva

Sikkerheden og effekten af dette lægemiddel i kombination med andre immunsuppressive og antineoplastiske behandlinger er ikke blevet fuldstændigt klarlagt. Brug af disse midler samtidig med anvendelse af dette lægemiddel kan øge risikoen for infektioner, inklusive opportunistiske infektioner. Brug sammen med andre immunsupprimerende og antineoplastiske behandlinger er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

I kliniske fase III-studier med intravenøs infusion af natalizumab hos MS-patienter var samtidig behandling af attacker med kortvarig kortikosteroid ikke associeret med øget hyppighed af infektioner. Kortvarig kortikosteroid-behandling kan anvendes i kombination med dette lægemiddel.

Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende terapi

Patienter med tidligere behandling med immunsupprimerende lægemidler har en øget risiko for PML.

Data fra et observationsstudie har vist, at der ikke er en øget risiko for PML for gruppen af patienter, der skifter over til natalizumab fra fingolimod, dimethylfumarat eller teriflunomid, sammenlignet med gruppen af patienter, der skifter fra enten beta-interferon eller glatirameracetat.

Der er ikke udført studier for at evaluere natalizumabs sikkerhed i forbindelse med skift fra andre sygdomsmodificerende behandlinger (DMT'er) end beta-interferon, glatirameracetat, fingolimod, dimethylfumarat og teriflunomid. Det er ukendt, om patienter, der skifter fra andre behandlinger til natalizumab, har en øget risiko for PML sammenlignet med patienter, der skifter fra ovennævnte DMT'er. Disse patienter bør derfor overvåges hyppigere (dvs. som patienter, der skifter fra immunsupprimerende lægemidler til natalizumab).

Der bør udvises forsigtighed hos patienter, som tidligere har modtaget immunsupprimerende midler, så der gives tilstrækkelig tid til, at immunsystemets funktion genetableres. Læger skal evaluere hvert enkelt tilfælde for at fastslå, hvorvidt der er tegn på en immunkompromitteret tilstand, inden behandling påbegyndes (se pkt. 4.3).

Når patienter skifter fra en anden sygdomsmodificerende behandling (DMT) til dette lægemiddel, skal halveringstiden og virkningsmekanismen af den anden behandling tages i betragtning for at undgå en additiv virkning på immunsystemet, mens risikoen for sygdomsreakivering samtidig skal minimeres. Komplet blodtælling (CBC inklusive lymfocytter) anbefales, før behandling initieres, for at sikre, at virkningen af den tidligere behandling på immunsystemet (dvs. cytopeni) er ophørt.

Patienter kan skifte direkte fra beta interferon eller glatirameracetat til natalizumab, forudsat at der ikke er relevante behandlingsrelaterede abnorme fund f.eks. neutropeni eller lymfopeni.

Når der skiftes fra dimethylfumarat, skal udvaskningsperioden være tilstrækkelig lang til, at lymfocytallet er normaliseret, før behandlingen startes.

Efter seponering af fingolimod vender lymfocytallet gradvist tilbage til normalområdet i løbet af 1 til 2 måneder. Udvasningsperioden skal være tilstrækkelig lang til, at lymfocytallet er normaliseret, før behandlingen startes.

Teriflunomid elimineres langsomt fra plasma. Uden en accelereret eliminationsprocedure kan clearance af teriflunomid fra plasma tage fra flere måneder til op til 2 år. En accelereret eliminationsprocedure anbefales som defineret i produktresuméet for teriflunomid, eller alternativt skal udvaskningsperioden være minimum 3,5 måneder. Der skal udvises forsigtighed med hensyn til mulige samtidige virkninger på immunsystemet, når patienterne skifter fra teriflunomid til dette lægemiddel.

Alemtuzumab har en markant langvarig immunsuppressiv virkning. Da den reelle virkningsvarighed er ukendt, anbefales det ikke at påbegynde behandling med dette lægemiddel efter alemtuzumab, medmindre fordelene for den enkelte patient klart opvejer risiciene.

Immunogenicitet

Sygdomsforværring eller infusionsrelaterede hændelser kan indikere udvikling af antistoffer mod natalizumab. I disse tilfælde bør det evalueres, om der er antistoffer til stede, og hvis disse forbliver positive ved en bekræftende test efter mindst seks uger, bør behandlingen afbrydes, da persisterende antistoffer associeres med en væsentlig nedsættelse af dette lægemiddels effekt og en øget forekomst af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8).

Da patienter, der kortvarigt er blevet eksponeret for dette lægemiddel og derefter har haft en længerevarende periode uden behandling, har en højere risiko for at udvikle antistoffer mod natalizumab og/eller overfølsomhed ved readministration, bør tilstedeværelse af antistoffer evalueres, og hvis disse forbliver positive ved en bekræftende test efter mindst 6 uger, bør patienten ikke modtage yderligere behandling med natalizumab (se pkt. 5.1).

Hepatiske bivirkninger

Spontane, alvorlige bivirkninger med leverskade er blevet rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8). Disse leverskader kan forekomme når som helst under behandlingen selv efter den første dosis. I nogle tilfælde forekom reaktionen igen, når behandling blev re-introduceret. Nogle patienter, som tidligere har haft en abnorm leverfunktionstest, har oplevet en forværring af de abnorme leverværdier, mens de fik behandling. Patienterne bør overvåges for nedsat leverfunktion og instrueres om at kontakte deres læge i tilfælde af tegn og symptomer, der tyder på leverskade, såsom gulsot og opkastning. I tilfælde af signifikant leverskade bør dette lægemiddel afbrydes.

Trombocytopeni

Trombocytopeni, herunder immun trombocytopeni (ITP), er blevet rapporteret ved brug af natalizumab. Forsinkelse i diagnostisering og behandling af trombocytopeni kan føre til alvorlige og livstruende sequelae. Patienterne skal informeres om straks at underrette deres læge, hvis de oplever nogen tegn på usædvanlig eller vedvarende blødning, petekkier eller spontan sugillation. Hvis der konstateres trombocytopeni, skal seponering af natalizumab overvejes.

Afbrydelse af behandling

Hvis det besluttes at standse behandlingen med natalizumab, bør lægen være opmærksom på, at natalizumab forbliver i blodet og har farmakodynamiske virkninger (f.eks. forhøjet lymfocytal) i cirka 12 uger efter den sidste dosisindgift. Påbegyndelse af andre behandlinger i dette tidsinterval vil resultere i en samtidig eksponering for natalizumab. For lægemidler som interferon og glatirameracetat blev samtidig eksponering af denne varighed i kliniske studier ikke associeret med sikkerhedsrisici. Der er ingen tilgængelige data fra MS-patienter vedrørende samtidig eksponering med immunsupprimerende lægemidler. Brugen af sådanne lægemidler kort tid efter afbrydelse af behandling med natalizumab kan føre til additive immunsupprimerende virkninger. Dette bør overvejes nøje på individuel basis, sammen med hensigtsmæssigheden af en udvaskningsperiode af natalizumab. Kortvarig steroidbehandling af attacker blev i kliniske studier ikke associeret med en øget forekomst af infektioner.

Indhold af polysorbat 80 (E 433)

Dette lægemiddel indeholder 3 mg polysorbat 80 pr. hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Natriumindhold

Før fortynding indeholder dette lægemiddel 52 mg natrium pr. hætteglas med lægemiddel, svarende til 2,6 % af det af WHO anbefalede maksimale indtag på 2 g natrium for en voksen.

Efter fortynding med 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) indeholder dette lægemiddel 406 mg natrium pr. dosis. Dette skal tages i betragtning i tilfælde, hvor patienter er på en diæt med lavt natriumindhold.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Natalizumab er kontraindiceret i kombination med andre DMT'er (se pkt. 4.3).

Immunisering

I et randomiseret, åbent studie med 60 patienter med relapsing MS blev der ikke observeret nogen signifikant forskel i humoral immunrespons på et recall-antigen (tetanustoksoid) og kun en lidt langsommere og reduceret humoral immunrespons på et neoantigen (keyhole limpet hæmocytein) hos patienter, der blev behandlet med dette lægemiddel i seks måneder sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppe. Levende vacciner er ikke blevet undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun får dette lægemiddel, bør det overvejes at seponere behandlingen. Fordele og ulemper ved behandling med dette lægemiddel under graviditet skal afvejes i forhold til patientens kliniske tilstand og risikoen for fornyet sygdomsaktivitet ved behandlingsstop med lægemidlet.

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Data fra kliniske studier, fra et prospektivt graviditetsregister, fra tilfælde efter markedsføring og fra litteraturen tyder ikke på, at natalizumab påvirker fostret.

Det komplette prospektive Tysabri-graviditetsregister indeholdt 355 graviditeter med data for udfald. Der var 316 levendefødte, hvoraf 29 havde medfødte misdannelser. Af disse 29 blev de 16 klassificeret som alvorlige. Dette antal svarer til, hvad der er rapporteret i andre graviditetsregistre for MS-patienter. Der er ikke påvist et specifikt mønster for misdannelser relateret til dette lægemiddel.

Der findes ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af behandling af gravide kvinder med natalizumab.

Efter markedsføring blev der rapporteret om trombocytopeni og anæmi hos spædbørn født af kvinder eksponeret for natalizumab under graviditeten. Overvågning af blodpladetal, hæmoglobin og hæmatokrit anbefales hos nyfødte født af kvinder eksponeret for natalizumab under graviditeten.

Dette lægemiddel må kun bruges under graviditeten, hvis det er absolut nødvendigt. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun tager natalizumab, skal seponering af natalizumab overvejes.

Amning

Natalizumab udskilles i human mælk. Virkningen af natalizumab på nyfødte/spædbørn er ukendt. Amning skal ophøre under behandling med natalizumab.

Fertilitet

Nedsat fertilitet blev observeret i ét studie med marsvinehunner ved doser, der overskred dosis hos mennesker; natalizumab påvirkede ikke fertiliteten hos hanner. Det anses for usandsynligt, at natalizumab vil påvirke fertiliteten hos mennesker ved den anbefalede maksimumdosis.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tysabri påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed efter administration af dette lægemiddel (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I placebo-kontrollerede studier med 1.617 MS-patienter, der blev behandlet med natalizumab i op til 2 år (placebo: 1.135), forekom der hos 5,8 % af de natalizumab-behandlede patienter (placebo: 4,8 %) bivirkninger, der førte til afbrydelse af behandlingen. I løbet af studierne 2 års varighed rapporterede 43,5 % af de patienter, der blev behandlet med natalizumab, bivirkninger (placebo: 39,6 %).

I kliniske studier med 6.786 patienter, der blev behandlet med natalizumab (intravenøs infusion og subkutan injektion), var de hyppigst forekommende bivirkninger hovedpine (32 %), nasofaryngitis (27 %), træthed (23 %), urinvejsinfektion (16 %), kvalme (15 %), artralgi (14 %) og svimmelhed (11 %) associeret med administration af natalizumab.

Liste over bivirkninger

Bivirkninger, som opstod fra kliniske studier, sikkerhedsstudier efter udstedelse af markedsføringstilladelsen og spontane indberetninger, er vist i tabel 1 nedenfor. De er listet under følgende overskrifter inden for systemorganklasserne: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt gruppe med samme hyppighed er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1. Bivirkninger

MedDRA System-organklasse	Bivirkningernes hyppighed				
	<i>Meget almindelig</i>	<i>Almindelig</i>	<i>Ikke almindelig</i>	<i>Sjælden</i>	<i>Ikke kendt</i>
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Nasofaryngitis Urinvejsinfektion	Herpesinfektion	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Herpes ophthalmicus	Herpes meningoencephalitis JC-virus granulær celle-neuropati Nekrotiserende retinopati forårsaget af herpes virus
<i>Blod og lymfesystemet</i>		Anæmi	Trombocytopeni Immun trombocytopeni (ITP) Eosinofili	Hæmolytisk anæmi Kerneholdige røde blodlegemer	
<i>Immunsystemet</i>		Overfølsomhed	Anafylaktisk reaktion Immunrekonstitutionssyndrom		
<i>Nervesystemet</i>	Svimmelhed				

MedDRA System- organklasse	Bivirkningernes hyppighed				
	<i>Meget almindelig</i>	<i>Almindelig</i>	<i>Ikke almindelig</i>	<i>Sjælden</i>	<i>Ikke kendt</i>
	Hovedpine				
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Rødmen			
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		Dyspnø			
<i>Mave-tarm- kanalen</i>	Kvalme	Opkastning			
<i>Lever og galdeveje</i>				Hyperbilirubin æmi	Lever-skade
<i>Hud og subkutane væv</i>		Pruritus Udslæt Urticaria		Angioødem	
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Artralgi				
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationss- stedet</i>	Træthed	Pyreksi Kulderystelser Reaktion på infusionsstedet Reaktion på injektionsstede t	Ansigtsoedem		
<i>Undersøgelser</i>		Øgede leverenzym- er Tilstedeværel- se af lægemiddelspe- cifikt antistof			
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskom- plikationer</i>	Infusionsrelate- t reaktion				

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR)

I 2-års kontrollerede kliniske studier med MS-patienter var en infusionsrelateret reaktion defineret som en uønsket hændelse, der opstod under infusionen eller inden for én time efter, at infusionen var tilendebragt. Sådanne reaktioner optrådte hos 23,1 % af de MS-patienter, der blev behandlet med natalizumab (placebo: 18,7 %). Hændelser, der blev indberettet hyppigere i forbindelse med natalizumab end med placebo, omfattede svimmelhed, kvalme, urticaria og rigor.

Overfølsomhedsreaktioner

I 2-års kontrollerede kliniske studier med MS-patienter forekom der overfølsomhedsreaktioner hos op til 4 % af patienterne. Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner forekom hos mindre end 1 % af de patienter, der fik dette lægemiddel. Overfølsomhedsreaktioner optrådte sædvanligvis under infusionen eller inden for én time efter at infusionen var gennemført (se pkt. 4.4). Efter markedsføringen har der været indberetninger om overfølsomhedsreaktioner, hvor der optrådte et eller flere af følgende associerede symptomer: hypotension, hypertension, smerte i brystet, ubehag i brystet, dyspnø og angioødem ud over de mere sædvanlige symptomer som udslæt og urticaria.

Immunogenicitet

Hos 10 % af patienterne blev der påvist antistoffer mod natalizumab i 2-års kontrollerede kliniske studier med MS-patienter. Cirka 6 % af patienterne udviklede persisterende anti-natalizumab

antistoffer (én positiv test bekræftet ved gentagelse af testen mindst 6 uger senere). Enkeltstående tilfælde af antistofpåvirkning sås hos yderligere 4 % af patienterne. Persisterende antistoffer var associeret med en væsentlig nedsættelse af effekten af natalizumab og en øget forekomst af overfølsomhedsreaktioner. Yderligere infusionsrelaterede reaktioner der var associeret med persisterende antistoffer, omfattede rigor, kvalme, opkastning og rødmen (se pkt. 4.4).

Hvis der, efter cirka 6 måneders behandling, er mistanke om persisterende antistoffer, enten på grund af nedsat effekt eller på grund af forekomsten af infusionsrelaterede bivirkninger, kan de påvises og bekræftes ved en efterfølgende test 6 uger efter den første positive test. Da effekten kan være reduceret, eller hyppigheden af overfølsomhed eller infusionsrelaterede reaktioner kan være forøget hos en patient med persisterende antistoffer, bør behandlingen afbrydes hos patienter, der udvikler persisterende antistoffer.

Infektioner, inklusive PML og opportunistiske infektioner

I 2-års kontrollerede kliniske studier med MS-patienter var infektionshyppigheden cirka 1,5 pr. patient-år hos både natalizumab- og placebo-behandlede patienter. Typen af infektioner hos natalizumab-behandlede patienter lignede generelt typen af infektioner hos placebo-behandlede patienter. Et tilfælde af *cryptosporidium*-diarré blev indberettet i kliniske studier med MS-patienter. I andre kliniske studier er der indberettet tilfælde af yderligere opportunistiske infektioner, hvoraf nogle var dødelige. Størstedelen af patienterne fortsatte natalizumab-behandlingen under en infektion og restituerede under passende behandling.

I kliniske studier forekom herpesinfektioner (varicella-zoster-virus, herpes simplex-virus) en anelse hyppigere hos patienter behandlet med natalizumab end hos placebo-behandlede patienter. Alvorlige, livstruende og til tider dødelige tilfælde af encephalitis og meningitis forårsaget af herpes-simplex- eller varicella-zoster virus er efter markedsføring blevet rapporteret hos patienter med multipel sklerose i behandling med natalizumab. Varigheden af behandlingen med natalizumab inden frembrud af infektion varierede fra nogle få måneder og op til flere år (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der blevet observeret sjældne tilfælde af ARN hos patienter, der har fået dette lægemiddel. Nogle tilfælde er opstået hos patienter med herpes-infektioner i centralnervesystemet (CNS) (f.eks. herpes meningitis og herpes encephalitis). Alvorlige tilfælde af ARN, der enten påvirkede det ene eller begge øjne, førte til blindhed hos nogle patienter. Behandlingen omfattede antiviral behandling og i nogle tilfælde kirurgi (se pkt. 4.4).

Tilfælde af PML er blevet rapporteret fra kliniske studier, fra observationsstudier efter markedsføringen og i forbindelse med passiv overvågning efter markedsføringen. PML fører sædvanligvis til alvorligt funktionstab eller død (se pkt. 4.4). Der er også indberettet tilfælde af JCV GCN efter markedsføring af Tysabri. Symptomerne på JCV GCN ligner symptomerne på PML.

Hepatiske bivirkninger

Spontane tilfælde af alvorlige leverskader, øgede leverenzzymer, hyperbilirubæmi er blevet rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Anæmi og hæmolytisk anæmi

Alvorlig anæmi og hæmolytisk anæmi er i sjældne tilfælde rapporteret fra observationsstudier efter markedsføring hos patienter behandlet med dette lægemiddel.

Virkninger på laboratorieprøver

Ved kontrollerede kliniske studier over 2 år blev behandling med natalizumab associeret med stigning i cirkulerende lymfocytter, monocytter, eosinofile granulocytter, basofile granulocytter og kerneholdige røde blodlegemer. Der blev ikke observeret stigning i neutrofile granulocytter. Stigning fra *baseline* i lymfocytter, monocytter, eosinofile granulocytter og basofile granulocytter varierede

inden for området fra 35 % til 140 % for individuelle celletyper, men gennemsnitligt celletal forblev dog inden for normalområdet ved intravenøs administration. Under behandling med lægemidlets intravenøse form blev der observeret mindre reduktioner i hæmoglobinniveauet (gennemsnitlig reduktion 0,6 g/dl), hæmatokrit (gennemsnitlig reduktion 2 %) og antallet af røde blodlegemer (gennemsnitlig reduktion $0,1 \times 10^6/l$). Alle ændringer i hæmatologiske parametre vendte sædvanligvis tilbage til niveauerne før behandlingen inden for 16 uger efter den sidste indgivelse af lægemidlet, og ændringerne var ikke associerede med kliniske symptomer. Efter markedsføring er der indberettet eosinofili (eosinofiltal $> 1.500 \text{ mm}^3$) uden kliniske symptomer. I de tilfælde, hvor behandling blev seponeret, faldt de forhøjede eosinofil-niveauer.

Trombocytopeni

Trombocytopeni og immun trombocytopeni (ITP) er blevet rapporteret med hyppigheden ”ikke almindelig” efter markedsføring.

Pædiatrisk population

Alvorlige bivirkninger blev evalueret hos 621 pædiatriske patienter med MS inkluderet i en meta-analyse (se også pkt. 5.1). Under hensyntagen til begrænsningerne i disse data blev der ikke identificeret nye sikkerhedssignaler hos denne patientpopulation. Et tilfælde af herpes meningitis blev rapporteret i meta-analysen. Ingen tilfælde af PML blev identificeret i meta-analysen, men PML er dog blevet rapporteret hos natalizumab-behandlede pædiatriske patienter efter markedsføring.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Sikkerheden ved doser højere end 300 mg er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Den største mængde natalizumab, der kan administreres sikkert, er ikke blevet fastlagt.

Der er ingen kendt antidot mod overdosering af natalizumab. Behandling består af seponering af lægemidlet og understøttede behandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG03.

Farmakodynamisk virkning

Natalizumab er en selektiv adhæsionsmolekyleinhibitor, der binder sig til $\alpha 4$ -subuniten på humane integriner. Disse er kraftigt udtrykt på overfladen af alle leukocyter med undtagelse af neutrofile granulocyter. Natalizumab binder sig specifikt til $\alpha 4\beta 1$ integrinet og blokerer derved interaktionen med dets kognate receptor, vaskulært celleadhæsionsmolekyle-1 (VCAM-1) og ligand osteopontin, og et variant domæne (alternatively spliced) af fibronectin, connecting segment-1 (CS-1). Natalizumab blokerer interaktionen af $\alpha 4\beta 7$ integrinet med det mukosale addressin celleadhæsionsmolekyle-1 (MadCAM-1). Blokering af disse molekulære interaktioner forhindrer transmigration af mononukleære leukocyter gennem endotelet ind i inflammatorisk parenkymalt væv. En yderligere virkningsmekanisme af natalizumab kan være at undertrykke igangværende inflammatoriske reaktioner i de syge væv ved at hæmme interaktionen af $\alpha 4$ -udtrykkende leukocyter med deres

respektive ligander i den ekstracellulære matrix og på parenkymceller. Derved kan natalizumab undertrykke inflammatorisk aktivitet på sygdomsstedet og hæmme yderligere rekruttering af immunceller ind i inflammatorisk væv.

