

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TYSABRI 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg natalizumab.

Når opløsningen er fortyndet (se sektion 6.6), indeholder infusionsvæsken cirka 2,6 mg natalizumab/ml.

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium. Når lægemidlet er fortyndet med 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) indeholder det 17,7 mmol (sv.t. 406 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til fortynding med opløsning til infusion.

Farveløs, klar til let opaliserende opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TYSABRI er indiceret som en monoterapeutisk sygdomsmodificerende behandling af meget aktiv relapsing-remitterende multipel sklerose (MS) hos følgende patientgrupper:

- Voksne patienter i alderen 18 år og derover med høj sygdomsaktivitet trods behandling med et beta-interferon eller glatirameracetat.

Disse patienter kan defineres som patienter, der ikke har responderet på et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb (sædvanligvis behandling i mindst et år) med et beta-interferon eller glatirameracetat. Patienterne skal have oplevet mindst 1 attack i det forudgående år, mens de var i behandling, og have mindst 9 T2-hyperintense læsioner påvist ved kranial magnetisk resonansscanning (MR-scanning) eller mindst 1 gadolinium-forstærket læsion. En "non-responder" kan også defineres som en patient med uændret eller øget attackhyppighed eller løbende svære attacker sammenlignet med det forudgående år.

eller

- Voksne patienter i alderen 18 år og derover med hurtigt udviklende svær relapsing-remitterende multipel sklerose, defineret som 2 eller flere invaliderende anfald på ét år og med 1 eller flere gadolinium-forstærkede læsioner set ved MR-hjernescanning eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrden sammenlignet med en tidligere nylig MR-scanning.

4.2 Dosering og administration

TYSABRI-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 TYSABRI 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 risici ved behandling med TYSABRI, især den forøgede risiko for at udvikle progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), og patienterne og deres hjælpere skal informeres om tidlige tegn og symptomer på PML.

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

Patienter kan skifte direkte fra beta interferon eller glatirameracetat til natalizumab, forudsat at der ikke er relevante behandlingsrelaterede abnorme fund f.eks. neutropeni. Hvis der er behandlingsrelaterede abnorme fund, skal disse normaliseres, inden behandling med natalizumab påbegyndes.

Nogle patienter kan have været eksponeret for immunsuppressive lægemidler (f.eks. mitoxantron, cyclophosphamid, azathioprin). Disse lægemidler kan potentielt forårsage langvarig immunsuppression, selv efter at behandlingen er afbrudt. Lægen skal derfor sikre sig, at sådanne patienter ikke er immunkompromitterede, inden behandling med TYSABRI påbegyndes (se også 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 immunsuppressive lægemidler inden behandlingen med TYSABRI samt tilstedeværelse af anti-John Cunningham-virus-antistof (JCV) (se pkt. 4.4).

Readministration

Effekten af readministration er ikke blevet klarlagt. Vedrørende sikkerhed, se pkt. 4.4.

Særlige populationer

Ældre

TYSABRI 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 forsøg 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

TYSABRI er kontraindiceret til børn under 18 år (se pkt. 4.3).

Administration

TYSABRI 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.

TYSABRI må ikke indgives som en bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for natalizumab eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet 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 med f.eks. mitoxantron eller cyclophosphamid, se også pkt. 4.4 og 4.8).

Kombination med beta-interferoner eller glatirameracetat.

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

Børn og unge under 18 år.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Brugen af TYSABRI 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 TYSABRI-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 hjælpere informeres om tidlige tegn og symptomer på PML. JC-virus forårsager også JCV-granularcelle-neuronopati (GCN), som er blevet indberettet hos patienter behandlet med TYSABRI. 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 TYSABRI.
- Brugen af immunsuppressive lægemidler inden behandling med TYSABRI.

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 TYSABRI **og tidligere** har fået immunsuppressiv behandling) har en betydeligt højere risiko for at udvikle PML.

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

Hos patienter, som regnes for at have en høj risiko, bør behandling med TYSABRI 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 TYSABRI-behandling. Testning for serum-anti-JCV-antistof anbefales før initiering af behandling med TYSABRI og 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 antistof status 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 immunsuppressive lægemidler, hver 6. måned, når de når tidspunktet for 2 års behandling.

Anti-JCV-antistoftesten (ELISA) bør ikke benyttes til at diagnosticere PML. Anti-JCV-antistoftestning bør ikke udføres under eller mindre end to uger efter plasmaudskiftning på grund af fjernelse af antistoffer fra serum.

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 TYSABRI 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 TYSABRI **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 TYSABRI, og som ikke tidligere er blevet behandlet med immunsuppressive 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 TYSABRI 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 TYSABRI-behandlede patienter.