I MS menes det, at læsioner opstår, når aktiverede T-lymfocytter krydser blodhjernebarrieren (blood-brain barrier - BBB). Leukocytmigration over BBB involverer interaktion mellem adhæsionsmolekyler på de inflammatoriske celler og adhæsionsmolekylerne på karvæggens endotelceller. Interaktionen mellem $\alpha 4\beta 1$ og dets bindingssteder (targets) er en vigtig komponent i den patologiske inflammation i hjernen, og blokering af disse interaktioner medfører reduceret inflammation. Under normale forhold udtrykkes VCAM-1 ikke i hjerneparenkymet. Til gengæld opreguleres VCAM-1 på endotelceller og muligvis på gliale celler tæt ved inflammationsstederne, når der er pro-inflammatoriske cytokiner tilstede. Når det drejer sig om inflammation i centralnervesystemet (CNS) ved MS, er det interaktionen mellem $\alpha 4\beta 1$ og VCAM-1, CS-1 og osteopontin, der medierer den faste adhæsion og transmigration af leukocytter ind i hjerneparenkymet og dermed foranlediger den uophørlige inflammatoriske kaskade i CNS-væv. Blokade af de molekylære interaktioner mellem $\alpha 4\beta 1$ og dets bindingssteder (targets) reducerer den inflammatoriske aktivitet, der er til stede i hjernen hos MS-patienter. Blokaden hæmmer yderligere rekruttering af immunceller til inflammatorisk væv og reducerer derved nydannelse eller forstørrelse af MS-læsioner.

Klinisk virkning

Klinisk studie AFFIRM

Effekten som monoterapi er blevet evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie over 2 år (AFFIRM studiet) med RRMS-patienter, der havde oplevet mindst ét klinisk attack i året forud for deres indtræden i studiet, og som havde en score på mellem 0 og 5 på Kurtzke-skalaen (Expanded Disability Status Scale - EDSS). Gennemsnitsalderen var 37 år med en gennemsnitlig sygdomsvarighed på 5 år. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få Tysabri 300 mg (n = 627) eller placebo (n = 315) hver 4. uge med op til 30 infusioner. Neurologisk evaluering blev udført hver 12. uge, samt når der var mistanke om et attack. MR-evalueringer for T1-vægtede gadolinium (Gd)-forstærkede læsioner og T2-hyperintense læsioner blev udført årligt.

Studiets detaljer og resultater er vist i tabel 2.

Tabel 2. AFFIRM studiet: Overordnede rammer og resultater		
Design	Monoterapi; randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret parallelgruppe studie over 120 uger	
Studiepersoner	RRMS (McDonald kriterier)	
Behandling	Placebo / natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge	
Endepunkt ved ét år	Attackhyppighed	
Endepunkt ved to år	Progression i EDSS	
Sekundære endepunkter	Aflødte variabler fra attackhyppighed / aflødte variabler fra MR	
Studiepersoner	Placebo	Natalizumab
Randomiseret	315	627
Fuldførte 1 år	296	609
Fuldførte 2 år	285	589
Alder, år median (område)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-anamnese, år, median (område)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tid siden diagnose, år median (område)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Attakker i forudgående 12 måneder, median (område)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-baseline, median (område)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)

Tabel 2. AFFIRM studiet: Overordnede rammer og resultater		
RESULTATER		
Årlig attackhyppighed		
Efter ét år (primært endepunkt)	0,805	0,261
Efter to år	0,733	0,235
Ét år	Hyppighedsforhold 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
To år	Hyppighedsforhold 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Attakfri		
Efter ét år	53 %	76 %
Efter to år	41 %	67 %
Handikapudvikling		
Andel med progression ¹ (12-ugers bekræftelse; primært resultat)	29 %	17 %
	Hazard ratio 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Andel med progression ¹ (24-ugers bekræftelse)	23 %	11 %
	Hazard ratio 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MR (0-2 år)		
Median % ændring i T2-hyperintense læsioners volumen	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Gennemsnitligt antal nye eller nyligt forstørrede T2-hyperintense læsioner	11,0	1,9 (p<0,001)
Gennemsnitligt antal T1-hypointense læsioner	4,6	1,1 (p<0,001)
Gennemsnitligt antal Gd-forstærkede læsioner	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progression af handikapudvikling var defineret som mindst 1,0 point stigning i EDSS fra en <i>baseline</i> EDSS $\geq$ 1,0 fortsat i 12 eller 24 uger eller mindst 1,5 point stigning i EDSS fra en <i>baseline</i> EDSS =0 fortsat i 12 eller 24 uger.		

I undergruppen af patienter, der var indiceret til behandling af hurtigt udviklende RRMS (patienter med 2 eller flere attackker eller 1 eller flere Gd+ læsioner), var den årlige attackhyppighed 0,282 i den natalizumab-behandlede gruppe (n = 148) og 1,455 i placebo-gruppen (n = 61) (p <0,001). Hazard ratio for progression af handikapudvikling var 0,36 (95 % CI: 0,17; 0,76) p = 0,008. Disse resultater blev indhentet fra en *post hoc* analyse og bør fortolkes med forsigtighed. Der er ingen information tilgængelig vedrørende sværhedsgraden af patienternes attackker inden deres inklusion i studiet.

Tysabri-observationsprogram (TOP, IMA-06-02)

Tysabri-observationsprogrammet (TOP, IMA-06-02) var et multicenterstudie med en enkelt arm, der startede i 2007, til vurdering af sikkerheds- og virkningsudfald i den virkelige verden hos MS-patienter behandlet med Tysabri, med patientopfølgingsdata i op til ca. 15 år. Studiet genererede data fra 6.319 patienter i 17 lande, herunder 1.145 patienter med op til 10 års eksponering og 102 patienter med op til 15 års eksponering.

Samlet set svarede sikkerhedsfundene i TOP-analyserne til den kendte sikkerhedsprofil for natalizumab. Patienterne viste reduktioner i annualiseret recidivrate (ARR) før behandling uanset antallet af tidligere recidiver, *baseline*-EDSS, tidligere anvendelse af immunsupprimerende lægemidler eller antallet af anvendte DMT'er før start på natalizumab. ARR i den samlede population var 0,17 (95 % CI: 0,17; 0,8) i løbet af opfølgningen på 15 år. Gennemsnitlige EDSS-scorer ved

baseline (3,5, SD = 1,61) svarede til scorerne ved år 15 (3,4, SD = 1,97) hos patienter behandlet med natalizumab.

I alt 5.635 patienter havde fået en anden DMT før start på natalizumab. Patienterne, der skiftede fra beta-interferon, glatirameracetat eller fingolimod, havde virkningsudfald, der svarede til den samlede natalizumab-behandlede population.

Pædiatrisk population

Efter markedsføring blev der udført en meta-analyse med data fra 621 pædiatriske patienter med MS, der blev behandlet med natalizumab (medianalder 17 år, interval 7 til 18 år, 91 % ≥ 14 år. I denne analyse viste en begrænset delgruppe af patienter med tilgængelige data før behandling (158 ud af de 621 patienter) en reduktion i ARR fra 1,466 (95 % CI 1,337; 1,604) før behandling til 0,110 (95 % CI 0,094; 0,128).

Dosering med forlænget interval

I en forudspecificeret, retrospektiv analyse af amerikanske anti-JCV-antistof-positive Tysabri-patienter (Tysabri administreret intravenøst) (TOUCH-ordinationsprogram) blev risikoen for PML sammenlignet mellem patienter, der fik behandling med det godkendte doseringsinterval, og patienter, der fik behandling med forlænget doseringsinterval som identificeret i de sidste 18 måneders eksponering (*extended interval dosing* (EID), gennemsnitlige doseringsintervaller på cirka 6 uger). Størstedelen (85 %) af de patienter, der fik behandling med EID, havde fået den godkendte dosering i ≥ 1 år, før de skiftede til EID. Analysen viste en lavere risiko for PML hos patienter, der fik behandling med EID (hazard ratio = 0,06; 95 % CI for hazard ratio = 0,01 til 0,22).

Virkingen hos patienter, der skifter til længere doseringsintervaller efter ≥ 1 års behandling med den godkendte dosering af dette lægemiddel via intravenøs administration, og som ikke oplever recidiv i året op til skiftet, er modelleret. Nuværende farmakokinetisk/farmakodynamisk statistisk modellering og simulering tyder på, at risikoen for MS-sygdomsaktivitet hos patienter, der skifter til længere doseringsintervaller, kan være højere hos patienter med doseringsintervaller ≥ 7 uger. Der er ikke gennemført prospektive kliniske studier til validering af disse fund.

Virkingen af natalizumab, når det administreres som EID, er ikke klarlagt, og derfor er benefit/risk-forholdet for EID ukendt (se "*Intravenøs administration hver 6. uge*").

Intravenøs administration hver 6. uge

Virkning og sikkerhed blev evalueret i et prospektivt, randomiseret, kontrolleret, åbent, observatørblindet, internationalt fase 3-interventionsstudie (NOVA, 101MS329), der inkluderede studiepersoner med relapsing-remitterende MS ifølge 2017 McDonald-kriterierne, som blev doseret intravenøst hver 6. uge med natalizumab. Studiet var designet til at estimere en virkningsforskel mellem doseringsregimer hver 6. uge og doseringsregimer hver 4. uge.

Studiet randomiserede 499 studiepersoner i alderen 18-60 år med en EDSS-score $\leq 5,5$ ved screening, som havde fået mindst 1 års i.v.-behandling med natalizumab hver 4. uge og var klinisk stabile (ingen angreb inden for de seneste 12 måneder, ingen gadolinium (Gd)-forstærkede T1-læsioner ved screening). I studiet blev studiepersoner, der skiftede til dosering hver 6. uge efter mindst ét års i.v.-behandling med natalizumab hver 4. uge, evalueret i forhold til studiepersoner, der fortsatte med i.v.-behandling hver 4. uge.

Demografiske undergrupper ved *baseline* opdelt efter alder, køn, varighed af natalizumab-eksponering, land, legemsvægt, anti-JCV-status og antal angreb i året forud for den første dosis, antal angreb under behandling med natalizumab, antal tidligere DMT'er og typen af tidligere DMT var sammenlignelige mellem behandlingsarmene med dosering hver 6. uge og dosering hver 4. uge.

Tabel 3. NOVA-studie: Hovedtræk og resultater		
Design	Monoterapi, fase 3b prospektivt, randomiseret, kontrolleret, åbent, observatørblindet, internationalt interventionsstudie	
Studiepersoner	RRMS (McDonald-kriterier)	
Behandling administration (del 1)	Natalizumab hver 4. uge 300 mg i.v.	Natalizumab hver 6. uge 300 mg i.v.
Randomiseret	248	251
RESULTATER		
mITT ^a -population for del 1 i uge 72	242	247
Nye/nyligt forstørrede (N/NE) T2-læsioner fra <i>baseline</i> til uge 72 Studiepersoner med antal læsioner =		
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	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Justeret gennemsnitlig N/NE-T2-hyperintense læsioner (primært endepunkt)* 95 % CI ^{b,c}	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Andel af studiepersoner, der udviklede N/NE-T2-læsioner	4,1 %	4,3 %
Andel af studiepersoner, der udviklede T1-hypointense læsioner	0,8 %	1,2 %
Andel af studiepersoner, der udviklede Gd-forstærkede læsioner	0,4 %	0,4 %
Justeret annualiseret attackrate	0,00010	0,00013
Andel af studiepersoner uden attacker**	97,6 %	96,9 %
Andel uden 24-ugers bekræftet EDSS-forværring	92 %	90 %

Tabel 3. NOVA-studie: Hovedtræk og resultater

^a mITT-population, som inkluderede alle randomiserede deltagere, der fik mindst 1 dosis studiebehandling (natalizumab SID eller natalizumab EID) og havde mindst 1 post- <i>baseline</i> -resultat fra følgende kliniske vurderinger af virkning: MR-scanningsvurderinger af virkning, attacker, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI-skala.
^b Estimeret ved anvendelse af negativ binomial regression med behandling som klassifikation og <i>baseline</i> -legemsvægt (≤ 80 vs. > 80 kg), varighed af natalizumab-eksponering ved <i>baseline</i> (≤ 3 vs. > 3 år) og region (Nordamerika, Storbritannien, Europa og Israel og Australien) som kovariater.
^c Observerede læsioner er inkluderet til analyse uanset interkurrente hændelser, og manglende værdier som følge af virkning eller sikkerhed (6 studiepersoner blev skiftet til dosering hver 4. uge og 1 studieperson med hhv. dosering hver 6. uge og dosering hver 4. uge seponerede behandlingen) er tilskrevet det værste tilfælde hos studiepersoner i behandling ved det samme besøg i den samme behandlingsgruppe eller ellers ved multipel imputering.
* Den numeriske forskel, der blev observeret i N/NE-læsionerne mellem de to behandlingsgrupper, blev drevet af et højt antal læsioner, der forekom hos to studiepersoner i armen med dosering hver 6. uge – én studieperson, der udviklede læsioner tre måneder efter behandlingsafbrydelse, og en anden studieperson, der blev diagnosticeret med asymptomatisk PML i uge 72.
** Attakker – kliniske attacker blev vurderet som defineret ved nye eller tilbagevendende neurologiske symptomer, der ikke var forbundet med feber eller infektion, der havde en varighed på mindst 24 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter gentagen intravenøs administration af en 300 mg dosis natalizumab til MS-patienter var den observerede middelværdi for den maksimale serumkoncentration 110 ± 52 µg/ml. Gennemsnitlig middelværdi for *steady state* minimumskoncentrationer af natalizumab over behandlingsperioden lå mellem 23 µg/ml og 29 µg/ml ved dosering hver 4. uge. Gennemsnitlige minimumskoncentrationer for regimet med dosering hver 6. uge var ca. 60 til 70 % lavere end for regimet med dosering hver 4. uge på alle tidspunkter. Den forventede tid til *steady state* var cirka 24 uger. Farmakokinetisk populationsanalyse inkluderer 12 studier og 1.781 studiepersoner, der fik doser fra 1 til 6 mg/kg og faste doser på 150/300 mg.

Fordeling

Median *steady state* distributionsvolumenet var 5,96 l (5,59-6,38 l, 95 % konfidensinterval).

Elimination

Populationens-medianestimatet for lineær clearance var 6,08 ml/t (5,75-6,33 ml/t, 95 % konfidensinterval) og den estimerede median for halveringstid var 28,2 dage. Det 95. percentil-interval for den terminale halveringstid er fra 11,6 til 46,2 dage.

Populationsanalysen af 1.781 patienter så på virkninger på farmakokinetikken af udvalgte kovariater inklusive legemsvægt, alder, køn, tilstedeværelse af anti-natalizumab antistoffer og formulering. Kun legemsvægt, tilstedeværelse af anti-natalizumab antistoffer og formuleringen, der blev anvendt i fase 2-studierne, viste sig at påvirke natalizumab-fordelingen. Clearance af natalizumab steg med legemsvægt på en mindre-end proportional måde, således at en +/-43 % ændring i legemsvægt kun resulterede i en -33 % til 30 % ændring i clearance. Tilstedeværelsen af persisterende anti-natalizumab-antistoffer forøgede clearance af natalizumab ca. 2,45 gange, svarende til de reducerede serum-natalizumab-koncentrationer, der blev observeret hos patienter, der var persisterende antistof-positive.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Natalizumabs farmakokinetik ikke klarlagt hos pædiatriske MS-patienter.

Nedsat nyrefunktion

Natalizumabs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens.

Nedsat leverfunktion

Natalizumabs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med leverinsufficiens.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

I overensstemmelse med den farmakologiske aktivitet af natalizumab viste ændringer i transporten af lymfocytter sig som en stigning i antallet af hvide blodlegemer såvel som en forøget miltvægt i de fleste *in vivo* studier. Disse ændringer var reversible og syntes ikke at have nogen uønskede toksikologiske konsekvenser.

I dyrestudier med mus blev vækst og metastasering af melanom og lymfoblastiske leukæmitumorer ikke forøget ved administration af natalizumab.

Der blev ikke observeret klastogene eller mutagene virkninger af natalizumab i Ames tests eller human kromosomaberrationstests. Natalizumab udviste ingen virkninger på *in vitro* prøver af $\alpha 4$ -integrin-positiv tumor linje proliferation eller cytotoxicitet.

Reduktion i fertiliteten hos marsvinehunner blev observeret i ét studie ved doseringsniveauer, der overskred den humane dosis. Natalizumab havde ingen effekt på fertiliteten hos hanner.

Virkningerne af natalizumab på reproduktion blev evalueret i 5 studier - 3 med marsvin og 2 med *cynomolgus* aber. Disse studier viste ingen tegn på teratogene virkninger eller virkninger på væksten af afkommet. I ét studie med marsvin blev der observeret en lille reduktion i overlevelseshastigheden hos afkommet. I et studie med aber var antallet af aborter fordoblet hos natalizumab-behandlede (30 mg/kg) grupper i forhold til matchende kontrolgrupper. Dette var resultatet af en høj incidens af aborter i de behandlede grupper i den første kohorte, og dette blev ikke observeret i den anden kohorte. Der er ikke blevet observeret virkninger på abortraterne i noget andet studie. Et studie med drægtige *cynomolgus* aber påviste natalizumab relaterede ændringer på fostret. Ændringerne omfattede mild anæmi, reduceret blodpladetal, øget miltvægt og reduceret lever- og thymusvægt. Disse ændringer var associeret med forøget ekstramedullær hæmatopoiese i milten, thymus atrofi og nedsat hepatisk hæmatopoiese. Blodpladetal var ligeledes reduceret hos afkom født af hunner, der var blevet behandlet med natalizumab indtil fødslen. Der var derimod intet tegn på anæmi hos afkommet. Alle ændringer blev observeret ved doser, der overskred den humane dosis, og var reversible efter clearance af natalizumab.

Hos *cynomolgus* aber, der blev behandlet med natalizumab indtil fødsel, blev lave niveauer af natalizumab påvist i brystmælken hos nogle af dyrene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatheptahydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Tysabri 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede opløsning er dokumenteret i 72 timer ved 2 °C – 8 °C og op til 30 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt anbefales omgående anvendelse efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes omgående, skal den opbevares ved 2 °C til 8 °C og infunderes inden for 24 timer efter fortynding. Opbevaringstid og -forhold inden anvendelse er brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

15 ml koncentrat i et hætteglas (type I glas) med en prop (chlorbutylgummi) og en forsegling (aluminium) med flip-off hætte. Pakningsstørrelse: et hætteglas pr. karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse:

- Undersøg hætteglasset for partikler inden fortynding og indgivelse. Hvis der observeres partikler, og/eller hvis væsken i hætteglasset ikke er farveløs, klar til let opaliserende, må hætteglasset ikke anvendes.
- Brug aseptisk teknik, når opløsningen klargøres til intravenøs (i.v.) infusion. Tag flip-off hæften af hætteglasset. Stik kanylen ind i hætteglasset gennem midten af gummiproppen, og udtræk 15 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- Tilfør de 15 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning til 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Vend forsigtigt opløsningen for at blande den helt. Må ikke rystes.
- Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller opløsningsmidler.
- Undersøg det fortyndede lægemiddel visuelt for partikler eller misfarvning inden administrationen. Produktet må ikke anvendes, hvis det er misfarvet, eller hvis der observeres fremmede partikler.
- Det fortyndede lægemiddel skal anvendes så hurtigt som muligt og inden for 24 timer efter fortynding. Hvis det fortyndede lægemiddel opbevares ved 2 °C til 8 °C (må ikke nedfryses), skal man lade opløsningen få stuetemperatur inden infusionen.

- Den fortyndede opløsning skal infunderes intravenøst over 1 time med en hastighed på cirka 2 ml i minuttet.
- Efter at infusionen er gennemført, gennemskyldes i.v. slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Hvert enkelt hætteglas er til engangsbrug.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/06/346/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. juni 2006
Dato for seneste fornyelse: 18. april 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tysabri 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 150 mg natalizumab.

Natalizumab er et rekombinant humaniseret anti- α 4-integrin-antistof, produceret i en murin cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 0,4 mg polysorbat 80 i 1 ml injektionsvæske, opløsning (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Farveløs til let gul, let opaliserende til opaliserende opløsning med en pH-værdi på 5,8–6,4 og en osmolalitet på 114–144 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tysabri er indiceret som monoterapi til sygdomsmodificerende behandling hos voksne med meget aktiv relapsing-remitterende multipel sklerose (RRMS) hos følgende patientgrupper:

- Patienter med højaktiv sygdom trods et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst en sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying therapy*, DMT) (se pkt. 4.4 og 5.1 for undtagelser og oplysninger om udvaskningsperioder).
- eller
- Patienter med hurtigt udviklende svær RRMS, defineret som 2 eller flere invaliderende angreb på ét år og med 1 eller flere gadolinium-forstærkede læsioner set ved MR-scanning af hjernen eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrden sammenlignet med en tidligere nylig MR-scanning.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og kontinuerligt overvåges af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af neurologiske tilstande på hospitaler med let adgang til MR-scanning. Patienter skal overvåges for tidlige tegn og symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Patienter behandlet med dette lægemiddel skal have udleveret patientinformationskortet, og skal informeres om risici ved behandling med lægemidlet (se også indlægssedlen).