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

Lægen 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 DNA samt gentagen neurologisk vurdering, som beskrevet i informationen til lægen og i behandlingsvejledningen (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 med TYSABRI 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 hjælpere om deres behandling, da disse kan opdage symptomer, som patienten ikke selv er opmærksom på.

PML er blevet indberettet efter seponering af TYSABRI 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 TYSABRI afbrydes permanent.

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

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

IRIS optræder hos næsten alle TYSABRI-behandlede patienter med PML efter seponering eller fjernelse af lægemidlet, f.eks. i forbindelse med plasmaferese (se pkt. 5.2). 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, som har vist sig inden for få dage til flere uger efter plasmaferese hos TYSABRI-behandlede patienter med PML, og der skal iværksættes passende behandling af den associerede inflammation under patientens bedring fra PML (se informationen til lægen og behandlingsvejledningen for yderligere oplysninger).

Infektioner, herunder andre opportunistiske infektioner

Der er indberettet andre opportunistiske infektioner i forbindelse med brugen af TYSABRI, 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 TYSABRI som monoterapi (se pkt. 4.8).

TYSABRI 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 i behandling med TYSABRI (se pkt. 4.8). Hvis herpes encephalitis eller meningitis opstår, skal lægemidlet seponeres og passende behandling for herpes encephalitis eller meningitis administreres.

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

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

Rådgivende vejledning

Enhver læge, der påtænker at ordinere TYSABRI, skal sikre sig kendskab til indholdet i informationen til lægen og behandlingsvejledningen.

Læger skal diskutere fordele og risici ved TYSABRI behandlingen med patienten og de skal give patienten et patientinformationskort. Patienterne skal instrueres i at informere deres læge om, at de bliver behandlet med TYSABRI, 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 TYSABRI, herunder alvorlige systemiske reaktioner (se sektion 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 TYSABRI 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 sektion 4.8). Ressourcer til håndtering af overfølsomhedsreaktioner skal være tilgængelige.

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

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

Samtidig eller tidligere behandling med immunsuppressiva

Sikkerheden og effekten af TYSABRI i kombination med andre immunsuppressive og antineoplas-tiske behandlinger er ikke blevet udførligt undersøgt. Brug af disse midler samtidig med anvendelse af TYSABRI kan øge risikoen for infektioner, inklusive opportunistiske infektioner. Brug sammen med andre immunsuppressive og antineoplastiske behandlinger er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med en behandlingsanamnese med immunsuppressive lægemidler har øget risiko for at udvikle PML. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, som tidligere har modtaget immunsuppressive 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 med TYSABRI påbegyndes (se pkt. 4.3).

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

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 persistierende antistoffer associeres med en væsentlig nedsættelse af TYSABRI's effekt og en øget forekomst af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8).

Da patienter, der kortvarigt er blevet eksponeret for TYSABRI 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 TYSABRI.

Hepatiske bivirkninger

Spontane, alvorlige bivirkninger med leverskade er blevet rapporteret i post-marketingfasen. Disse leverskader kan forekomme når som helst under behandlingen selv efter den første dosis. I nogle tilfælde forekom reaktionen igen, når TYSABRI blev re-introduceret. Nogle patienter, som tidligere har haft en abnorm leverfunktionstest, har oplevet en forværring af de abnorme leverværdier, mens de fik TYSABRI. 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 TYSABRI afbrydes.

Afbrydelse af TYSABRI behandling

Hvis det besluttes at standse behandlingen med natalizumab, bør lægen erindre, 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 forsøg ikke associeret med sikkerhedsrisici. Der er ingen tilgængelige data fra MS-patienter vedrørende samtidig eksponering med immunsuppressive lægemidler. Brugen af sådanne lægemidler kort tid efter afbrydelse af behandling med natalizumab kan føre til additive immunsuppressive virkninger. Dette bør overvejes nøje på individuel basis, sammen med hensigtsmæssigheden af en udvaskningsperiode af natalizumab. Kortvarig steroidbehandling af attacker blev i kliniske forsøg ikke associeret med en øget forekomst af infektioner.

TYSABRI's natriumindhold

TYSABRI indeholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium per hætteglas med lægemiddel. Efter fortynding med 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) indeholder lægemidlet 17,7 mmol (eller 406 mg) natrium per dosis. Dette skal tages i betragtning hos patienter, der er på en kontrolleret natriumdiæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

TYSABRI er kontraindiceret i kombination med beta-interferoner eller glatirameracetat (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 TYSABRI i seks måneder sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppe. Levende vacciner er ikke blevet undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Data fra kliniske forsøg, fra et prospektivt graviditetsregister, fra tilfælde efter markedsføring og fra litteraturen tyder ikke på, at TYSABRI 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 TYSABRI.