Hvis lægemidlet administreres af en sundhedsperson uden for et specialiseret hospitalsmiljø, patienten selv eller en omsorgsperson (se nedenfor), skal præ-administrationstjeklisten udleveres (se pkt. 4.4 for vejledning om uddannelse).

Efter 2 års behandling skal patienterne igen informeres om risiciene, især den forøgede risiko for at udvikle PML, og patienterne og deres omsorgspersoner skal informeres om tidlige tegn og symptomer på PML.

Ressourcer til håndtering af overfølsomhedsreaktioner og adgang til MR skal være tilgængelige. Der er begrænsede data om subkutane formulering hos den Tysabri-naive population (se pkt. 4.4).

Nogle patienter kan have været eksponeret for immunsupprimerende lægemidler (f.eks. mitoxantron, cyclophosphamid, azathioprin). Disse lægemidler kan potentielt forårsage langvarig immun-suppression, selv efter at behandlingen er afbrudt. Lægen skal derfor sikre sig, at sådanne patienter ikke er immunkompromitterede, inden behandling påbegyndes (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis til subkutan administration er 300 mg hver 4. uge. Da hver fyldte injektionssprøjte indeholder 150 mg natalizumab, skal der administreres to fyldte injektionssprøjter.

Fortsat behandling bør overvejes nøje hos patienter, som ikke udviser tegn på terapeutisk gavn efter 6 måneders behandling.

Data vedrørende sikkerheden og effekten efter 2 års behandling med natalizumab (intravenøs infusion) er genereret fra kontrollerede, dobbeltblindede studier. Efter 2 år bør fortsat behandling kun ske efter en revurdering af mulige fordele og risici. Patienterne bør igen informeres om risikofaktorerne for PML som behandlingsvarighed, brug af immunsupprimerende lægemidler inden behandlingen med lægemidlet samt tilstedeværelse af anti-John Cunningham-virus-antistof (JCV) (se pkt. 4.4).

Readministration

Effekten af readministration er ikke blevet klarlagt (for sikkerhed se pkt. 4.4).

Et eventuelt skift i lægemidlets administrationsvej skal foretages 4 uger efter den forrige dosis.

Særlige populationer

Ældre

Dette lægemiddel anbefales ikke til brug hos patienter over 65 år på grund af mangel på data i denne population.

Nyre- og leverinsufficiens

Der er ikke gennemført studier til undersøgelse af virkningerne ved nyre- eller leverinsufficiens.

Eliminationsmekanismen og resultater fra populations-farmakokinetiske undersøgelser tyder på, at dosisjustering ikke vil være nødvendig hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens.

Pædiatrisk population

Lægemidlets sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

Administration

Tysabri 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte er udelukkende til subkutan (s.c.) injektion. Den er ikke beregnet til intravenøs (i.v.) infusion.

To fyldte injektionssprøjter skal administreres (samlet dosis 300 mg) lige efter hinanden uden væsentlig forsinkelse. Den anden injektion skal administreres senest 30 minutter efter den første injektion.

Steder til subkutan injektion er låret, abdomen (mindst 6 cm fra navlen) eller bag på overarmen (sidstnævnte kun hvis injektionen gives af en sundhedsperson eller omsorgsperson). Injektionen må ikke gives i et kropsområde, hvor huden er irriteret, rød, blodunderløben, inficeret eller arret på nogen måde. Når injektionssprøjten fjernes fra injektionsstedet, skal stemplet slippes, mens kanylen trækkes lige ud. Når stemplet slippes, vil kanylebeskytteren dække kanylen. Den anden injektion skal foretages mere end 3 cm væk fra det første injektionssted (se administrationsvejledningen i slutningen af indlægssedlen).

Natalizumab-naive patienter skal observeres under injektionen og i 1 time herefter for tegn og symptomer på injektionsreaktioner, herunder overfølsomhed, ved de første seks doser af natalizumab. For patienter, der aktuelt får natalizumab, og som allerede har fået mindst seks doser, gælder det, uanset hvilken administrationsvej der er brugt til de første seks doser, at observationstiden på 1 time efter injektionen for efterfølgende subkutane injektioner kan reduceres eller udelades efter klinisk vurdering, hvis patienterne ikke har haft injektions-/infusionsreaktioner.

Administration uden for et specialiseret hospitalsmiljø

Natalizumab-injektioner administreret af en sundhedsperson uden for et specialiseret hospitalsmiljø (f.eks. i hjemmet) kan overvejes for patienter, der tidligere har tolereret mindst seks doser natalizumab godt, dvs. som ikke har oplevet overfølsomhedsreaktioner. Beslutningen om at gøre det muligt for en patient at få injektioner uden for et specialiseret hospitalsmiljø bør træffes efter evaluering og anbefaling fra speciallægen. Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tidlige tegn og symptomer på PML (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om PML og rådgivende vejledning).

Selvadministration eller administration foretaget af en omsorgsperson

Det kan overvejes at lade patienten selv eller en omsorgsperson administrere lægemidlet for patienter, der tidligere har tålt mindst seks doser natalizumab godt, dvs. som ikke har oplevet overfølsomhedsreaktioner. Beslutningen skal træffes efter speciallægens evaluering og anbefaling.

Patienter eller omsorgspersoner skal administrere mindst to doser s.c. (med hver to injektioner) under en sundhedspersons vejledning. De skal instrueres i at læse patientinformationskortet og gennemgå præ-administrationstjeklisten før hver dosis. Patienter eller omsorgspersoner skal adviseres om at holde øje med tidlige tegn og symptomer på PML (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om PML og vejledning om uddannelse) og om straks at stoppe behandlingen og søge lægehjælp, hvis der opstår en overfølsomhedsreaktion.

Efter en behandlingspause på 3 måneder eller mere skal de følgende seks doser administreres under en sundhedspersons opsyn på grund af risikoen for overfølsomhedsreaktioner.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Patienter med øget risiko for opportunistiske infektioner, herunder immunkompromitterede patienter (inklusiv patienter, der aktuelt får immunsuppressiv behandling, eller patienter, som er immunkompromitterede pga. tidligere behandling (se pkt. 4.4 og 4.8)).

Kombination med anden sygdomsmodificerende behandling (DMT).

Kendt aktiv malignitet. Dette gælder dog ikke patienter med kutant basalcelle-karcinom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Brugen af dette lægemiddel er blevet associeret med en øget risiko for PML, en opportunistisk infektion forårsaget af JC-virus, som kan være letal eller resultere i svære funktionstab. På grund af den øgede risiko for at udvikle PML bør fordele og risici ved behandling genovervejes for den enkelte patient ved drøftelse mellem speciallægen og patienten. Patienterne skal overvåges med regelmæssige mellemrum under hele behandlingen og skal sammen med deres omsorgspersoner informeres om tidlige tegn og symptomer på PML. JC-virus forårsager også JCV-granularcelle-neuronopati (GCN), som er blevet indberettet hos patienter behandlet med dette lægemiddel. Symptomerne på JCV GCN ligner symptomerne på PML (f.eks. cerebellart syndrom).

Følgende risikofaktorer associeres med en øget risiko for PML:

- Tilstedeværelse af anti-JCV-antistof.
- Behandlingens varighed, især hvis behandlingen varer mere end 2 år. Efter 2 år skal alle patienter geninformeres om risikoen for PML ved behandling med lægemidlet.
- Brugen af immunsupprimerende lægemidler inden behandling med lægemidlet.

Patienter, som er anti-JCV-antistof-positive, har en øget risiko for at udvikle PML sammenlignet med patienter, som er anti-JCV-antistof-negative. Patienter, som har alle tre risikofaktorer for PML (dvs. er anti-JCV-antistof-positive **og** har fået mere end 2 års behandling dette lægemiddel **og** tidligere har fået immunsuppressiv behandling) har en betydeligt højere risiko for at udvikle PML.

Hos anti-JCV-antistof-positive, natalizumab-behandlede patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med immunsupprimerende lægemidler, er niveauet af anti-JCV-antistof-respons (indeks) korreleret til risikoen for udvikling af PML.

Hos anti-JCV-antistof-positive patienter tyder det på, at dosering af natalizumab med forlænget interval (gennemsnitligt doseringsinterval på cirka 6 uger) er forbundet med en lavere PML-risiko sammenlignet med godkendt dosering. Hvis der anvendes forlænget doseringsinterval, skal der udvises forsigtighed, idet virkningen ved dosering med forlænget interval ikke er klarlagt, og det associerede benefit/risk-forhold er ukendt på nuværende tidspunkt (se pkt. 5.1). Reduktionen i PML-risikoen er baseret på data fra intravenøs administration. Der foreligger ingen kliniske data om sikkerheden eller virkningen af dette forlængende dosisinterval ved subkutan administration. For yderligere oplysninger henvises der til Information til lægen og retningslinjer for behandling.

Hos patienter, som regnes for at have en høj risiko, bør denne behandling kun fortsættes, hvis fordelene ved behandling overstiger risiciene. For vurdering af PML-risikoen i de forskellige patientundergrupper henvises til Information til lægen og retningslinjer for behandling.

Anti-JCV-antistof-analyser

Anti-JCV-antistof-analyser giver information, der kan understøtte risikostratifikation ved behandling med dette lægemiddel. Testning for serum-anti-JCV-antistof anbefales før initiering af behandling eller hos patienter, der får lægemidlet og har ukendt antistof-status. Anti-JCV-antistof-negative patienter kan stadig være i risiko for PML af grunde såsom en ny JCV-infektion, svingende antistofstatus eller et falsk negativt testresultat. Det anbefales at teste anti-JCV-antistof-negative

patienter hver 6. måned. Det anbefales at teste patienter med lavt indeks, som ikke tidligere er blevet behandlet med immunsupprimerende lægemidler, hver 6. måned, når de når tidspunktet for 2 års behandling.

Anti-JCV-antistof testen (ELISA) bør ikke benyttes til at diagnosticere PML. Anvendelsen af plasmaferese/plasmaudskiftning (PLEX) eller intravenøs immunglobulin (IVIg) kan påvirke en korrekt fortolkning af serum-anti-JCV-antistof testning. Patienter bør ikke testes for anti-JCV-antistoffer inden for 2 uger efter PLEX på grund af fjernelse af antistoffer fra serum eller inden for 6 måneder efter IVIg (dvs. 6 måneder svarende til 5 halveringstider for immunoglobuliner).

For yderligere information om anti-JCV-antistof-analyser henvises der til Information til lægen og retningslinjer for behandling.

MR-screening for PML

Inden behandling med dette lægemiddel påbegyndes, skal en nylig gennemført (sædvanligvis inden for 3 måneder) MR-scanning være tilgængelig som reference, og MR-scanningen skal gentages mindst en gang om året. Hyppigere MR-scanninger (f.eks. hver 3. til 6. måned) vha. en forkortet protokol skal overvejes til patienter med høj risiko for PML. Dette inkluderer:

- Patienter, som har alle tre risikofaktorer for PML (dvs. er anti-JCV-antistof-positive **og** har fået mere end 2 års behandling med dette lægemiddel **og** tidligere har fået immunsuppressiv behandling),

eller

- Patienter med et højt anti-JCV-antistof-indeks, som er blevet behandlet i mere end 2 år med dette lægemiddel, og som ikke tidligere er blevet behandlet med immunsupprimerende lægemidler.

Aktuel viden tyder på, at risikoen for PML er lav ved en indekssværdi, der er lig med eller under 0,9, og stiger betydeligt ved værdier over 1,5 hos patienter, som har været i behandling med dette lægemiddel i mere end 2 år (se Information til lægen og retningslinjer for behandling for yderligere information).

PML bør betragtes som en differentialdiagnose hos enhver MS-patient i behandling med natalizumab, som har neurologiske symptomer og/eller nye læsioner set på MR-scanninger. Der er indberettet tilfælde med asymptomatisk PML baseret på MR-scanninger og positiv JCV DNA i cerebrospinalvæske.

Læger henvises til Information til lægen og retningslinjer for behandling for yderligere information om håndtering af risikoen for PML hos natalizumab-behandlede patienter.

Hvis der er mistanke om PML eller JCV GCN, skal yderligere administration suspenderes, indtil PML er blevet udelukket.

Speciallægen bør evaluere patienten for at fastslå, om symptomerne er tegn på neurologisk dysfunktion, og i så fald, hvorvidt disse symptomer er typiske for MS, eller om de kan være tegn på PML eller JCV GCN. Hvis der er tvivl, bør yderligere evaluering overvejes, herunder MR-scanning helst med kontrast (sammenlignes med *baseline* MR inden behandlingen), analyse af cerebrospinalvæsken for JC viral DNA samt gentagen neurologisk vurdering, som beskrevet i Information til lægen og i retningslinjer for behandling (se afsnittet Rådgivende vejledning). Så snart lægen har udelukket PML og/eller JCV GCN (om nødvendigt ved gentagelse af kliniske undersøgelser, scanning og/eller laboratorieundersøgelser, hvis der stadig er klinisk mistanke om PML), kan behandling genoptages.

Lægen bør være særlig på vagt over for symptomer, der kunne tyde på PML eller JCV GCN, og som patienten muligvis ikke lægger mærke til (f.eks. kognitive, psykiatriske symptomer eller cerebellart

syndrom). Patienterne bør ligeledes rådes til at informere deres partner eller omsorgspersoner om deres behandling, da disse kan opdage symptomer, som patienten ikke selv er opmærksom på.

PML er blevet indberettet efter seponering af dette lægemiddel hos patienter, hvor fundene ikke tydede på PML på seponeringstidspunktet. Patienter og læger skal fortsætte med at følge den samme monitoreringsprotokol og være opmærksomme på eventuelle nye tegn eller symptomer, der kan tyde på PML, i cirka 6 måneder efter seponering af natalizumab.

Hvis en patient udvikler PML, skal behandlingen med dette lægemiddel afbrydes permanent.

Efter genetablering af immunsystemet hos immunkompromitterede patienter med PML har man observeret bedring hos patienterne.

Baseret på en retrospektiv analyse af patienter behandlet med natalizumab er der ikke observeret nogen forskel i overlevelse 2 år efter PML-diagnose mellem patienter, der modtog PLEX, og patienter, der ikke gjorde. Se Information til lægen og retningslinjer for behandling vedrørende andre overvejelser omkring håndtering af PML

PML og immunrekonstitutionssyndrom (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS*)

IRIS optræder hos næsten alle patienter med PML behandlet med dette lægemiddel efter seponering eller fjernelse af lægemidlet. IRIS menes at være forårsaget af genetablering af immunfunktionen hos patienter med PML, hvilket kan medføre alvorlige neurologiske komplikationer med risiko for letal udgang. Der bør monitoreres for udvikling af IRIS, og der skal iværksættes passende behandling af den associerede inflammation under patientens bedring fra PML (se Information til lægen og retningslinjer for behandling for yderligere oplysninger).

Infektioner, herunder andre opportunistiske infektioner

Der er indberettet andre opportunistiske infektioner i forbindelse med brugen af dette lægemiddel, primært hos patienter med Crohns sygdom hvor patienterne var immunkompromitterede, eller hvor der forelå signifikant co-morbiditet. Hos patienter uden disse co-morbiditeter kan en øget risiko for andre opportunistiske infektioner i forbindelse med brug af lægemidlet dog ikke udelukkes på nuværende tidspunkt. Opportunistiske infektioner blev også påvist hos MS-patienter behandlet med dette lægemiddel som monoterapi (se pkt. 4.8).

Denne behandling øger risikoen for at udvikle encephalitis og meningitis forårsaget af herpes simplex- og varicella-zoster-virus. Alvorlige, livstruende og til tider dødelige tilfælde er efter markedsføring blevet rapporteret hos patienter med multipel sklerose, der får behandling (se pkt. 4.8). Hvis herpes encephalitis eller meningitis opstår, skal lægemidlet seponeres og passende behandling for herpes encephalitis eller meningitis administreres.

Akut retinal nekrose (ARN) er en sjælden fulminant viral infektion af retina forårsaget af herpes-virus (f.eks. varicella zoster). ARN er blevet observeret hos patienter, der har fået administreret dette lægemiddel, og kan evt. føre til blindhed. Patienter med øjensymptomer, såsom nedsat synsskarphed, røde eller smertende øjne, bør henvises til retinal screening for ARN. Efter en klinisk diagnose af ARN bør det overvejes at seponere dette lægemiddel hos disse patienter.

Ordinerende læger bør være opmærksomme på muligheden for, at der kan optræde andre opportunistiske infektioner under behandlingen og bør inkludere disse i differentialdiagnosticeringen af infektioner, der optræder hos Tysabri-behandlede patienter. Hvis der er mistanke om opportunistisk infektion, skal behandlingen seponeres, indtil mistanken er afkræftet ved yderligere evalueringer.

Hvis en patient, der behandles med dette lægemiddel, udvikler en opportunistisk infektion, skal behandlingen med lægemidlet afbrydes permanent.

Rådgivende vejledning

Enhver læge, der påtænker at ordinere dette lægemiddel, skal sikre sig kendskab til indholdet i Information til lægen og retningslinjer for behandling.

Læger skal diskutere fordele og risici ved natalizumab-behandlingen med patienten og de skal give patienten et patientinformationskort. Patienterne skal instrueres i at informere deres læge om, at de bliver behandlet med dette lægemiddel, hvis de udvikler infektioner af nogen art.

Lægerne bør informere patienterne om vigtigheden af, at behandlingen ikke afbrydes, især i de første måneder af behandlingen (se Overfølsomhed).

Sundhedspersoner, der administrerer subkutane injektioner af natalizumab uden for et specialiseret hospitalsmiljø, f.eks. i hjemmet, skal gennemgå præ-administrationstjeklisten for hver patient før hver administration. Hvis lægemidlet administreres af patienten eller en omsorgsperson, skal de instrueres i at gennemgå præ-administrationstjeklisten før hver dosis.

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner er blevet associeret med dette lægemiddel, herunder alvorlige systemiske reaktioner ved intravenøs infusion (se pkt. 4.8).

Disse reaktioner optrådte sædvanligvis inden for 1 time efter administration. Risikoen for overfølsomhed var størst i forbindelse med de første infusioner og hos patienter re-eksponeret for behandling efter en indledende kortvarig eksponering (en eller to infusioner) og en længerevarende periode (3 måneder eller mere) uden behandling. Risikoen for overfølsomhedsreaktioner bør imidlertid tages i betragtning ved hver administration.

Patienterne skal observeres under de subkutane injektioner og i 1 time herefter for tegn og symptomer på injektionsreaktioner, herunder overfølsomhed (se pkt. 4.2 og 4.8). Ressourcer til håndtering af overfølsomhedsreaktioner skal være tilgængelige. Hvis lægemidlet administreres af patienten eller en omsorgsperson, skal de informeres om tegnene og symptomerne på overfølsomhedsreaktioner. Patienterne eller omsorgspersonerne skal advises om straks at stoppe administrationen og søge lægehjælp, hvis der opstår en overfølsomhedsreaktion.

Ved symptomer eller tegn på overfølsomhed skal indgivelsen af dette lægemiddel afbrydes, og passende behandling påbegyndes.

Behandlingen med natalizumab skal afbrydes permanent for patienter, som har oplevet en overfølsomhedsreaktion.

Der er begrænsede data for den subkutane formulering hos den Tysabri-naive population (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med immunsuppressiva

Sikkerheden og effekten af dette lægemiddel i kombination med andre immunsuppressive og antineoplastiske behandlinger er ikke blevet fuldstændigt klarlagt. Brug af disse midler samtidig med anvendelse af dette lægemiddel kan øge risikoen for infektioner, inklusive opportunistiske infektioner. Brug sammen med andre immunsupprimerende og antineoplastiske behandlinger er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

I kliniske fase III-studier med natalizumab via intravenøs infusion var samtidig behandling af attacker med kortvarig kortikosteroid ikke associeret med øget hyppighed af infektioner. Kortvarig kortikosteroid-behandling kan anvendes i kombination med dette lægemiddel.

Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende terapi

Patienter med tidligere behandling med immunsupprimerende lægemidler har en øget risiko for PML.

Data fra et observationsstudie har vist, at der ikke er en øget risiko for PML for gruppen af patienter, der skifter over til natalizumab fra fingolimod, dimethylfumarat eller teriflunomid, sammenlignet med gruppen af patienter, der skifter fra enten beta-interferon eller glatirameracetat.

Der er ikke udført studier for at evaluere natalizumabs sikkerhed i forbindelse med skift fra andre sygdomsmodificerende behandlinger (DMT'er) end beta-interferon, glatirameracetat, fingolimod, dimethylfumarat og teriflunomid. Det er ukendt, om patienter, der skifter fra andre behandlinger til natalizumab, har en øget risiko for PML sammenlignet med patienter, der skifter fra ovennævnte DMT'er. Disse patienter bør derfor overvåges hyppigere (dvs. som patienter, der skifter fra immunsupprimerende lægemidler til natalizumab).

Der bør udvises forsigtighed hos patienter, som tidligere har modtaget immunsupprimerende midler, så der gives tilstrækkelig tid til, at immunsystemets funktion genetableres. Læger skal evaluere hvert enkelt tilfælde for at fastslå, hvorvidt der er tegn på en immunkompromitteret tilstand, inden behandling påbegyndes (se pkt. 4.3).