I litteraturen er der rapporteret forbigående let til moderat trombocytopeni og anæmi hos børn af kvinder behandlet med TYSABRI i tredje trimester af graviditeten. Det anbefales derfor, at børn af kvinder behandlet med lægemidlet i tredje trimester observeres for potentielle hæmatologiske abnormiteter.

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

Amning

Natalizumab udskilles i human mælk. Virkningen af natalizumab på nyfødte/spædbørn er ukendt. Amning bør afbrydes under behandling med TYSABRI.

Fertilitet

Nedsat fertilitet blev observeret i ét forsøg 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

Der er ikke gennemført studier af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner under behandling med TYSABRI. Men i betragtning af at der hyppigt er indberettet svimmelhed, bør patienter, der oplever denne bivirkning, informeres om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før svimmelheden er forsvundet.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I placebo-kontrollerede forsøg 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 forsøgenes 2 års varighed rapporterede 43,5 % af de patienter, der blev behandlet med natalizumab, bivirkninger (placebo: 39,6 %).

De hyppigst indberettede bivirkninger, identificeret i placebokontrollerede forsøg hos patienter med multipel sklerose, hvor natalizumab blev givet ved den anbefalede dosis, er svimmelhed, kvalme, urticaria og rigor associeret med infusioner.

Liste over bivirkninger

Bivirkninger, som blev indberettet i forbindelse med natalizumab med en incidens på 0,5 % højere end indberettet for placebo, er vist nedenfor. Reaktionen er listet som foretrukne termer i henhold til MedDRA's primære systemorganklasser. Hyppighed er defineret på følgende måde:

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Inden for hver enkelt gruppe med samme hyppighed skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og infestationer	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Nasofaryngitis	Almindelig
Immunsystemet	Urticaria	Almindelig
	Overfølsomhed	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Opkastning	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
Muskuloskeletale system og bindevæv	Artralgi	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Rigor	Almindelig
	Pyreksi	Almindelig
	Træthed	Almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsreaktioner

I 2-års kontrollerede kliniske forsøg 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 forsøg 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 TYSABRI. 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 forsøg 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 TYSABRI 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 forsøg med MS-patienter var infektionshyppigheden cirka 1,5 per 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*-diaré blev indberettet i kliniske forsøg med MS-patienter. I andre kliniske forsøg 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 forsøg 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 TYSABRI. Varigheden af behandlingen med TYSABRI inden frembrud af infektion varierede fra nogle få måneder og op til flere år (se pkt. 4.4).

Tilfælde af PML er blevet rapporteret fra kliniske forsøg, fra observationsstudier efter markedsføringen og i forbindelse med passiv overvågning efter markedsføringen. PML fører sædvanligvis til alvorligt funktionstab eller død (se sektion 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 leverenzymmer, hyperbilirubæmi er blevet rapporteret i post-marketing fasen (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 Tysabri.

Malignitet

Der blev ikke observeret forskel i hyppighed eller art af malignitet mellem natalizumab- og placebo-behandlede patienter i løbet af 2 års behandling. Imidlertid kræves der observation over længere behandlingsperioder, inden effekten af natalizumab på udvikling af malignitet kan udelukkes. Se pkt. 4.3.

Virksomheder set på laboratorieprøver

Ved kontrollerede kliniske forsøg over 2 år blev TYSABRI-behandling 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. Under behandling med TYSABRI 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 med TYSABRI blev seponeret, faldt de forhøjede eosinofil-niveauer.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektivt immunsuppressivt middel, ATC-kode: L04AA23.

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 celleadhæsionsmolekyle-1 (VCAM-1) og ligand osteopontin, og et variant domæne (alternativt spliced) af fibronektin, 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 transmigrering 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 til stede. 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 transmigrering 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 inflammatorisk væv og reducerer derved nydannelse eller forstørrelse af MS-læsioner.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten som monoterapi er blevet evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie over 2 år (AFFIRM studiet) med relapsing-remitterende MS-patienter, der havde oplevet mindst ét klinisk attack i året forud for deres indtræden i forsøget, 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 modtage 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. Magnetisk resonans scanning (MR) evalueringer for T1-vægtede gadolinium (Gd)-forstærkede læsioner og T2-hyperintense læsioner blev udført årligt.

Studiets detaljer og resultater er vist i tabellen nedenfor.