Når patienter skifter fra en anden sygdomsmodificerende behandling (DMT) til dette lægemiddel, skal halveringstiden og virkningsmekanismen af den anden behandling tages i betragtning for at undgå en additiv virkning på immunsystemet, mens risikoen for sygdomsreakivering samtidig skal minimeres. Komplet blodtælling (CBC inklusive lymfocytter) anbefales, før behandling initieres, for at sikre, at virkningen af den tidligere behandling på immunsystemet (dvs. cytopeni) er ophørt.

Patienter kan skifte direkte fra beta interferon eller glatirameracetat til natalizumab, forudsat at der ikke er relevante behandlingsrelaterede abnorme fund f.eks. neutropeni eller lymfopeni.

Når der skiftes fra dimethylfumarat, skal udvaskningsperioden være tilstrækkelig lang til, at lymfocytallet er normaliseret, før behandlingen startes.

Efter seponering af fingolimod vender lymfocytallet gradvist tilbage til normalområdet i løbet af 1 til 2 måneder. Udvasningsperioden skal være tilstrækkelig lang til, at lymfocytallet er normaliseret, før behandlingen startes.

Teriflunomid elimineres langsomt fra plasma. Uden en accelereret eliminationsprocedure kan clearance af teriflunomid fra plasma tage fra flere måneder til op til 2 år. En accelereret eliminationsprocedure anbefales som defineret i produktresuméet for teriflunomid, eller alternativt skal udvaskningsperioden være minimum 3,5 måneder. Der skal udvises forsigtighed med hensyn til mulige samtidige virkninger på immunsystemet, når patienterne skifter fra teriflunomid til dette lægemiddel.

Alemtuzumab har en markant langvarig immunsuppressiv virkning. Da den reelle virkningsvarighed er ukendt, anbefales det ikke at påbegynde behandling med dette lægemiddel efter alemtuzumab, medmindre fordelene for den enkelte patient klart opvejer risiciene.

Immunogenicitet

Sygdomsforværring eller injektionsrelaterede hændelser kan indikere udvikling af antistoffer mod natalizumab. I disse tilfælde bør det evalueres, om der er antistoffer til stede, og hvis disse forbliver positive ved en bekræftende test efter mindst seks uger, bør behandlingen afbrydes, da persisterende antistoffer associeres med en væsentlig nedsættelse af dette lægemiddels effekt og en øget forekomst af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8).

Da patienter, der kortvarigt er blevet eksponeret for dette lægemiddel og derefter har haft en længerevarende periode uden behandling, har en højere risiko for at udvikle antistoffer mod

natalizumab og/eller overfølsomhed ved readministration, bør tilstedeværelse af antistoffer evalueres, og hvis disse forbliver positive ved en bekræftende test efter mindst 6 uger, bør patienten ikke modtage yderligere behandling med natalizumab (se pkt. 5.1).

Hepatiske bivirkninger

Spontane, alvorlige bivirkninger med leverskade er blevet rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8). Disse leverskader kan forekomme når som helst under behandlingen selv efter den første dosis. I nogle tilfælde forekom reaktionen igen, når behandling blev re-introduceret. Nogle patienter, som tidligere har haft en abnorm leverfunktionstest, har oplevet en forværring af de abnorme leverværdier, mens de fik behandling. Patienterne bør overvåges for nedsat leverfunktion og instrueres om at kontakte deres læge i tilfælde af tegn og symptomer, der tyder på leverskade, såsom gulsot og opkastning. I tilfælde af signifikant leverskade bør dette lægemiddel afbrydes.

Trombocytopeni

Trombocytopeni, herunder immun trombocytopeni (ITP), er blevet rapporteret ved brug af natalizumab. Forsinkelse i diagnostisering og behandling af trombocytopeni kan føre til alvorlige og livstruende sequelae. Patienterne skal informeres om straks at underrette deres læge, hvis de oplever nogen tegn på usædvanlig eller vedvarende blødning, petekkier eller spontan sugillation. Hvis der konstateres trombocytopeni, skal seponering af natalizumab overvejes.

Afbrydelse af behandling

Hvis det beslutes at standse behandlingen med natalizumab, bør lægen være opmærksom på, at natalizumab forbliver i blodet og har farmakodynamiske virkninger (f.eks. forhøjet lymfocytaltal) i cirka 12 uger efter den sidste dosisindgift. Påbegyndelse af andre behandlinger i dette tidsinterval vil resultere i en samtidig eksponering for natalizumab. For lægemidler som interferon og glatirameracetat blev samtidig eksponering af denne varighed i kliniske studier ikke associeret med sikkerhedsrisici. Der er ingen tilgængelige data fra MS-patienter vedrørende samtidig eksponering med immunsupprimerende lægemidler. Brugen af sådanne lægemidler kort tid efter afbrydelse af behandling med natalizumab kan føre til additive immunsupprimerende virkninger. Dette bør overvejes nøje på individuel basis, sammen med hensigtsmæssigheden af en udvaskningsperiode af natalizumab. Kortvarig steroidbehandling af attacker blev i kliniske studier ikke associeret med en øget forekomst af infektioner.

Indhold af polysorbate 80 (E 433)

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 80 pr. i hver fyldte injektionssprøjte svarende til 0,8 mg pr. dosis. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis (300 mg natalizumab), dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Natalizumab er kontraindiceret i kombination med andre DMT'er (se pkt. 4.3).

Immunisering

I et randomiseret, åbent studie med 60 patienter med relapsing MS blev der ikke observeret nogen signifikant forskel i humoral immunrespons på et recall-antigen (tetanustoksoid) og kun en lidt langsommere og reduceret humoral immunrespons på et neoantigen (keyhole limpet haemocyanin) hos patienter, der blev behandlet med dette lægemiddel i seks måneder sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppe. Levende vacciner er ikke blevet undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun får dette lægemiddel, bør det overvejes at seponere behandlingen. Fordele og ulemper ved behandling med dette lægemiddel under graviditet skal afvejes i forhold til patientens kliniske tilstand og risikoen for fornyet sygdomsaktivitet ved behandlingsstop med lægemidlet.

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Data fra kliniske studier, fra et prospektivt graviditetsregister, fra tilfælde efter markedsføring og fra litteraturen tyder ikke på, at dette lægemiddel påvirker fostret.

Det komplette prospektive Tysabri-graviditetsregister indeholdt 355 graviditeter med data for udfald. Der var 316 levendefødte, hvoraf 29 havde medfødte misdannelser. Af disse 29 blev de 16 klassificeret som alvorlige. Dette antal svarer til, hvad der er rapporteret i andre graviditetsregistre for MS-patienter. Der er ikke påvist et specifikt mønster for misdannelser relateret til dette lægemiddel.

Der findes ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af behandling af gravide kvinder med natalizumab.

Efter markedsføring blev der rapporteret om trombocytopeni og anæmi hos spædbørn født af kvinder eksponeret for natalizumab under graviditeten. Overvågning af blodpladetal, hæmoglobin og hæmatokrit anbefales hos nyfødte født af kvinder eksponeret for natalizumab under graviditeten.

Dette lægemiddel må kun bruges under graviditeten, hvis det er absolut nødvendigt. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun tager natalizumab, skal seponering af natalizumab overvejes.

Amning

Natalizumab udskilles i human mælk. Virkningen af natalizumab på nyfødte/spædbørn er ukendt. Amning skal ophøre under behandling med natalizumab.

Fertilitet

Nedsat fertilitet blev observeret i ét studie med marsvinehunner ved doser, der overskred dosis hos mennesker; natalizumab påvirkede ikke fertiliteten hos hanner. Det anses for usandsynligt, at natalizumab vil påvirke fertiliteten hos mennesker ved den anbefalede maksimumdosis.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tysabri påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed efter administration af natalizumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen, der blev observeret for natalizumab administreret subkutant, var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for natalizumab administreret intravenøst, med undtagelse af smerter ved injektionsstedet. Den samlede hyppighed af smerter ved injektionsstedet var

almindelig 4 % (3/71) for studiepersoner, der fik natalizumab 300 mg hver 4. uge, ved subkutan administration.

I placebo-kontrollerede studier med 1.617 MS-patienter, der blev behandlet med natalizumab (intravenøs infusion) i op til 2 år (placebo: 1.135), forekom der hos 5,8 % af de natalizumab-behandlede patienter (placebo: 4,8 %) bivirkninger, der førte til afbrydelse af behandlingen. I løbet af studiernes 2 års varighed rapporterede 43,5 % af de patienter, der blev behandlet med natalizumab, bivirkninger (placebo: 39,6 %).

I kliniske studier med 6.786 patienter, der blev behandlet med natalizumab (intravenøs infusion og subkutan injektion), var de hyppigst forekommende bivirkninger hovedpine (32 %), nasofaryngitis (27 %), træthed (23 %), urinvejsinfektion (16 %), kvalme (15 %), artralgi (14 %) og svimmelhed (11 %) associeret med administration af natalizumab.

Liste over bivirkninger

Bivirkninger, som opstod fra kliniske studier, sikkerhedsstudier efter udstedelse af markedsføringstilladelsen og spontane indberetninger, er vist i tabel 1 nedenfor. De er listet under følgende overskrifter inden for systemorganklasserne: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt gruppe med samme hyppighed er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1. Bivirkninger

MedDRA System-organklasse	Bivirkningernes hyppighed				
	<i>Meget almindelig</i>	<i>Almindelig</i>	<i>Ikke almindelig</i>	<i>Sjælden</i>	<i>Ikke kendt</i>
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Nasofaryngitis Urinvejsinfektion	Herpesinfektion	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Herpes ophthalmicus	Herpes meningoencephalitis JC-virus granularcelle-neuropati Nekrotiserende retinopati forårsaget af herpes virus
<i>Blod og lymfesystemet</i>		Anæmi	Trombocytopeni Immun trombocytopeni (ITP) Eosinofili	Hæmolytisk anæmi Kerneholdige røde blodlegemer	
<i>Immunsystemet</i>		Overfølsomhed	Anafylaktisk reaktion Immunrekonstitutionsyndrom		
<i>Nervesystemet</i>	Svimmelhed Hovedpine				
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Rødmen			
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		Dyspnø			
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Kvalme	Opkastning			
<i>Lever og galdeveje</i>				Hyperbilirubinæmi	Lever-skade
<i>Hud og subkutane væv</i>		Pruritus Udslæt Urticaria		Angioødem	

MedDRA System- organklasse	Bivirkningernes hyppighed				
	<i>Meget almindelig</i>	<i>Almindelig</i>	<i>Ikke almindelig</i>	<i>Sjælden</i>	<i>Ikke kendt</i>
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Artralgi				
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationssitedet</i>	Træthed	Pyreksi Kulderystelser Reaktion på infusionsstedet Reaktion på injektionsstedet	Ansigtsødem		
<i>Undersøgelser</i>		Øgede leverenzym Tilstedeværelse af lægemiddel-specifikt antistof			
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	Infusionsrelateret reaktion				

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner optrådte sædvanligvis inden for en time efter de subkutane injektioner var tilendebragt. Antallet af analyserede patienter i studierne DELIVER og REFINE var lavt (se pkt. 5.1).

I 2-års kontrollerede kliniske studier med MS-patienter, der fik natalizumab intravenøst, forekom der overfølsomhedsreaktioner hos op til 4 % af patienterne. Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner forekom hos mindre end 1 % af de patienter, der fik dette lægemiddel. Overfølsomhedsreaktioner optrådte sædvanligvis under infusionen eller inden for én time efter at infusionen var gennemført (se pkt. 4.4). Efter markedsføringen har der været indberetninger om overfølsomhedsreaktioner, hvor der optrådte et eller flere af følgende associerede symptomer: hypotension, hypertension, smerte i brystet, ubehag i brystet, dyspnø og angioødem ud over de mere sædvanlige symptomer som udslæt og urticaria.

Immunogenicitet

Hos 10 % af patienterne blev der påvist antistoffer mod natalizumab i 2-års kontrollerede kliniske studier med MS-patienter, der fik natalizumab intravenøst. Cirka 6 % af patienterne udviklede persisterende anti-natalizumab antistoffer (én positiv test bekræftet ved gentagelse af testen mindst 6 uger senere). Enkeltstående tilfælde af antistofpåvirkning sås hos yderligere 4 % af patienterne. Persisterende antistoffer var associeret med en væsentlig nedsættelse af effekten af natalizumab og en øget forekomst af overfølsomhedsreaktioner. Yderligere infusionsrelaterede reaktioner der var associeret med persisterende antistoffer, omfattede rigor, kvalme, opkastning og rødmen (se pkt. 4.4). I DELIVER-studiet, der havde en varighed på 32 uger, med MS-patienter, der ikke tidligere var blevet eksponeret for natalizumab, udviklede 1 studieperson (4 %) ud af 26 studiepersoner, der fik natalizumab subkutan, persisterende anti-natalizumab antistoffer. Antistoffer blev kun påvist ved en lejlighed hos 5 andre studiepersoner (19 %). I REFINE-studiet, der havde en varighed på 60 uger, med MS-patienter, havde ingen studiepersoner (136 studiepersoner), som skiftede fra natalizumab med intravenøs administration til subkutan administration, påviselig ADA under studiet (se pkt. 5.1.).

Hvis der, efter cirka 6 måneders behandling, er mistanke om persisterende antistoffer, enten på grund af nedsat effekt eller på grund af forekomsten af infusionsrelaterede bivirkninger, kan de påvises og bekræftes ved en efterfølgende test 6 uger efter den første positive test. Da effekten kan være

reduceret, eller hyppigheden af overfølsomhed eller infusionsrelaterede reaktioner kan være forøget hos en patient med persisterende antistoffer, bør behandlingen afbrydes hos patienter, der udvikler persisterende antistoffer.

Infektioner, inklusive PML og opportunistiske infektioner

I 2-års kontrollerede kliniske studier med MS-patienter var infektionshyppigheden cirka 1,5 pr. patient-år hos både natalizumab (intravenøs)- og placebo-behandlede patienter. Typen af infektioner hos natalizumab-behandlede patienter lignede generelt typen af infektioner hos placebo-behandlede patienter. Et tilfælde af *cryptosporidium*-diarré blev indberettet i kliniske studier med MS-patienter. I andre kliniske studier er der indberettet tilfælde af yderligere opportunistiske infektioner, hvoraf nogle var dødelige. Størstedelen af patienterne fortsatte natalizumab-behandlingen under en infektion og restituerede under passende behandling.

I kliniske studier (intravenøs formulering) forekom herpesinfektioner (varicella-zoster-virus, herpes simplex-virus) en anelse hyppigere hos patienter behandlet med natalizumab end hos placebo-behandlede patienter. Alvorlige, livstruende og til tider dødelige tilfælde af encephalitis og meningitis forårsaget af herpes-simplex- eller varicella-zoster virus er efter markedsføring blevet rapporteret hos patienter med multipel sklerose i behandling med natalizumab. Varigheden af behandlingen med natalizumab inden frembrud af infektion varierede fra nogle få måneder og op til flere år (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der blevet observeret sjældne tilfælde af ARN hos patienter, der har fået dette lægemiddel. Nogle tilfælde er opstået hos patienter med herpes-infektioner i centralnervesystemet (CNS) (f.eks. herpes meningitis og herpes encephalitis). Alvorlige tilfælde af ARN, der enten påvirkede det ene eller begge øjne, førte til blindhed hos nogle patienter. Behandlingen omfattede antiviral behandling og i nogle tilfælde kirurgi (se pkt. 4.4).

Tilfælde af PML er blevet rapporteret fra kliniske studier, fra observationsstudier efter markedsføringen og i forbindelse med passiv overvågning efter markedsføringen. PML fører sædvanligvis til alvorligt funktionstab eller død (se pkt. 4.4). Der er også indberettet tilfælde af JCV GCN efter markedsføring af dette lægemiddel. Symptomerne på JCV GCN ligner symptomerne på PML.

Hepatiske bivirkninger

Spontane tilfælde af alvorlige leverskader, øgede leverenzzymer, hyperbilirubæmi er blevet rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Anæmi og hæmolytisk anæmi

Alvorlig anæmi og hæmolytisk anæmi er i sjældne tilfælde rapporteret fra observationsstudier efter markedsføring hos patienter behandlet med natalizumab.

Virksomheder på laboratorieprøver

Ved kontrollerede kliniske studier over 2 år blev behandling med natalizumab associeret med stigning i cirkulerende lymfocytter, monocytter, eosinofile granulocytter, basofile granulocytter og kerneholdige røde blodlegemer. Der blev ikke observeret stigning i neutrofile granulocytter. Stigning fra *baseline* i lymfocytter, monocytter, eosinofile granulocytter og basofile granulocytter varierede inden for området fra 35 % til 140 % for individuelle cellyper, men gennemsnitligt celtal forblev dog inden for normalområdet ved administration af intravenøs infusion. Under behandling med dette lægemiddel blev der observeret mindre reduktioner i hæmoglobinniveauet (gennemsnitlig reduktion 0,6 g/dl), hæmatokrit (gennemsnitlig reduktion 2 %) og antallet af røde blodlegemer (gennemsnitlig reduktion $0,1 \times 10^6/l$). Alle ændringer i hæmatologiske parametre vendte sædvanligvis tilbage til niveauerne før behandlingen inden for 16 uger efter den sidste indgivelse af lægemidlet, og ændringerne var ikke associerede med kliniske symptomer. Efter markedsføring er der indberettet

eosinofili (eosinofiltal $> 1.500 \text{ mm}^3$) uden kliniske symptomer. I de tilfælde, hvor behandling blev seponeret, faldt de forhøjede eosinofil-niveauer.

Trombocytopeni

Trombocytopeni og immun trombocytopeni (ITP) er blevet rapporteret med hyppigheden ”ikke almindelig” efter markedsføring.

Pædiatrisk population

Alvorlige bivirkninger blev evalueret hos 621 pædiatriske patienter med MS inkluderet i en meta-analyse (se også pkt. 5.1). Under hensyntagen til begrænsningerne i disse data blev der ikke identificeret nye sikkerhedssignaler hos denne patientpopulation. Et tilfælde af herpes meningitis blev rapporteret i meta-analysen. Ingen tilfælde af PML blev identificeret i meta-analysen, men PML er dog blevet rapporteret hos natalizumab-behandlede pædiatriske patienter efter markedsføring.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Sikkerheden ved doser højere end 300 mg er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Den største mængde natalizumab, der kan administreres sikkert, er ikke blevet fastlagt.

Der er ingen kendt antidot mod overdosering af natalizumab. Behandling består af seponering af lægemidlet og understøttende behandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG03.

Farmakodynamisk virkning

Natalizumab er en selektiv adhæsionsmolekyleinhibitor, der binder sig til $\alpha 4$ -subuniten på humane integriner. Disse er kraftigt udtrykt på overfladen af alle leukocytter med undtagelse af neutrofile granulocytter. Natalizumab binder sig specifikt til $\alpha 4\beta 1$ integrinet og blokerer derved interaktionen med dets kognate receptor, vaskulært celledhæsionsmolekyle-1 (VCAM-1) og ligand osteopontin, og et variant domæne (alternatively spliced) af fibronectin, connecting segment-1 (CS-1). Natalizumab blokerer interaktionen af $\alpha 4\beta 7$ integrinet med det mukosale addressin celledhæsionsmolekyle-1 (MadCAM-1). Blokering af disse molekulære interaktioner forhindrer transmigration af mononukleære leukocytter gennem endotelet ind i inflammatorisk parenkymalt væv. En yderligere virkningsmekanisme af natalizumab kan være at undertrykke igangværende inflammatoriske reaktioner i de syge væv ved at hæmme interaktionen af $\alpha 4$ -udtrykkende leukocytter med deres respektive ligander i den ekstracellulære matrix og på parenkymceller. Derved kan natalizumab undertrykke inflammatorisk aktivitet på sygdomsstedet og hæmme yderligere rekruttering af immunceller ind i inflammatorisk væv.

I MS menes det, at læsioner opstår, når aktiverede T-lymfocytter krydser blodhjernebarrieren (blood-brain barrier - BBB). Leukocytmigration over BBB involverer interaktion mellem adhæsionsmolekyler på de inflammatoriske celler og adhæsionsmolekylerne på karvæggens

endotelceller. Interaktionen mellem $\alpha 4\beta 1$ og dets bindingssteder (targets) er en vigtig komponent i den patologiske inflammation i hjernen, og blokering af disse interaktioner medfører reduceret inflammation. Under normale forhold udtrykkes VCAM-1 ikke i hjerneparenkymet. Til gengæld opreguleres VCAM-1 på endotelceller og muligvis på gliale celler tæt ved inflammationsstederne, når der er pro-inflammatoriske cytokiner tilstede. Når det drejer sig om inflammation i centralnervesystemet (CNS) ved MS, er det interaktionen mellem $\alpha 4\beta 1$ og VCAM-1, CS-1 og osteopontin, der medierer den faste adhæsion og transmigration af leukocytter ind i hjerneparenkymet og dermed foranlediger den uophørlige inflammatoriske kaskade i CNS-væv. Blokade af de molekulære interaktioner mellem $\alpha 4\beta 1$ og dets bindingssteder (targets) reducerer den inflammatoriske aktivitet, der er til stede i hjernen hos MS-patienter. Blokaden hæmmer yderligere rekruttering af immunceller til inflammeret væv og reducerer derved nydannelse eller forstørrelse af MS-læsioner.

EC50 for natalizumabs binding til $\alpha 4\beta 1$ integrin er estimeret til at være 2,04 mg/l baseret på en farmakokinetisk/farmakodynamisk populationsmodel. Der var ingen forskel i $\alpha 4\beta 1$ integrin-binding efter natalizumab 300 mg hver 4. uge blev administreret subkutan eller intravenøst. Gennemsnitlig PD (alfa-4-mætning på mononukleære lymfocytter) var sammenlignelig mellem de intravenøse regimer med administration hhv. hver 6. uge og hver 4. uge, idet forskellen i gennemsnitlig procent alfa-4-mætning lå i intervallet fra 9 til 16 %.

Klinisk virkning

Baseret på ligheder i farmakokinetik og farmakodynamik mellem intravenøs og subkutan administration er der angivet virkningsdata fra intravenøs infusion samt virkningsdata fra patienter, der fik subkutan injektion.

Klinisk studie AFFIRM

Effekten som monoterapi for intravenøs infusion er blevet evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie over 2 år (AFFIRM studiet) med RRMS-patienter, der havde oplevet mindst ét klinisk attack i året forud for deres indtræden i studiet, og som havde en score på mellem 0 og 5 på Kurtzke-skalaen (Expanded Disability Status Scale - EDSS). Gennemsnitsalderen var 37 år med en gennemsnitlig sygdomsvarighed på 5 år. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få natalizumab 300 mg (n = 627) eller placebo (n = 315) hver 4. uge med op til 30 infusioner. Neurologisk evaluering blev udført hver 12. uge, samt når der var mistanke om et attack. MR-evalueringer for T1-vægtede gadolinium (Gd)-forstærkede læsioner og T2-hyperintense læsioner blev udført årligt.

Studiets detaljer og resultater er vist i tabel 2.

Tabel 2. AFFIRM studiet: Overordnede rammer og resultater		
Design	Monoterapi; randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret parallelgruppe studie over 120 uger	
Studiepersoner	RRMS (McDonald kriterier)	
Behandling	Placebo / natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge	
Endepunkt ved ét år	Attackhyppighed	
Endepunkt ved to år	Progression i EDSS	
Sekundære endepunkter	Afledte variabler fra attackhyppighed / afledte variabler fra MR	
Studiepersoner	Placebo	Natalizumab
Randomiseret	315	627
Fuldførte 1 år	296	609
Fuldførte 2 år	285	589
Alder, år median (område)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-anamnese, år, median (område)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)

Tabel 2. AFFIRM studiet: Overordnede rammer og resultater		
Tid siden diagnose, år median (område)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Attakker i forudgående 12 måneder, median (område)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS- <i>baseline</i> , median (område)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTATER		
Årlig attackhyppighed		
Efter ét år (primært endepunkt)	0,805	0,261
Efter to år	0,733	0,235
Ét år	Hyppighedsforhold 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
To år	Hyppighedsforhold 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Attakfri		
Efter ét år	53 %	76 %
Efter to år	41 %	67 %
Handikapudvikling		
Andel med progression ¹ (12-ugers bekræftelse; primært resultat)	29 %	17 %
	Hazard ratio 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Andel med progression ¹ (24-ugers bekræftelse)	23 %	11 %
	Hazard ratio 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MR (0-2 år)		
Median % ændring i T2-hyperintense læsioners volumen	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Gennemsnitligt antal nye eller nyligt forstørrede T2-hyperintense læsioner	11,0	1,9 (p<0,001)
Gennemsnitligt antal T1-hypointense læsioner	4,6	1,1 (p<0,001)
Gennemsnitligt antal Gd-forstærkede læsioner	1,2	0,1 (p<0,001)

¹ Progression af handikapudvikling var defineret som mindst 1,0 point stigning i EDSS fra en *baseline* EDSS ≥ 1,0 fortsat i 12 eller 24 uger eller mindst 1,5 point stigning i EDSS fra en *baseline* EDSS =0 fortsat i 12 eller 24 uger.

I undergruppen af patienter, der var indiceret til behandling af hurtigt udviklende RRMS (patienter med 2 eller flere attackker eller 1 eller flere Gd+ læsioner), var den årlige attackhyppighed 0,282 i den natalizumab-behandlede gruppe (n = 148) og 1,455 i placebo-gruppen (n = 61) (p <0,001). Hazard ratio for progression af handikapudvikling var 0,36 (95 % CI: 0,17; 0,76) p = 0,008. Disse resultater blev indhentet fra en *post hoc* analyse og bør fortolkes med forsigtighed. Der er ingen information tilgængelig vedrørende sværhedsgraden af patienternes attackker inden deres inklusion i studiet.

Tysabri-observationsprogram (TOP, IMA-06-02)

Tysabri-observationsprogrammet (TOP, IMA-06-02) var et multicenterstudie med en enkelt arm, der startede i 2007, til vurdering af sikkerheds- og virkningsudfald i den virkelige verden hos MS-patienter behandlet med Tysabri med patientopfølgingsdata i op til ca. 15 år. Studiet genererede data fra 6.319 patienter i 17 lande, herunder 1.145 patienter med op til 10 års eksponering og 102 patienter med op til 15 års eksponering.

Samlet set svarede sikkerhedsfundene i TOP-analyserne til den kendte sikkerhedsprofil for natalizumab. Patienterne viste reduktioner i annualiseret recidivrate (ARR) før behandling uanset antallet af tidligere recidiver, *baseline*-EDSS, tidligere anvendelse af immunsupprimerende lægemidler eller antallet af anvendte DMT'er før start på natalizumab. ARR i den samlede population var 0,17 (95 % CI: 0,17; 0,8) i løbet af opfølgningen på 15 år. Gennemsnitlige EDSS-scorer ved *baseline* (3,5, SD = 1,61) svarede til scorerne ved år 15 (3,4, SD = 1,97) hos patienter behandlet med natalizumab.

I alt 5.635 patienter havde fået en anden DMT før start på natalizumab. Patienterne, der skiftede fra beta-interferon, glatirameracetat eller fingolimod, havde virkningsudfald, der svarede til den samlede natalizumab-behandlede population.

Pædiatrisk population

Efter markedsføring blev der udført en meta-analyse med data fra 621 pædiatriske patienter med MS, der blev behandlet med natalizumab (medianalder 17 år, interval 7 til 18 år, 91 % ≥ 14 år. I denne analyse viste en begrænset delgruppe af patienter med tilgængelige data før behandling (158 ud af de 621 patienter) en reduktion i ARR fra 1,466 (95 % CI 1,337; 1,604) før behandling til 0,110 (95 % CI 0,094; 0,128).

Dosering med forlænget interval

I en forudspecificeret, retrospektiv analyse af amerikanske anti-JCV-antistof-positive Tysabri-patienter (Tysabri administreret intravenøst) (TOUCH-ordinationsprogram) blev risikoen for PML sammenlignet mellem patienter, der fik behandling med det godkendte doseringsinterval, og patienter, der fik behandling med forlænget doseringsinterval som identificeret i de sidste 18 måneders eksponering (*extended interval dosing* (EID), gennemsnitlige doseringsintervaller på cirka 6 uger). Størstedelen (85 %) af de patienter, der fik behandling med EID, havde fået den godkendte dosering i ≥ 1 år, før de skiftede til EID. Analysen viste en lavere risiko for PML hos patienter, der fik behandling med EID (hazard ratio = 0,06; 95 % CI for hazard ratio = 0,01 til 0,22). Virkningen af dette lægemiddel, når det administreres som EID, er ikke klarlagt, og derfor er benefit/risk-forholdet for EID ukendt (se pkt. 4.4).

Virkingen hos patienter, der skifter til længere doseringsintervaller efter ≥ 1 års behandling med den godkendte dosering af dette lægemiddel via intravenøs administration, og som ikke oplever recidiv i året op til skiftet, er modelleret. Nuværende farmakokinetisk/farmakodynamisk statistisk modellering og simulering tyder på, at risikoen for MS-sygdomsaktivitet hos patienter, der skifter til længere doseringsintervaller, kan være højere hos patienter med doseringsintervaller ≥ 7 uger. Der er ikke gennemført prospektive kliniske studier til validering af disse fund.

Der foreligger ingen kliniske data om hverken sikkerhed eller virkning af dette forlængede doseringsinterval med den subkutane administrationsvej.

Klinisk studie REFINE (subkutan formulering; population, der havde fået behandling med natalizumab [intravenøs infusion] i mindst 12 måneder i forvejen)

Subkutan administration blev vurderet i et randomiseret, blindet, parallelgruppe, fase II-studie (REFINE), der undersøgte sikkerheden, tolerabiliteten og virkningen af flere natalizumab-regimer (300 mg intravenøst hver 4. uge, 300 mg subkutan hver 4. uge, 300 mg intravenøst hver 12. uge, 300 mg subkutan hver 12. uge, 150 mg intravenøst hver 12. uge og 150 mg subkutan hver 12. uge) hos voksne studiepersoner (n = 290) med relapsing-remitterende multipel sklerose udført over en periode på 60 uger. Studiepersonerne havde fået natalizumab i mindst 12 måneder og havde ikke recidiv i 12 måneder inden randomisering. Studiets primære formål var at undersøge virkningerne af flere natalizumab-regimer på sygdomsaktiviteten og sikkerheden hos studiepersoner med RRMS. Studiets primære endepunkt var det samlede antal kombinerede, unikke, aktive (CUA) MR-scanninger for læsioner (summen af nye Gd⁺-læsioner på MR-scanninger af hjernen og nye eller nyligt

forstørrede T2-hyperintense læsioner ikke associeret med Gd⁺ på T1-vægtede scanninger). Gennemsnitlig CUA i armen med 300 mg subkutan hver 4. uge var lav (0,02) og sammenlignelig med armen med 300 mg intravenøst hver 4. uge (0,23). CUA i armene med behandling hver 12. uge var signifikant højere end i armene med behandling hver 4. uge, hvilket medførte tidlig seponering af armene med behandling hver 12. uge. På grund af studiets eksplorative karakter blev der ikke udført formelle sammenligninger af virkningerne.

Klinisk studie DELIVERY (subkutan formulering, natalizumab-naive population)

Natalizumabs virkning og sikkerhed ved subkutan administration i den natalizumab-naive MS-population blev evalueret i et fase I, randomiseret, åbent, dosisbestemmende studie (DELIVER). Tolv studiepersoner med RRMS og 14 studiepersoner med sekundær progressiv MS deltog i den subkutane behandlingsarm. Studiets primære formål var at sammenligne farmakokinetikken (PK) og farmakodynamikken (PD) af 300 mg natalizumab-enkeltdoser administreret subkutan eller intramuskulært med 300 mg natalizumab-doser administreret intravenøst hos patienter med multipel sklerose (MS). Sekundære formål omfattede undersøgelse af sikkerheden, tolerabiliteten og immunogeniciteten ved administration af gentagne doser af natalizumab subkutan eller intramuskulært. Et eksplorativt endepunkt af dette studie omfattede antallet af nye Gd⁺-læsioner på MR-scanninger af hjernen fra *baseline* til uge 32. Ingen af studiepersonerne behandlet med natalizumab havde Gd⁺-læsioner efter *baseline*, uanset deres sygdomsstadie (RRMS eller sekundær progressiv MS), tildelt administrationsvej, eller tilstedeværelsen af Gd⁺-læsioner ved *baseline*. På tværs af populationerne med RRMS og sekundær progressiv MS oplevede 2 patienter i gruppen, der fik natalizumab 300 mg subkutan, angreb sammenlignet med 3 patienter i gruppen, der fik natalizumab 300 mg ved intravenøs infusion. Et begrænset antal patienter samt inter- og intrapatientvariabilitet forhindrer meningsfulde sammenligninger af virkningsdata mellem grupperne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Natalizumabs farmakokinetik efter subkutan administration blev evalueret i 2 studier. DELIVER var et fase I, randomiseret, åbent, dosisbestemmende studie til evaluering af farmakokinetikken ved subkutan og intramuskulær natalizumab hos studiepersoner med MS (RRMS eller sekundær progressiv MS) (n = 76) (se pkt. 5.1 for en beskrivelse af REFINE-studiet).

Der blev gennemført en opdateret populations-farmakokinetisk analyse bestående af 11 studier (udført med subkutan og intravenøst administreret natalizumab) og data med seriel PK-prøvetagning målt ved en industristandardtest. Den omfattede over 1.286 studiepersoner, der fik doser fra 1 til 6 mg/kg og faste doser på 150/300 mg.

Absorption

Absorptionen fra injektionsstedet til systemisk cirkulation efter subkutan administration blev karakteriseret efter førsteordens absorption med en modelestimeret forsinkelse på 3 timer. Der blev ikke identificeret kovariater.

Natalizumabs biotilgængelighed efter subkutan administration var 84 % estimeret ved brug af den opdaterede populations-farmakokinetiske analyse. Efter subkutan administration af 300 mg natalizumab blev peak-værdierne ($C_{\max}$) nået efter cirka 1 uge ($t_{\max}$: 5,8 dage, interval fra 2 til 7,9 dage).

Det gennemsnitlige $C_{\max}$ for RRMS-deltagere var 35,44 µg/ml (interval 22,0 til 47,8 µg/ml), hvilket var 33 % af peak-værdierne, der blev opnået efter intravenøs administration.

Flere subkutane doser på 300 mg administreret hver 4. uge medførte sammenlignelig C_{trough} til 300 mg administreret intravenøst hver 4. uge. Den forventede tid til *steady state* var cirka 24 uger. Ved både intravenøs og subkutan administration af natalizumab (hver 4. uge) medførte C_{trough} værdier sammenlignelig $\alpha 4\beta 1$ integrin-binding.

Fordeling

Både intravenøs og subkutan administrationsvej havde den samme fordeling af PK-parametre (CL , V_{ss} og $t_{1/2}$) og samme sæt kovariater som beskrevet i den opdaterede populations-farmakokinetiske analyse.

Median *steady state* distributionsvolumenet var 5,58 l (5,27 til 5,92 l, 95 % konfidensinterval).

Elimination

Populationens-medianestimatet for lineær clearance var 6,21 ml/t (5,60 til 6,70 ml/t, 95 % konfidensinterval) og den estimerede median for halveringstid var 26,8 dage. Det 95. percentil-interval for den terminale halveringstid er fra 11,6 til 46,2 dage.

Populationsanalysen af 1.286 patienter så på virkninger på farmakokinetikken af udvalgte kovariater inklusive legemsvægt, alder, køn, tilstedeværelse af anti-nalizumab antistoffer og formulering. Kun legemsvægt, tilstedeværelse af anti-nalizumab antistoffer og formuleringen, der blev anvendt i fase 2-studierne, viste sig at påvirke natalizumab-fordelingen. Clearance af natalizumab steg med legemsvægt på en mindre-end proportional måde, således at en +/- 43 % ændring i legemsvægt kun resulterede i en -38 % til 36 % ændring i clearance. Tilstedeværelsen af persisterende anti-nalizumab-antistoffer forøgede clearance af natalizumab ca. 2,54 gange, svarende til de reducerede serum-nalizumab-koncentrationer, der blev observeret hos patienter, der var persisterende antistof-positive.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

I overensstemmelse med den farmakologiske aktivitet af natalizumab viste ændringer i transporten af lymfocytter sig som en stigning i antallet af hvide blodlegemer såvel som en forøget miltvægt i de fleste *in vivo* studier. Disse ændringer var reversible og syntes ikke at have nogen uønskede toksikologiske konsekvenser.

I dyrestudier med mus blev vækst og metastasering af melanom og lymfoblastiske leukæmitumorceller ikke forøget ved administration af natalizumab.

Der blev ikke observeret klastogene eller mutagene virkninger af natalizumab i Ames tests eller human kromosomaberrationstests. Natalizumab udviste ingen virkninger på *in vitro* prøver af $\alpha 4$ -integrin-positiv tumor linje proliferation eller cytotoxicitet.

Reduktion i fertiliteten hos marsvinehunner blev observeret i ét studie ved doseringsniveauer, der overskred den humane dosis. Natalizumab havde ingen effekt på fertiliteten hos hanner.

Virkningerne af natalizumab på reproduktion blev evalueret i 5 studier - 3 med marsvin og 2 med *cynomolgus* aber. Disse studier viste ingen tegn på teratogene virkninger eller virkninger på væksten af afkommet. I ét studie med marsvin blev der observeret en lille reduktion i overlevelsesraten hos afkommet. I et studie med aber var antallet af aborter fordoblet hos natalizumab-behandlede (30 mg/kg) grupper i forhold til matchende kontrolgrupper. Dette var resultatet af en høj incidens af aborter i de behandlede grupper i den første kohorte, og dette blev ikke observeret i den anden kohorte. Der er ikke blevet observeret virkninger på abortraterne i noget andet studie. Et studie med drægtige *cynomolgus* aber påviste natalizumab relaterede ændringer på fostret. Ændringerne omfattede mild anæmi, reduceret blodpladetal, øget miltvægt og reduceret lever- og thymusvægt. Disse ændringer var associeret med forøget ekstramedullær hæmatopoiese i milten, thymus atrofi og nedsat hepatisk hæmatopoiese. Blodpladetal var ligeledes reduceret hos afkom født af hunner, der var blevet behandlet med natalizumab indtil fødslen. Der var derimod intet tegn på anæmi hos afkommet. Alle ændringer blev observeret ved doser, der overskred den humane dosis, og var reversible efter clearance af natalizumab.

Hos *cynomolgus* aber, der blev behandlet med natalizumab indtil fødsel, blev lave niveauer af natalizumab påvist i brystmælken hos nogle af dyrene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatheptahydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

De fyldte injektionssprøjter kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en periode på højst 24 timer i alt, inklusive den tid det tager at opnå stuetemperatur med henblik på administration. Injektionssprøjterne kan stilles tilbage i køleskabet og anvendes inden den udløbsdato, der er angivet på etiketten og kartonen. Dato og tidspunkt for fjernelse af pakningen fra køleskabet skal noteres på kartonen. Injektionssprøjterne skal kasseres, hvis de har været opbevaret uden for køleskabet i mere end 24 timer. Der må ikke anvendes eksterne varmekilder, såsom varmt vand, til at opvarme de fyldte injektionssprøjter.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver fyldt injektionssprøjte består af en fyldt injektionssprøjte af glas (type IA) med en gummiprop og en hård kanylehætte af termoplast, der indeholder 1 ml opløsning. Der er påsat en 27 gauge kanyle på injektionssprøjten. Hver fyldt injektionssprøjte har et kanylebeskyttelsessystem, der automatisk dækker den eksponerede kanyle, når stemplet er trykket helt i bund.

Pakningsstørrelser:

Pakning med to 150 mg fyldte injektionssprøjter til én dosis.

Multipakning med seks 150 mg fyldte injektionssprøjter (3 pakninger med 2 sprøjter), til tre doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/06/346/002
EU/1/06/346/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. juni 2006
Dato for seneste fornyelse: 18. april 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Biogen MA Inc.
5000 Davis Drive
Morrisville
North Carolina 27560
USA

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Afhængigt af hvordan Tysabri-behandlede patienter på nuværende tidspunkt monitoreres nationalt, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og de nationalt ansvarlige myndigheder drøfte og aftale foranstaltninger for yderligere at fremme denne monitorering på passende vis (f.eks. registre, overvågningsstudier efter markedsføringen). Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal implementere de aftalte foranstaltninger vedrørende monitorering inden for en tidsramme, som er aftalt med de nationalt ansvarlige myndigheder.

Undervisningsprogrammet er beregnet til at rådgive sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner om muligheden og risikofaktorerne for udvikling af PML, PML-diagnosen og -behandlingen, samt identifikationen og behandlingen af mulige følgevirkninger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i de medlemsstater, hvor Tysabri markedsføres, sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, der forventes at ordinere/anvende Tysabri, har adgang til/forsynes med undervisningsmaterialerne anført nedenfor. Inden implementeringen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af undervisningsmaterialerne, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

- Undervisningsmateriale til sundhedspersoner:
 - Produktresumé
 - Information til lægen og retningslinjer for behandling
 - Til sundhedspersoner, der administrerer Tysabri s.c. uden for et specialiseret hospitalsmiljø:
 - Præ-administrationstjekliste
 - Yderligere oplysninger til sundhedspersoner.
- Patientinformationspakke:
 - Indlægsseddel
 - Patientinformationskort
 - Formularer til behandlingsstart og til fortsat behandling
 - Formular til afbrydelse af behandlingen
 - Til patienter og omsorgspersoner, der administrerer Tysabri s.c.: Præ-administrationstjekliste

Dette undervisningsmateriale skal indeholde følgende hovedelementer:

Information til lægen og retningslinjer for behandling:

- Baggrundsinformation om den øgede risiko for atypiske/opportunistiske infektioner, især PML, som kan optræde i forbindelse med Tysabri-behandling, herunder en udførlig drøftelse af data (herunder **epidemiologi, ætiologi og patologi**) angående udviklingen af PML hos Tysabri-behandlede patienter.
- Oplysninger relateret til **identifikationen af risikofaktorer** for Tysabri-associeret PML, herunder oplysninger om PML-risikoestimeringsalgoritmen, der opsummerer PML-risikoen efter risikofaktor (anti-John Cunningham-virus [JCV]-antistof-status, tidligere brug af immunsupprimerende lægemidler og behandlingsvarighed [efter behandlingsår]) og stratifikation af denne risiko efter indekssværdi, hvis relevant.
- **Oplysninger om forlængelse af doseringsintervallet for PML-risikoreduktion**, herunder en påmindelse om den godkendte doseringsplan. Reduktionen i PML-risiko er baseret på data fra intravenøs administration. Der foreligger ingen data om sikkerheden eller virkningen af dosering hver 6. uge med subkutan administration.
- Inkludering af **overvågningsvejledning** for MR og anti-JCV-antistof baseret på PML-risiko, herunder anbefalet tidsplan, protokoller og fortolkning af resultater.

- Oplysninger med hensyn til **diagnosticering af PLM**, herunder principper, klinisk vurdering (herunder MR-scanning og laboratorieprøver) samt differentiering mellem PML og MS.
- **Behandlingsanbefalinger** i tilfælde af formodet PML, herunder overvejelser af virkningen af PLEX-behandling og behandlingen af associeret IRIS.
- Oplysninger om **prognosen** for PML, herunder oplysninger om forbedrede udfald observeret hos asymptomatiske PML-patienter.
- En påmindelse om, at uanset om patienten har risikofaktorer for PML eller ej, bør der foretages øget klinisk overvågning for PML hos alle patienter i behandling med Tysabri og i 6 måneder efter **seponering af behandlingen**.
- En erklæring om, at alle tilgængelige data til karakterisering af PML-risiko stammer fra den intravenøse administrationsvej. I betragtning af de tilsvarende PD-profiler antages det, at der er samme PML-risiko og relevante risikofaktorer for forskellige administrationsveje.
- En påmindelse om behovet for at drøfte benefit/risk-profilen ved Tysabri-behandling med patienten, samt kravet om at udlevere patientinformationspakken.
- En påmindelse om, at det er den behandlende speciallæges ansvar at bestemme patientens egnethed til subkutan administration af Tysabri uden for et specialiseret hospitalsmiljø med jævne mellemrum og at sikre passende overvågning for PML (herunder risikofaktorer og MR-screening).
- En erklæring om, at subkutan administration af Tysabri uden for et specialiseret hospitalsmiljø ikke erstatter behovet for regelmæssig kontakt med og klinisk overvågning fra patientens behandlende speciallæge.

Præ-administrationstjekliste:

- Præ-administrationstjeklisten er udformet til at hjælpe administrerende sundhedspersoner og administrerende patienter/omsorgspersoner med at identificere risikofaktorer for og tidlige tegn og symptomer på PML.
- Præ-administrationstjeklisten skal anvendes af både sundhedspersoner, der administrerer Tysabri s.c. uden for et specialiseret hospitalsmiljø, og af patienter og omsorgspersoner, der administrerer Tysabri s.c., og skal gennemgås før hver Tysabri s.c.-administration.
- Vejledning baseret på patientens/omsorgspersonens besvarelser på tjeklisten for eskalering til den tilsynsførende speciallæge, hvis ansvar det fortsat er at bestemme de næste skridt vedrørende hensigtsmæssigheden og tidspunktet for administration af Tysabri, hvis der er mistanke om tegn, symptomer eller nye risikofaktorer for PML.
- En erklæring om, at tjeklisten ikke er tiltænkt som en erstatning for en konsultation med patientens behandlende speciallæge.

Yderligere oplysninger til sundhedspersoner:

- Baggrundsinformation om PML, så sundhedspersonen kan få en bedre forståelse af præ-administrationstjeklisten og anvendeligheden heraf.
- Oplysninger relateret til **identifikationen af risikofaktorer** for Tysabri-associeret PML, herunder oplysninger om PML-risikostimeringsalgoritmen, der opsummerer PML-risikoen efter risikofaktor (anti-John Cunningham-virus [JCV]-antistof-status, tidligere brug af

immunsupprimerende lægemidler og behandlingsvarighed [efter behandlingsår]) og stratifikation af denne risiko efter indekssværdi, hvis relevant.

- En påmindelse om, at uanset om patienten har risikofaktorer for PML eller ej, bør der foretages øget klinisk overvågning for PML hos alle patienter i behandling med Tysabri og 6 måneder efter **seponering af behandlingen**.
- Oplysninger vedrørende klinisk vurdering af PML, herunder kliniske træk, der kan hjælpe med at skelne MS-læsioner fra PML.
- En erklæring om, at alle tilgængelige data til karakterisering af PML-risiko stammer fra den intravenøse administrationsvej. I betragtning af de tilsvarende PD profiler antages det, at der er samme PML-risiko og relevante risikofaktorer for forskellige administrationsveje.
- En påmindelse om, at patienten skal have udleveret patientinformationskortet, og at kortet kan rekvireres hos Biogens lokale datterselskab.
- En påmindelse om, at det er den behandlende speciallæges ansvar at bestemme patientens egnethed til subkutan administration af Tysabri uden for et specialiseret hospitalsmiljø med jævne mellemrum og at sikre passende overvågning for PML (herunder risikofaktorer og MR-screening).
- En erklæring om, at subkutan administration af Tysabri uden for et specialiseret hospitalsmiljø ikke erstatter behovet for regelmæssig kontakt med og klinisk overvågning fra patientens behandlende speciallæge.

Patientinformationskort:

- Påmindelse til patienterne om at vise kortet til enhver læge og/eller omsorgsperson, der er involveret i deres behandling, og at have kortet med sig i 6 måneder efter den sidste dosis Tysabri.
- Påmindelse til patienten om at læse indlægssedlen omhyggeligt, før behandling med Tysabri påbegyndes, samt ikke at påbegynde behandling med Tysabri, hvis de har et alvorligt problem med immunsystemet.
- Påmindelse til patienter om ikke at tage andre lægemidler til langtidsbehandling af MS, mens de får Tysabri.
- En beskrivelse af PML, mulige symptomer og behandling af PML.
- En påmindelse om, hvor bivirkninger skal indberettes.
- Oplysninger om patienten, den behandlende læge og datoen Tysabri blev startet.
- Påmindelse til patienter, der selv administrerer, og omsorgspersoner, der administrerer Tysabri s.c., om at gennemgå præ-administrationstjeklisten før hver administration af Tysabri s.c. Hvis der bemærkes et eller flere symptomer på PML, må Tysabri s.c. ikke administreres, og den ordinerende læge skal straks underrettes.

Formularer til behandlingsstart og til fortsat behandling:

- Information om PLM og IRIS, herunder risikoen for at udvikle PML under Tysabri-behandlingen, stratificeret i forhold til tidligere behandling med immunsupprimerende lægemidler og JCV-infektion.

- Bekræftelse af, at lægen har drøftet risikoen for at udvikle PML og IRIS, hvis behandlingen afbrydes på grund af mistanke om PML, samt bekræftelse af, at patienten har forstået risikoen ved PML, og at patienten har modtaget en kopi af formularen til behandlingsstart samt et patientinformationskort.
- Patientoplysninger og den ordinerende læges navn.
- Formularen til fortsat behandling skal indeholde elementerne fra formularen til behandlingsstart og desuden en redegørelse for, at risikoen for PML øges med behandlingsvarigheden, og at behandling ud over 24 måneder medfører en yderligere risiko.

Formular til afbrydelse af behandlingen:

- Information til patienten om, at der er rapporteret om PML op til 6 måneder efter ophør med Tysabri, og at patienten derfor skal have patientinformationskortet på sig efter behandlingsophør.
- Påmindelse vedrørende PML-symptomer, og hvornår MR-scanning kan være indiceret.
- Indberetning af bivirkninger

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tysabri 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
natalizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert 15 ml hætteglas med koncentrat indeholder 300 mg natalizumab (20 mg pr. ml). Efter fortynding indeholder infusionsvæske, opløsningen cirka 2,6 mg/ml natalizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat; dinatriumphosphatheptahydrat; natriumchlorid; polysorbat 80 (E 433) og vand til injektionsvæsker.

Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 x 15 ml hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse.

Fortyndes inden infusion.

Må ikke rystes efter fortyndingen.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN****7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/06/346/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tysabri 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
natalizumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Fortyndes inden infusion. Må ikke rystes efter fortyndingen.

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

15 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tysabri 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
natalizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 150 mg natalizumab i 1 ml opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat; dinatriumphosphatheptahydrat; natriumchlorid; polysorbat 80 (E 433) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
2 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Anvend to 150 mg injektionssprøjter.
Fuld dosis = 300 mg

**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Injektionssprøjter kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i op til 24 timer i alt.

Anfør den samlede tid uden for køleskabet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/346/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tysabri 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MULTIPAKNING YDRE KARTON**

Fylt injektionssprøjte 150 mg multipakning (med blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tysabri 150 mg injektionsvæske, opløsning i fylt injektionssprøjte
natalizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 150 mg natalizumab i 1 ml opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat; dinatriumphosphatheptahydrat; natriumchlorid;
polysorbat 80 (E 433) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 6 (3 pakninger med 2) fyldte injektionssprøjter med 150 mg.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Anvend to 150 mg injektionssprøjter.
Fuld dosis = 300 mg



8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Injektionssprøjter kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i op til 24 timer i alt.

Anfør den samlede tid uden for køleskabet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/06/346/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tysabri 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MULTIPAKNING INDRE KARTON**

Fylt injektionssprøjte 150 mg multipakning (uden blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tysabri 150 mg injektionsvæske, opløsning i fylt injektionssprøjte
natalizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 150 mg natalizumab i 1 ml opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat; dinatriumphosphatheptahydrat; natriumchlorid;
polysorbat 80 (E 433) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

2 fyldte injektionssprøjter. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Anvend to 150 mg injektionssprøjter.
Fuld dosis = 300 mg

**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Injektionssprøjter kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i op til 24 timer i alt.

Anfør den samlede tid uden for køleskabet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/06/346/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tysabri 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BAKKE TIL INJEKTIONSSPRØJTE

1. ANDET

Anvend to 150 mg injektionssprøjter

Fuld dosis = 300 mg

Tekst, der skal anføres på den aftagelige del:

2 x Tysabri 150 mg s.c.

Lot

EXP

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tysabri 150 mg injektion
natalizumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tysabri 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning natalizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Foruden denne indlægsseddel vil du modtage et patientinformationskort. Det indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal kende, inden og under behandlingen med Tysabri.

- Gem indlægssedlen og patientinformationskortet. Du kan få brug for at læse begge dele igen.
- Det er vigtigt, at du har indlægssedlen og patientinformationskortet på dig under behandlingsforløbet og i 6 måneder efter den sidste dosis af dette lægemiddel, da bivirkninger kan forekomme selv efter, at du er ophørt med behandlingen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Tysabri
3. Sådan gives Tysabri
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tysabri anvendes til behandling af multipel sklerose (MS) hos voksne. Det indeholder det aktive stof natalizumab. Dette kaldes et *monoklonalt antistof*.

MS forårsager betændelse i hjernen, hvilket beskadiger nervecellerne. Betændelsen forekommer, når hvide blodlegemer trænger ind i hjernen og rygmærken. Dette lægemiddel forhindrer de hvide blodlegemer i at trænge ind i hjernen. Dette reducerer nervebeskadigelse forårsaget af MS.

Symptomer på multipel sklerose

Symptomerne fra MS varierer fra patient til patient, og du vil måske opleve nogle af dem eller måske ingen.

De kan omfatte: gangproblemer; følelsesløshed i ansigt, arme eller ben; problemer med synet; træthed; en følelse af at være ude af balance eller opløftet; blære- og tarmproblemer; besvær med at tænke og koncentrere sig; depression; akut eller kronisk smerte; seksuelle problemer; stivhed og muskelspasmer.

Når symptomerne blusser op, kaldes det et angreb (også kendt som en eksacerbation eller et relaps). Når der optræder et angreb, vil du måske bemærke symptomerne pludseligt inden for nogle få timer, eller du vil opleve, at symptomerne udvikler sig langsomt over flere dage. Symptomerne vil derefter normalt aftage gradvis (dette kaldes en remission).

Sådan kan Tysabri hjælpe

I studier har dette lægemiddel cirka halveret udviklingen af invalidisering forårsaget af MS og har nedsat antallet af MS-angreb med cirka to tredjedele. Mens du får behandling med dette lægemiddel,

vil du muligvis ikke bemærke nogen forbedring, men lægemidlet kan alligevel virke ved at forebygge forværring i din MS.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Tysabri

Inden du påbegynder behandlingen med dette lægemiddel, er det vigtigt, at du og din læge har diskuteret, hvilke fordele du kan forvente at få af denne behandling, og hvilke risici der er forbundet med behandlingen.

Du må ikke få Tysabri

- Hvis du er **allergisk** over for natalizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tysabri (angivet i punkt 6).
- Hvis du er blevet **diagnosticeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)**. PML er en ikke almindelig infektionssygdom i hjernen.
- Hvis du har et alvorligt problem med dit **immunsystem**. Det kan være på grund af sygdom (såsom hiv) eller et lægemiddel, du tager, eller har taget tidligere (se nedenfor).
- Hvis du tager **lægemidler, der påvirker dit immunsystem**, herunder visse andre lægemidler til behandling af MS. Disse lægemidler kan ikke anvendes sammen med Tysabri.
- Hvis du **har kræft** (medmindre det er den type hudkræft, som kaldes basalcelle-karcinom).

Advarsler og forsigtighedsregler

Du skal drøfte med lægen, om Tysabri er den bedst egnede behandling til dig. Gør det, før du begynder at tage Tysabri, og når du har fået Tysabri i mere end to år.

Mulig hjerneinfektion (PML)

Nogle personer, der får dette lægemiddel (færre end 1 ud af 100) har haft en ikke almindelig hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan føre til svære funktionstab (invaliditet) eller død.

- Før påbegyndelse af behandlingen **får alle patienter taget en blodprøve**, der er arrangeret af lægen, for JC-virusinfektion. JC-virus er en almindelig virus, der normalt ikke gør dig syg. PML er imidlertid forbundet med en stigning af JC-virus i hjernen. Årsagen til, at denne stigning forekommer hos nogle patienter, der får behandling med Tysabri, er ikke kendt. Lægen vil undersøge dit blod før og under behandlingen, for at kontrollere om du har antistoffer mod JC-virus, hvilket er et tegn på, at du er blevet inficeret med JC-virus.
- Din læge vil arrangere en **MR-scanning**, som gentages under behandlingen for at udelukke PML.
- **Symptomerne på PML** kan ligne et MS-angreb (se punkt 4, *Bivirkninger*). Du kan også få PML op til 6 måneder efter behandlingen med Tysabri er ophørt.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker, at din MS bliver værre, eller hvis du bemærker nye symptomer, mens du er i behandling med Tysabri eller i op til 6 måneder herefter.

- **Fortæl din partner eller dine omsorgspersoner** om, hvad de skal lægge mærke til (se også punkt 4, *Bivirkninger*). Nogle symptomer kan være svære at bemærke selv, som for eksempel ændringer i humør eller opførsel, forvirring, besvær med at tale eller kommunikere. Hvis du får

nogle af disse symptomer, **skal du måske have foretaget yderligere undersøgelser**. Hold øje med disse symptomer i 6 måneder efter du er stoppet med Tysabri.

- Gem patientinformationskortet, som lægen har givet dig. Det indeholder disse oplysninger. Vis det til din partner eller dine omsorgspersoner.

Tre ting kan øge din risiko for PML med Tysabri. Hvis du har to eller flere af disse risikofaktorer, er risikoen yderligere øget:

- **Hvis du har antistoffer mod JC-virus** i blodet. Det er tegn på, at virusset er i din krop. Du får undersøgt dette vha. blodprøver før og under behandlingen med Tysabri.
- **Hvis du får behandling med Tysabri i længere tid**, især hvis det er i mere end to år.
- **Hvis du tager et lægemiddel, der kaldes et immunsuppressivt middel**, der sænker dit immunsystems aktivitet.

JC-virus forårsager også **en anden tilstand**, der kaldes JCV-granularcelle-neuronopati (GCN), som er blevet indberettet hos patienter, der får Tysabri. Symptomerne på JCV GCN ligner symptomerne på PML.

Ved lav risiko for at få PML kan din læge gentage blodprøven regelmæssigt for at undersøge, at:

- du stadig ikke har antistoffer mod JC-viruset i dit blod
- hvis du er blevet behandlet i mere end 2 år, at du stadig har et lavt niveau af JC-virus-antistoffer i dit blod.

Hvis du får PML

PML kan behandles, og Tysabri-behandlingen bliver stoppet. Nogle personer kan dog få en reaktion, når Tysabri fjernes fra kroppen. Denne reaktion (kaldet IRIS eller immunrekonstitutionssyndrom) kan medføre, at din tilstand bliver værre, herunder at din hjernefunktion forringes.

Hold øje med andre infektioner

Andre infektioner end PML kan også være alvorlige og kan være forårsaget af vira, bakterier eller andre årsager.

Fortæl straks lægen eller sygeplejersken, hvis du tror, du har en infektion (se også punkt 4, *Bivirkninger*).

Ændringer i blodplader

Natalizumab kan reducere blodpladerne, som forårsager størkning. Dette kan medføre en tilstand kaldet trombocytopeni (se punkt 4), hvor dit blod ikke størkner hurtigt nok til at stoppe blødning. Dette kan medføre blå mærker samt andre mere alvorlige problemer såsom svær blødning. Du skal straks tale med din læge, hvis du har uforklarlige blå mærker, røde eller lilla pletter på huden (kaldet petekkier), blødning fra hudrifter, der ikke stopper eller siver, vedvarende blødning fra gummerne eller næsen, blod i urinen eller afføringen eller blødning i det hvide i øjnene.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Tysabri

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

- Du **må ikke** få dette lægemiddel, hvis du er i behandling med lægemidler, der påvirker dit **immunsystem**, herunder visse andre lægemidler til behandling af MS.

- Du vil muligvis ikke kunne bruge dette lægemiddel, hvis du **tidligere** har fået lægemidler, der påvirker immunsystemet.

Graviditet og amning

- **Brug ikke dette lægemiddel, hvis du er gravid**, medmindre du har talt med din læge om dette. Sørg for omgående at fortælle det til din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.
- **Du må ikke amme, mens du får Tysabri**. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal vælge at stoppe med amme eller stoppe med at bruge lægemidlet.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Lægen vil tage risikoen for barnet og fordelen for moderen i betragtning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Svimmelhed er en meget almindelig bivirkning. Hvis du er svimmel, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Tysabri indeholder polysorbat 80 (E 433)

Dette lægemiddel indeholder 3 mg polysorbat 80 pr. hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

Tysabri indeholder natrium

Hvert hætteglas med dette lægemiddel indeholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium. Efter fortynding indeholder dette lægemiddel 17,7 mmol (eller 406 mg) natrium pr. dosis. Dette skal tages i betragtning, hvis du er på en diæt med lavt salt (natrium) indhold.

3. Sådan gives Tysabri

Du vil få Tysabri som en i.v. (i en vene) infusion af en læge, der har erfaring i behandling af MS. Din læge kan skifte dig direkte fra et andet lægemiddel for MS til Tysabri, hvis der ikke er tegn på problemer forårsaget af din tidligere behandling.

- Lægen vil bestille **blodprøver** for at undersøge, om du har antistoffer mod JC-virus og andre problemer.
- Lægen vil arrangere en **MR-scanning**, som gentages under behandlingen.
- **For at skifte fra nogle MS-lægemidler** kan lægen råde dig til at vente i et vist tidsrum, for at sikre, at det meste af den tidligere medicin er ude af kroppen.
- Den anbefalede dosis til voksne er 300 mg, givet én gang hver 4. uge.
- Tysabri skal fortyndes, inden du får det. Det gives som drop i en vene (ved intravenøs infusion), sædvanligvis i armen. Dette varer cirka 1 time.
- Information til læger og sundhedspersoner, om hvordan lægemidlet klargøres og indgives, findes sidst i denne indlægsseddel.

Hvis du stopper med at bruge Tysabri

Regelmæssig dosering med Tysabri er vigtig, især i de første par måneder af behandlingen. Det er vigtigt, at du fortsætter med din medicin, så længe din læge mener, at det er gavnligt for dig. Patienter,

der fik én eller to behandlinger med Tysabri og derefter ingen behandling i en periode på tre måneder eller mere, havde større sandsynlighed for at få en allergisk reaktion, når behandlingen blev genoptaget.

Observation for allergiske reaktioner

Nogle få patienter har haft en allergisk reaktion over for dette lægemiddel. Lægen vil muligvis observere for allergiske reaktioner under infusionerne og i 1 time bagefter. Se også punkt 4, *Bivirkninger*.

Hvis du har glemt din Tysabri-dosis

Hvis du har glemt din sædvanlige dosis Tysabri, skal du aftale med din læge at få den så hurtigt som muligt. Du skal derefter fortsætte med at få din dosis Tysabri hver 4. uge.

Virker Tysabri altid?

Hos nogle få patienter, der får Tysabri, stopper kroppens naturlige forsvar med tiden lægemidlet i at virke korrekt, da kroppen udvikler antistoffer mod lægemidlet. Lægen kan beslutte, om lægemidlet ikke virker korrekt for dig gennem blodprøver, og vil stoppe behandlingen, hvis det er nødvendigt.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om. Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal omgående med din læge eller sygeplejerske, hvis du bemærker noget af følgende.

Tegn på hjerneinfektion

- Ændringer i personlighed og adfærd såsom forvirring, konfusion eller bevidsthedstab
- Krampeanfald (anfald)
- Hovedpine
- Kvalme/opkastning
- Nakkestivhed
- Ekstrem følsomhed for skarpt lys
- Feber
- Udslæt (hvor som helst på kroppen)

Disse symptomer kan være forårsaget af en infektion i hjernen (*encephalitis eller PML*) eller i hjernehinden (*meningitis*).

Tegn på andre alvorlige infektioner

- Feber af ukendt årsag
- Voldsom diarré
- Åndenød
- Længerevarende svimmelhed
- Hovedpine
- Vægttab
- Sløvhed
- Synsnedsættelse
- Smertende eller rødt/røde øje/øjne

Tegn på en allergisk reaktion

- Kløende udslæt (*nældefeber*)
- Hævelse af ansigt, læber eller tunge
- Åndedrætsbesvær
- Smerte eller ubehag i brystet
- Blodtryksstigning eller blodtryksfald (dette vil din læge eller sygeplejerske opdage, hvis de overvåger dit blodtryk)

Disse bivirkninger er mest sandsynlige under eller lige efter infusionen.

Tegn på mulige leverproblemer

- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- Usædvanlig mørkfarvning af urinen
- Unormal leverfunktionstest

Tal straks med lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogle af bivirkningerne angivet ovenfor, eller hvis du mener, du har en infektion. **Vis patientinformationskortet** og denne indlæggsseddel til alle læger og sygeplejersker, der behandler dig, ikke kun til din neurolog.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Urinvejsinfektion
- Ondt i halsen og løbende eller tilstoppet næse
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Kvalme
- Ledsmarter
- Træthed
- Svimmelhed, kvalme, kløe og kulderystelser under eller umiddelbart efter infusion

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Anæmi (nedsat antal røde blodlegemer, som kan medføre bleghed, åndenød og manglende energi)
- Allergi (*overfølsomhed*)
- Kulderystelser
- Kløende udslæt (*nældefeber*)
- Opkastning
- Feber
- Åndenød (*dyspnø*)
- Rødmen af ansigt eller krop
- Herpesinfektioner
- Ubehag rundt om stedet, hvor du fik din infusion. Du kan opleve blodudtrækninger, rødme, smerter, kløe eller hævelse

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Svær allergi (*anafylaktisk reaktion*)
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
- Betændelsestilstand efter ophør med lægemidlet
- Ansigtshævelse
- En stigning i antallet af hvide blodlegemer (*eosinofili*)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Herpesinfektion i øjet
- Alvorlig anæmi (nedsat antal røde blodlegemer, som kan medføre bleghed, åndenød og manglende energi)
- Alvorlig hævelse under huden

- Højt niveau af bilirubin i blodet (*hyperbilirubinæmi*), som kan forårsage symptomer såsom gulfarvning af øjne eller hud, feber og træthed
- Reduktion i blodplader
- Nemt ved at få blå mærker (purpura (mindre blødning i hud og slimhinder))

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de foreliggende data)

- Usædvanlige infektioner (såkaldte ”*opportunistiske infektioner*”)
- Leverskade

Tal med din læge så hurtigt som muligt, hvis du mener, at du har en infektion.

Du vil også finde denne information i det patientinformationskort, som din læge har givet dig.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas:

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Fortyndet opløsning:

Efter fortynding anbefales omgående anvendelse. Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes omgående, skal den opbevares ved 2 °C til 8 °C og infunderes inden for 24 timer efter fortynding.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler i væsken, og/eller hvis væsken i hætteglasset er misfarvet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tysabri indeholder:

Aktivt stof: natalizumab. Hvert 1 ml hætteglas med koncentrat indeholder 300 mg natalizumab (20 mg pr. ml). Når opløsningen er fortyndet, indeholder infusionsvæsken cirka 2,6 mg natalizumab pr. ml.

Øvrige indholdsstoffer:

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Dinatriumphosphatheptahydrat

Natriumchlorid (se punkt 2 ‘Tysabri indeholder natrium’)

Polysorbat 80 (E 433)

Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Tysabri er en klar, farveløs til lettere uigennemsigtig væske.

Hver karton indeholder ét hætteglas af glas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

ЕВОФАРМА ЕООД
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 9880

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersoner:

1. Undersøg Tysabri hætteglasset for partikler inden fortynding og indgivelse. Hvis der observeres partikler, og/eller hvis væsken i hætteglasset ikke er farveløs, klar til let opaliserende, må hætteglasset ikke anvendes.
2. Brug aseptisk teknik, når lægemidlet klargøres. Tag flip-off hættten af hætteglasset. Stik kanylen ind i hætteglasset gennem midten af gummipropen, og udtræk 15 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
3. Tilfør de 15 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning til 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Vend forsigtigt opløsningen for at blande den helt. Må ikke rystes.
4. Tysabri må ikke blandes med andre lægemidler eller opløsningsmidler.
5. Undersøg det fortyndede lægemiddel visuelt for partikler eller misfarvning inden administrationen. Produktet må ikke anvendes, hvis det er misfarvet, eller hvis der observeres fremmede partikler.
6. Det fortyndede lægemiddel skal anvendes så hurtigt som muligt og inden for 24 timer efter fortynding. Hvis det fortyndede lægemiddel opbevares ved 2 °C til 8 °C (må ikke nedfryses), skal man lade opløsningen få stuetemperatur inden infusionen.
7. Den fortyndede opløsning skal infunderes intravenøst over 1 time med en hastighed på cirka 2 ml i minuttet.
8. Efter at infusionen er gennemført, gennemskylles i.v.-slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
9. Hvert enkelt hætteglas er til engangsbrug.

10. For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn (Tysabri) og batchnummer tydeligt registreres.
11. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til patienten

Tysabri 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte natalizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Foruden denne indlægsseddel vil du modtage et patientinformationskort og, hvis du selv eller en omsorgsperson administrerer behandlingen, en præ-administrationstjekliste. Disse indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal kende, inden og under behandlingen med Tysabri.

- Gem indlægssedlen og patientinformationskortet. Du kan få brug for at læse begge dele igen. Det er vigtigt, at du har indlægssedlen og patientinformationskortet på dig under behandlingsforløbet og i 6 måneder efter den sidste dosis dette lægemiddel, da bivirkninger kan forekomme selv efter, at du er ophørt med behandlingen. Hvis du eller din omsorgsperson administrerer behandlingen, skal præ-administrationstjeklisten gennemgås før hver dosis.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Tysabri
3. Sådan gives Tysabri
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tysabri anvendes til behandling af multipel sklerose (MS) hos voksne. Det indeholder det aktive stof natalizumab. Dette kaldes et *monoklonalt antistof*.

MS forårsager betændelse i hjernen, hvilket beskadiger nervecellerne. Betændelsen forekommer, når hvide blodlegemer trænger ind i hjernen og rygmærven. Dette lægemiddel forhindrer de hvide blodlegemer i at trænge ind i hjernen. Dette reducerer nervebeskadigelse forårsaget af MS.

Symptomer på multipel sklerose

Symptomerne fra MS varierer fra patient til patient, og du vil måske opleve nogle af dem eller måske ingen.

De kan omfatte: gangproblemer; følelsesløshed i ansigt, arme eller ben; problemer med synet; træthed; en følelse af at være ude af balance eller opløftet; blære- og tarmproblemer; besvær med at tænke og koncentrere sig; depression; akut eller kronisk smerte; seksuelle problemer; stivhed og muskelspasmer.

Når symptomerne blusser op, kaldes det et angreb (også kendt som en eksacerbation eller et relaps). Når der optræder et angreb, vil du måske bemærke symptomerne pludseligt inden for nogle få timer, eller du vil opleve, at symptomerne udvikler sig langsomt over flere dage. Symptomerne vil derefter normalt aftage gradvis (dette kaldes en remission).

Sådan kan Tysabri hjælpe

I studier har dette lægemiddel cirka halveret udviklingen af invalidering forårsaget af MS og har nedsat antallet af MS-angreb med cirka to tredjedele. Mens du får behandling med dette lægemiddel, vil du muligvis ikke bemærke nogen forbedring; men lægemidlet kan alligevel virke ved at forebygge forværring i din MS.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Tysabri

Inden du påbegynder behandlingen med dette lægemiddel, er det vigtigt, at du og din læge har diskuteret, hvilke fordele du kan forvente at få af denne behandling, og hvilke risici der er forbundet med behandlingen.

Du må ikke få Tysabri

- Hvis du er **allergisk** over for natalizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tysabri (angivet i punkt 6).
- Hvis du er blevet **diagnosticeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)**. PML er en ikke almindelig infektionssygdom i hjernen.
- Hvis du har et alvorligt problem med dit **immunsystem**. Det kan være på grund af sygdom (såsom hiv) eller et lægemiddel, du tager, eller har taget tidligere (se nedenfor).
- Hvis du tager **lægemidler, der påvirker dit immunsystem**, herunder visse andre lægemidler til behandling af MS. Disse lægemidler kan ikke anvendes sammen med Tysabri.
- Hvis du **har kræft** (medmindre det er den type hudkræft, som kaldes basalcelle-karcinom).

Advarsler og forsigtighedsregler

Du skal drøfte med lægen, om Tysabri er den bedst egnede behandling til dig. Gør det, før du begynder at tage Tysabri, og når du har fået Tysabri i mere end to år.

Registrering af det produkt, du får udleveret

For at forbedre sporbarheden af dette lægemiddel skal din læge eller apotekspersonalet registrere navn og lot-nummer på det produkt, du har fået, i din patientjournal. Det kan også være en fordel, hvis du selv noterer disse oplysninger ned, i tilfælde af at du bliver bedt om disse oplysninger på et senere tidspunkt.

Mulig hjerneinfektion (PML)

Nogle personer, der får dette lægemiddel (færre end 1 ud af 100) har haft en ikke almindelig hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan føre til svære funktionstab (invaliditet) eller død.

- Før påbegyndelse af behandlingen **får alle patienter taget en blodprøve**, der er arrangeret af lægen, for JC-virusinfektion. JC-virus er en almindelig virus, der normalt ikke gør dig syg. PML er imidlertid forbundet med en stigning af JC-virus i hjernen. Årsagen til, at denne stigning forekommer hos nogle patienter, der får behandling med Tysabri, er ikke kendt. Lægen vil undersøge dit blod før og under behandlingen, for at kontrollere om du har antistoffer til JC-virus, hvilket er et tegn på, at du er blevet inficeret med JC-virus.
- Din læge vil arrangere en **MR-scanning**, som gentages under behandlingen for at udelukke PML.

- **Symptomerne på PML** kan ligne et MS-angreb (se punkt 4, *Bivirkninger*). Du kan også få PML op til 6 måneder efter behandlingen med Tysabri er ophørt.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker, at din MS bliver værre, eller hvis du bemærker nye symptomer, mens du er i behandling med Tysabri eller i op til 6 måneder herefter.

- **Fortæl din partner eller dine omsorgspersoner** om, hvad de skal lægge mærke til (se også punkt 4, *Bivirkninger*). Nogle symptomer kan være svære at bemærke selv, som for eksempel ændringer i humør eller opførsel, forvirring, besvær med at tale eller kommunikere. Hvis du får nogle af disse symptomer, **skal du måske have foretaget yderligere undersøgelser**. Hold øje med disse symptomer i 6 måneder efter du er stoppet med Tysabri.
- Gem patientinformationskortet, som lægen har givet dig. Det indeholder disse oplysninger. Vis det til din partner eller dine omsorgspersoner.
- Hvis du eller din omsorgsperson administrerer behandlingen, skal du/I gennemgå præ-administrationstjeklisten **før hver dosis**.

Tre ting kan øge din risiko for PML med Tysabri. Hvis du har to eller flere af disse risikofaktorer, er risikoen yderligere øget:

- **Hvis du har antistoffer mod JC-virus** i blodet. Det er tegn på, at virusset er i din krop. Du får undersøgt dette vha. blodprøver før og under behandlingen med Tysabri.
- **Hvis du får behandling med Tysabri i længere tid**, især hvis det er i mere end to år.
- **Hvis du tager et lægemiddel, der kaldes et immunsuppressivt middel**, der sænker dit immunsystems aktivitet

JC-virus forårsager også **en anden tilstand**, der kaldes JCV-granulær-celle-neuronopati (GCN), som er blevet indberettet hos patienter, der får Tysabri. Symptomerne på JCV GCN ligner symptomerne på PML.

Ved lav risiko for at få PML kan din læge gentage blodprøven regelmæssigt for at undersøge, at:

- Du stadig ikke har antistoffer mod JC-viruset i dit blod
- Hvis du er blevet behandlet i mere end 2 år, at du stadig har et lavt niveau af JC-virus-antistoffer i dit blod.

Hvis du får PML

PML kan behandles, og Tysabri-behandlingen bliver stoppet. Nogle personer kan dog få en reaktion, når Tysabri fjernes fra kroppen. Denne reaktion (kaldet IRIS eller immunrekonstitutionssyndrom) kan medføre, at din tilstand bliver værre, herunder at din hjernefunktion forringes.

Hold øje med andre infektioner

Andre infektioner end PML kan også være alvorlige og kan være forårsaget af vira, bakterier eller andre årsager.

Fortæl straks lægen eller sygeplejersken, hvis du tror, du har en infektion (se også punkt 4, *Bivirkninger*).

Ændringer i blodplader

Natalizumab kan reducere blodpladerne, som forårsager størkning. Dette kan medføre en tilstand kaldet trombocytopeni (se punkt 4), hvor dit blod ikke størkner hurtigt nok til at stoppe blødning. Dette kan medføre blå mærker samt andre mere alvorlige problemer såsom svær blødning. Du skal straks tale med din læge, hvis du har uforklarlige blå mærker, røde eller lilla pletter på huden (kaldet

petekkier), blødning fra hudrifter, der ikke stopper eller siver, vedvarende blødning fra gummerne eller næsen, blod i urinen eller afføringen eller blødning i det hvide i øjnene.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Tysabri

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

- Du **må ikke** få dette lægemiddel, hvis du er i behandling med lægemidler, der påvirker dit **immunsystem**, herunder visse andre lægemidler til behandling af MS.
- Du vil muligvis ikke kunne bruge dette lægemiddel, hvis du **tidligere** har fået lægemidler, der påvirker immunsystemet.

Graviditet og amning

- **Brug ikke dette lægemiddel, hvis du er gravid**, medmindre du har talt med din læge om dette. Sørg for omgående at fortælle det til din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.
- **Du må ikke amme, mens du får Tysabri**. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal stoppe med amme eller stoppe med at bruge lægemidlet.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Lægen vil tage risikoen for barnet og fordelen for moderen i betragtning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Svimmelhed er en meget almindelig bivirkning. Hvis du er svimmel, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Tysabri indeholder polysorbat 80 (E 433)

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 80 pr. fyldte injektionssprøjte, svarende til 0,8 mg pr. dosis. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

Tysabri indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan gives Tysabri

Du vil få ordineret injektioner med Tysabri af en læge, der har erfaring i behandling af MS. Din læge kan skifte dig direkte fra et andet lægemiddel til Tysabri, hvis der ikke er tegn på problemer forårsaget af din tidligere behandling.

- Lægen vil bestille **blodprøver** for at undersøge, om du har antistoffer mod JC-virus og andre problemer.
- Lægen vil arrangere en **MR-scanning**, som gentages under behandlingen.

- **For at skifte fra nogle MS-lægemidler** kan lægen råde dig til at vente i et vist tidsrum, for at sikre, at det meste af den tidligere medicin er ude af kroppen.
- Hvis din tilstand tillader det, kan din læge tale med dig om muligheden for at få injektioner andre steder end på hospitalet (f.eks. i hjemmet). Disse injektioner kan administreres af en sundhedsperson, dig selv eller en omsorgsperson, forudsat at du/I opfylder visse kriterier. **Du vil stadig skulle møde op på klinikken eller hospitalet til aftaler, herunder regelmæssig blodprøvetagning og MR-scanninger.**
- Hvis lægen afgør, at du selv er i stand til at administrere lægemidlet (eller at din omsorgsperson er i stand til at administrere det), vil en sundhedsperson overvåge dig/er ved administrationen af de første to doser (med hver 2 injektioner).
- Sundhedspersonen vil give dig eller din omsorgsperson detaljerede anvisninger og vise dig/er, hvordan lægemidlet klargøres og indsprøjtes, før du/I bruger sprøjterne første gang.
- Hvis lægen afgør, at du selv eller din omsorgsperson er i stand til at administrere lægemidlet, skal du/I sørge for at læse patientinformationskortet og listen med PML-symptomer og gennemgå præ-administrationstjeklisten **før hver dosis**. Hvis der opstår symptomer, eller hvis symptomerne forværres, må dosen ikke administreres, og lægen skal kontaktes straks.
- Den anbefalede dosis til voksne er 300 mg, givet én gang hver 4. uge.
- Hver dosis gives som **to injektioner** under huden, i låret, maven (mindst 6 centimeter fra navlen) eller bag på armen (sidstnævnte kun hvis en sundhedsperson eller omsorgsperson giver injektionen). Dette varer op til 30 minutter.
- Information om, hvordan medicinen klargøres og indgives, findes sidst i denne indlægsseddel.

Hvis du stopper med at bruge Tysabri

Regelmæssig dosering med dette lægemiddel er vigtig, især i de første par måneder af behandlingen. Det er vigtigt, at du fortsætter med din medicin, så længe din læge mener, at det er gavnligt for dig. **Du må ikke holde op med at bruge din medicin uden at rådføre dig med lægen.** Patienter, der fik én eller to behandlinger med Tysabri og derefter ingen behandling i en periode på 3 måneder eller mere, havde større sandsynlighed for at få en allergisk reaktion, når behandlingen blev genoptaget.

Observation for allergiske reaktioner

Nogle få patienter har haft en allergisk reaktion over for dette lægemiddel. Lægen kan observere for allergiske reaktioner under injektionerne og i 1 time bagefter. Hvis du selv eller en omsorgsperson administrerer lægemidlet, og der opstår en allergisk reaktion, skal injektionen stoppes, og du skal straks søge lægehjælp. Se også punkt 4, *Bivirkninger*.

Hvis du har glemt din Tysabri-dosis

Hvis du har glemt din sædvanlige dosis Tysabri, skal du aftale med din læge at få den så hurtigt som muligt. Du skal derefter fortsætte med at få din dosis Tysabri hver 4. uge. Der skal administreres to sprøjter for at opnå en fuld dosis. Det er vigtigt, at **begge sprøjter** administreres, og at du får dem efter den ordinerede doseringsplan. Hvis du eller din omsorgsperson administrerer injektionerne, og du/I har glemt en dosis eller kun har injiceret én sprøjte, skal du/I kontakte lægen så hurtigt som muligt for at få rådgivning.

Virker Tysabri altid?

Hos nogle patienter, der får Tysabri, stopper kroppens naturlige forsvar med tiden lægemidlet i at virke korrekt, da kroppen udvikler antistoffer mod lægemidlet. Lægen kan beslutte, om lægemidlet ikke virker korrekt for dig gennem blodprøver, og vil stoppe behandlingen, hvis det er nødvendigt.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om. Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Subkutan er forkortet som s.c. på injektionssprøjtes etiket.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal omgående med din læge eller sygeplejerske, hvis du bemærker noget af følgende.

Tegn på hjerneinfektion

- Ændringer i personlighed og adfærd såsom forvirring, konfusion eller bevidsthedstab
- Krampeanfald (anfald)
- Hovedpine
- Kvalme/opkastning
- Nakkestivhed
- Ekstrem følsomhed for skarpt lys
- Feber
- Udslæt (hvor som helst på kroppen)

Disse symptomer kan være forårsaget af en infektion i hjernen (*encephalitis eller PML*) eller i hjernehinden (*meningitis*).

Tegn på andre alvorlige infektioner

- Feber af ukendt årsag
- Voldsom diarré
- Åndenød
- Længerevarende svimmelhed
- Hovedpine
- Vægttab
- Sløvhed
- Synsnedsættelse
- Smertende eller rødt/røde øje/øjne

Tegn på en allergisk reaktion

- Kløende udslæt (*nældefeber*)
- Hævelse af ansigt, læber eller tunge
- Åndedrætsbesvær
- Smerte eller ubehag i brystet
- Blodtryksstigning eller blodtryksfald (dette vil din læge eller sygeplejerske opdage, hvis de overvåger dit blodtryk)

Disse bivirkninger er mest sandsynlige under eller lige efter injektionen.

Tegn på mulige leverproblemer

- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- Usædvanlig mørkfarvning af urinen
- Unormal leverfunktionstest

Tal straks med lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogle af bivirkningerne angivet ovenfor, eller hvis du mener, du har en infektion. **Vis patientinformationskortet** og denne indlægsseddel til alle læger og sygeplejersker, der behandler dig, ikke kun til din neurolog.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Urinvejsinfektion

- Ondt i halsen og løbende eller tilstoppet næse
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Kvalme
- Ledsmerter
- Træthed

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Anæmi (nedsat antal røde blodlegemer, som kan medføre bleghed, åndenød og manglende energi)
- Allergi (*overfølsomhed*)
- Kulderystelser
- Kløende udslæt (*nældefeber*)
- Opkastning
- Feber
- Åndenød (*dyspnø*)
- Rødmen af ansigt eller krop
- Herpesinfektioner
- Ubehag rundt om stedet, hvor du fik din injektion. Du kan opleve smerter, blodudtrækninger, rødme, kløe eller hævelse

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Svær allergi (*anafylaktisk reaktion*)
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
- Betændelsestilstand efter ophør med lægemidlet
- Ansigtshævelse
- En stigning i antallet af hvide blodlegemer (*eosinofili*)
- Reduktion i blodplader
- Nemt ved at få blå mærker (purpura (mindre blødning i hud og slimhinder))

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Herpesinfektion i øjet
- Alvorlig anæmi (nedsat antal røde blodlegemer, som kan medføre bleghed, åndenød og manglende energi)
- Alvorlig hævelse under huden
- Højt niveau af bilirubin i blodet (*hyperbilirubinæmi*), som kan forårsage symptomer såsom gulfarvning af øjne eller hud, feber og træthed

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de foreliggende data)

- Usædvanlige infektioner i hjernen eller øjnene
- Leverskade

Tal med din læge så hurtigt som muligt, hvis du mener, at du har en infektion.

Du vil også finde denne information i det patientinformationskort, som din læge har givet dig.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar injektionssprøjterne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

De fyldte injektionssprøjter kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en periode på højst 24 timer i alt, inklusive den tid tager at opnå stuetemperatur med henblik på administration. Injektionssprøjterne kan stilles tilbage i køleskabet og anvendes inden den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen. Dato og tidspunkt for fjernelse af pakningen fra køleskabet skal noteres på kartonen. Injektionssprøjterne skal kasseres, hvis de har været opbevaret uden for køleskabet i mere end 24 timer. Der må ikke anvendes eksterne varmekilder, såsom varmt vand, til at opvarme de fyldte injektionssprøjter.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler i væsken, og/eller hvis væsken i injektionssprøjten er misfarvet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tysabri indeholder:

Aktivt stof: natalizumab.

Hver 1 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 150 mg natalizumab.

Øvrige indholdsstoffer:

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Dinatriumphosphatheptahydrat

Natriumchlorid (se punkt 2 'Tysabri indeholder natrium')

Polysorbat 80 (E 433)

Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Tysabri er en farveløs til let gul, let opaliserende til opaliserende væske.

Hver karton indeholder to injektionssprøjter.

Tysabri fås i pakker med 2 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

ЕВΟΦΑΡΜΑ ΕΟΟΔ
Τηλ.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9880

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BRUGSANVISNING

Tysabri 150 mg

injektionsvæske, opløsning

natalizumab

injektion til subkutan anvendelse

Fuld dosis = to fyldte injektionssprøjter

Denne brugsanvisning indeholder oplysninger om, hvordan en injektion med Tysabri fyldt injektionssprøjte skal gives.

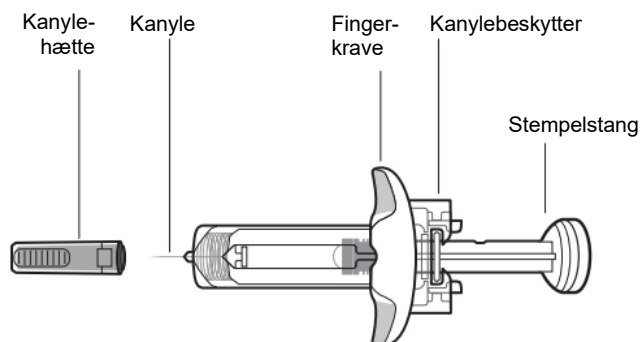
Læs denne brugsanvisning, før du begynder at bruge Tysabri fyldt injektionssprøjte (kaldes "sprøjte" i denne brugsanvisning), og hver gang du får udleveret nye æsker med injektionssprøjter. Der kan være nye oplysninger.

Disse oplysninger erstatter ikke samtaler med din sundhedsperson om din sygdom eller din behandling.

Tysabri-enhedens dele

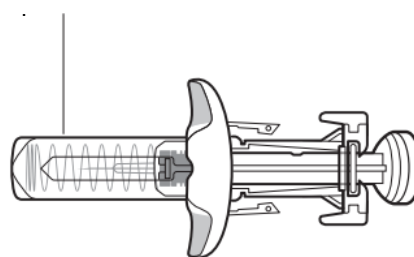
Fingerkraven må ikke fjernes. Fingerkraven gør det muligt for dig at holde bedre fast på sprøjten under injektionsprocessen.

Før brug



Efter brug

Når sprøjten er tom, og stempelstangen slippes, er kanylebeskytteren designet til at dække hele kanylen.



Vigtige oplysninger, som du skal kende, før du injicerer Tysabri

Tysabri leveres i en fyldt injektionssprøjte (kaldes "sprøjte" i denne brugsanvisning). Hver æske med Tysabri indeholder to sprøjter. Du skal bruge begge sprøjter for at få din fulde dosis, og de skal gives inden for 30 minutter efter hinanden.

- Hvis du selv eller en omsorgsperson administrerer lægemidlet, skal en sundhedsperson vise dig eller din omsorgsperson, hvordan sprøjterne klargøres og bruges, før du/I bruger dem første gang. Hvis du eller din omsorgsperson udfører injektionerne og har glemt en dosis eller kun har injiceret én sprøjte, skal du/I kontakte apotekspersonalet eller den behandlende læge.
- Sprøjterne er kun til subkutan injektion (der skal injiceres direkte i fedtlaget under huden).
- Hver sprøjte kan kun bruges én gang (engangsbrug). De kan ikke genbruges.
- Du må ikke dele dine sprøjter med andre personer, selvom de har den samme sygdom som dig. Du kan give dem en infektion eller få en infektion fra dem.

Note til sundhedspersoner:

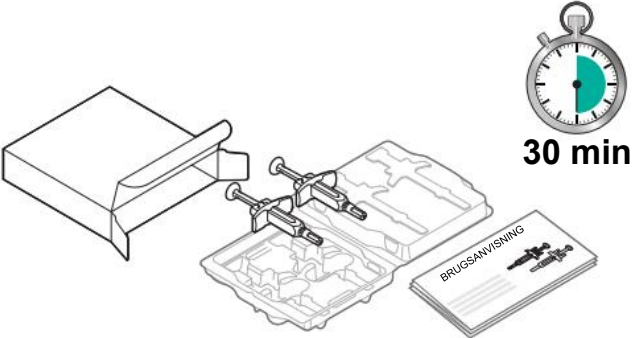
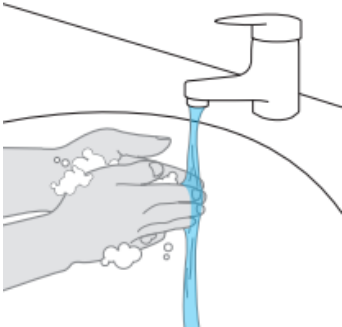
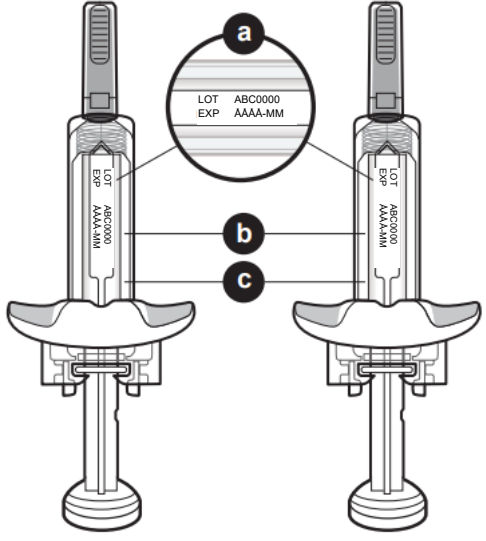
Patienterne skal **observeres under de subkutane injektioner og i 1 time herefter** for tegn og symptomer på injektionsreaktioner, herunder overfølsomhed. **Efter de første seks doser Tysabri** skal patienterne, uanset administrationsvej, observeres efter subkutan injektion ifølge en klinisk vurdering.

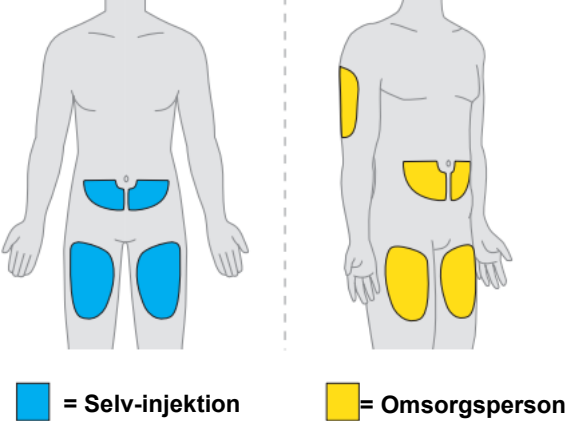
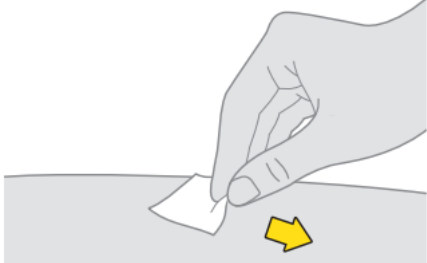
Opbevaring af Tysabri

- Opbevar sprøjten og alle lægemidler utilgængeligt for børn.
- Opbevar sprøjterne i køleskab (2 °C til 8 °C).
- **Hvis det er nødvendigt, kan sprøjterne opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i op til i alt 24 timer. Hvis sprøjterne har været uden for køleskab i mere end 24 timer, må de ikke bruges.**
- Opbevar sprøjterne i den originale æske for at beskytte dem mod sollys.
- Sprøjterne må ikke nedfryses eller udsættes for temperaturer over 30 °C.
- Sprøjterne kan sættes tilbage i køleskabet og bruges før udløbsdatoen på etiket og æske.

Klargøring til injektion af Tysabri:

1. Find materialerne frem. • Find materialerne frem, og anbring dem på en ren, plan overflade i et område med god belysning.	 Spritserviet Gazekompres Hæfteplaster  Kanylebøtte
2. Tag 2 sprøjter ud af køleskabet, og vent i 30 minutter. • Tag æsken, som indeholder TO sprøjter, ud af køleskabet, og lad dem varme op til stuetemperatur (op til 30 °C) i mindst 30 minutter.	

Brug ikke eksterne varmekilder, såsom varmt vand, til at varme sprøjterne.	
3. Vask hænder, og tør dem. Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand. Tør derefter dine hænder.	
4. Kontrollér sprøjterne. a. Kontrollér udløbsdatoen på begge sprøjter (info a). Brug ikke sprøjten, hvis udløbsdatoen er overskredet. b. Kontrollér sprøjterne for at se, om de er beskadiget eller revnet (info b). Brug ikke sprøjten, hvis den er beskadiget eller revnet. c. Kontroller, at lægemidlet i begge sprøjter er farveløst til let gult, gennemsigtigt til let opaliserende (perlemorlignende) og ikke indeholder synlige partikler (info c).	

Brug ikke sprøjten, hvis væsken indeholder synlige partikler. Brug ikke sprøjten, hvis den har været tabt før brug. Underret din sundhedsperson, hvis du har et eller flere af disse problemer med sprøjterne. Du kan muligvis se bobler i lægemidlet. Det er normalt. Bemærk: Lægemidlets udseende kan ændre sig, efter at det er taget ud af køleskabet. Det er normalt.	
5. Vælg det 1. injektionssted. a. Brug et af følgende injektionssteder: - Maven (mindst 6 centimeter fra navlen) - Forsiden af låret - Overarmens yderside (kun hvis en omsorgsperson giver injektionen) b. Giv ikke injektionen i et område af kroppen, hvor huden er øm, rød, inficeret eller har et blå mærke eller arvæv. c. Skift (roter) injektionssted mellem injektionerne.	 ■ = Selv-injektion ■ = Omsorgsperson
6. Rens det 1. injektionssted. a. Aftør huden med en spritserviet. b. Lad injektionsstedet lufttørre før injektion af dosen.	
Berør ikke det rensede område, og vift eller pust ikke på det.	

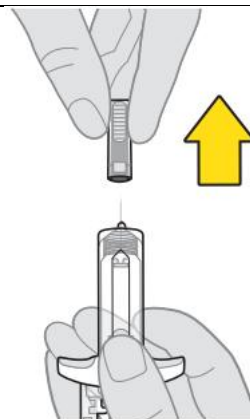
Injektion af din 1. sprøjte

7. Tag kanylehætten af.

- Hold sprøjten i den ene hånd med kanylen opad.
- Hold godt fast i kanylehætten med den anden hånd, og træk den af kanylen i en lige bevægelse.
- Smid kanylehætten væk, så snart den er taget af.

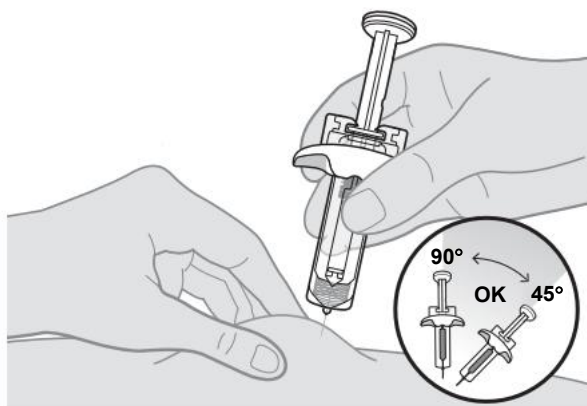
Bemærk: Du kan måske se en væskedråbe på kanylens spids. Det er normalt.

- Kanylen må **ikke** berøres, og kanylehætten må **ikke** sættes på igen. Der er risiko for at få en kanylestikskade.
- Træk **ikke** i stempelstangen.



8. Før kanylen ind i det 1. injektionssted.

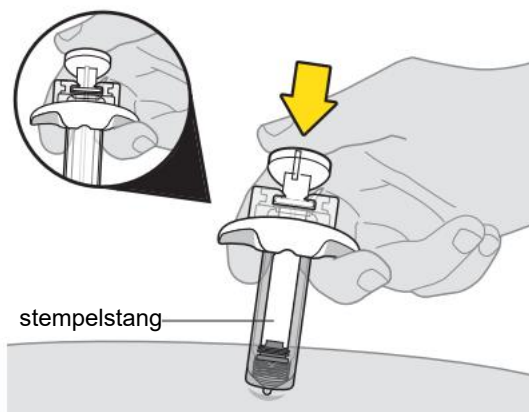
- Klem huden omkring det rensede injektionssted sammen.
- Hold sprøjten som en blyant med din anden hånd, og brug en hurtig dartpil-lignende bevægelse til at føre kanylen ind i en vinkel på 45 til 90 grader, indtil kanylen er helt inde under huden.

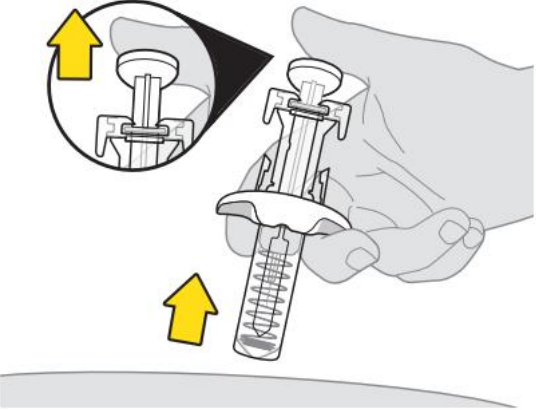


9. Giv din 1. injektion.

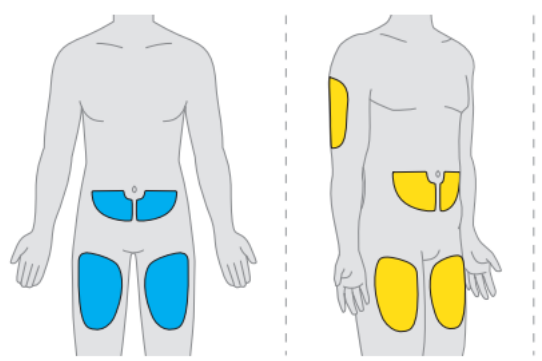
- Når kanylen er i huden, slippes grebet om huden.
- Tryk langsomt stemplet helt i bund for at injicere alt lægemidlet.

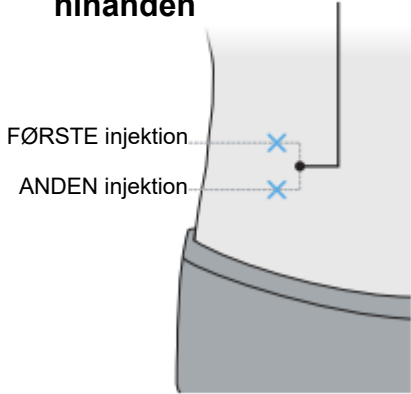
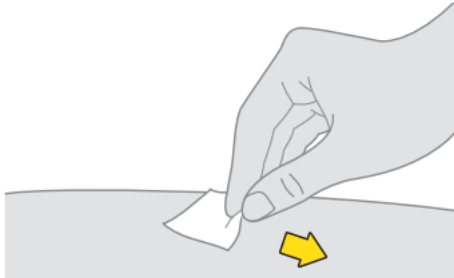
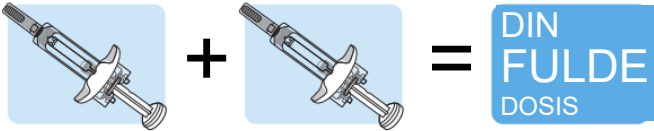
Sørg for at trykke stemplet helt i bund, så alt lægemidlet sprøjtes ind, og kanylebeskytteren aktiveres.



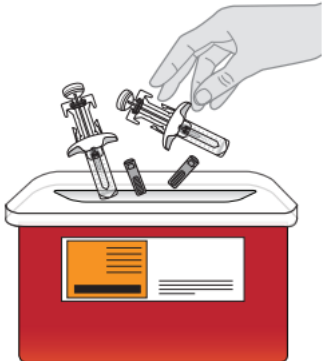
10. Fjern kanylen fra injektionsstedet. Begynd at slippe stempet, når sprøjten er tom, og træk sprøjten ud i en lige bevægelse, indtil hele kanylen er dækket af nålebeskytteren.	
Hvis kanylebeskytteren ikke aktiveres og dækker kanylen, må kanylehætten ikke sættes på sprøjten igen. Anbring den i kanylebøtten, og kontakt din sundhedsperson for at få hjælp.	
11. Kontrol og pleje af injektionsstedet. Læg et gazekompres eller sæt plaster på injektionsstedet, hvis det er nødvendigt.	

Injektion af din 2. sprøjte

12. Vælg det 2. injektionssted. - Vælg et andet injektionssted. Du kan bruge et af følgende injektionssteder: - Maven (mindst 6 centimeter fra navlen) - Forsiden af låret - Overarmens yderside (kun hvis en omsorgsperson giver injektionen) - Giv ikke injektionen i et område af kroppen, hvor huden er øm, rød, inficeret eller har et blåt mærke eller arvæv. - Skift (roter) injektionssted mellem injektionerne. - Hvis du bruger samme område af kroppen, skal du sørge for, at det 2. injektionssted er mindst 3 centimeter fra det første injektionssted.	 ■ = Selv-injektion ■ = Omsorgsperson
--	---

	Hvis injektion i samme område, mindst 3 cm fra hinanden 
13. Rens det 2. injektionssted. - Aftør huden med en spritserviet. - Lad injektionsstedet lufttørre før injektion af dosen. Berør ikke det rensede område, og vift eller pust ikke på det.	
14. Giv din 2. injektion. Gentag trin 7-11 for at injicere den ANDEN sprøjte, så du får din fulde dosis. Udfør injektionerne umiddelbart efter hinanden uden væsentlig forsinkelse. Den anden injektion skal udføres senest 30 minutter efter den første injektion.	BRUG 2 SPRØJTER FOR DIN FULDE DOSIS 

Bortskaffelse af Tysabri

15. Bortskaf begge sprøjter. Anbring begge brugte sprøjter i en kanylébøtte straks efter brug. Brugte kanylébøtter eller brugte sprøjter må ikke bortskaffes med husholdningsaffaldet.	
--	--

Hvis du ikke har en kanylebøtte, kan du bede din sundhedsperson om en, eller du kan bruge en husholdningsbeholder, der:

- er fremstillet af kraftig plast,
- kan lukkes med et tætsluttende, punktursikkert låg, som de skarpe genstande ikke kan komme ud af,
- er opret og stabil under brug,
- er lækagetæt og
- mærket korrekt for at advare om, at der er farligt affald i beholderen.

Når din kanylebøtte er næsten fuld, skal du følge de kommunale retningslinjer for, hvordan den bortskaffes korrekt. Der kan være statslige eller lokale regler for, hvordan brugte injektionssprøjter skal bortskaffes.

Du må ikke bortskaffe din brugte kanylebøtte med husholdningsaffaldet, medmindre dine kommunale retningslinjer tillader det.

Kanylebøtten må ikke genbruges.