AFFIRM studiet: Overordnede rammer og resultater		
Design	Monoterapi; randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret parallelgruppe forsøg over 120 uger	
Forsøgspersoner	RRMS (McDonald kriterier)	
Behandling	Placebo / natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge	
Endepunkt ved ét år	Attakhypighed	
Endepunkt ved to år	Progression i EDSS	
Sekundære endepunkter	Afledte variabler fra attakhypighed / afledte variabler fra MR	
Patienter	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)
Attaker 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)
RESULTATER		
Årlig attakhypighed		
Efter ét år (primært endepunkt)	0,805	0,261
Efter to år	0,733	0,235
Ét år	Hypighedsforhold 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
To år	Hypighedsforhold 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 handicapudvikling 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 relapsing-remitterende MS (patienter med 2 eller flere anfald eller 1 eller flere Gd+ læsioner), var den årlige anfaldshyppighed 0,282 i den TYSABRI behandlede gruppe (n= 148) og 1,455 i placebo-gruppen (n= 61) (p <0,001). Hazard ratio for progression af handicapudvikling 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 sværheden af patienternes anfald inden deres inklusion i studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med TYSABRI i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med multipel sklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

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 $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. Gennemsnitlig middelværdi for steady-state minimumskoncentrationer af natalizumab over behandlingsperioden lå mellem $23 \mu\text{g/ml}$ og $29 \mu\text{g/ml}$. Den forventede tid til steady-state var cirka 36 uger.

En populations-farmakokinetisk analyse blev gennemført med prøver fra mere end 1.100 MS-patienter, som fik doser fra 3 til 6 mg/kg natalizumab. Af disse fik 581 patienter en fastsat 300 mg dosis som monoterapi. Middelværdi \pm SD steady-state clearance var $13,1 \pm 5,0 \text{ ml/t}$, med en middelværdi \pm SD halveringstid på 16 ± 4 dage. Analysen så på virkninger på farmakokinetikken af udvalgte kovariater inklusive legemsvægt, alder, køn, nyre- og leverfunktion samt tilstedeværelse af anti-natalizumab antistoffer. Kun legemsvægt og tilstedeværelse af anti-natalizumab antistoffer viste sig at påvirke natalizumab fordelingen. Legemsvægt viste sig at påvirke clearance på en mindre-end proportional måde, således at en 43 % ændring i legemsvægt resulterede i en 31 til 34 % ændring i clearance. Ændringen i clearance var ikke klinisk signifikant. Tilstedeværelsen af persisterende anti-natalizumab antistoffer forøgede natalizumab clearance til cirka det tredobbelte. Det svarede til de reducerede serum natalizumab koncentrationer, der blev observeret hos patienter, der var persisterende antistof-positive (se pkt. 4.8).

Farmakokinetikken af natalizumab hos pædiatriske MS-patienter eller hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens er ikke blevet undersøgt.

Virkingen af plasmaferese på natalizumab-clearance og -farmakodynamik er evalueret i et forsøg med 12 MS-patienter. Estimeringer af den totale fjernelse af natalizumab efter tre plasmafereser (over

en periode på 5-8 dage) var cirka 70-80 % sammenlignet med 40 % i tidligere forsøg, hvor målingerne blev foretaget efter afbrydelse af natalizumab over en lignende observationsperiode. Betydningen af plasmaferese på genetablering af lymfocytmigration og dermed dens kliniske anvendelighed er ukendt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De ikke-kliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet 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* forsøg. Disse ændringer var reversible og syntes ikke at have nogen uønskede toksikologiske konsekvenser.

I dyreforsøg 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 α 4-integrin-positiv tumor linje proliferation eller cytotoxicitet.

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

Virkningerne af natalizumab på reproduktion blev evalueret i 5 forsøg - 3 med marsvin og 2 med *cynomolgus* aber. Disse forsøg viste ingen tegn på teratogene virkninger eller virkninger på væksten af afkommet. I ét forsøg med marsvin blev der observeret en lille reduktion i overlevelsesraten hos afkommet. I et forsøg 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 forsøg. Et forsøg 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
Dinatriumphosphatseptahydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

TYSABRI må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

Fortyndet opløsning

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske anbefales omgående anvendelse. Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes omgående, skal den opbevares ved 2 °C -8 °C og infunderes inden for 8 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.

For 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 (bromobutylgummi) og en forsegling (aluminium) med flip-off hætte. Pakkestørrelse ét hætteglas per karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse:

- 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.
- Brug aseptisk teknik, når TYSABRI opløsningen klargøres til intravenøs (i.v.) infusion. Tag flip-off hættens af hætteglasset. Stik sprøjtenålen ind i hætteglasset gennem midten af gummiproppen, og udtræk 15 ml koncentrat til infusionsvæske.
- Tilføj de 15 ml koncentrat til infusionsvæske- til 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsopløsning. Vend forsigtigt TYSABRI opløsningen for at blande den helt. Må ikke rystes.
- TYSABRI 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 8 timer efter fortynding. Hvis det fortyndede lægemiddel opbevares ved 2 °C - 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/minut.
- Efter at infusionen er gennemført, gennemskylles i.v. slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsopløsning.

- Hvert enkelt hætteglas er til engangsbrug.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biogen Idec Limited,
Innovation House,
70 Norden Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4AY
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/346/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. juni 2006

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) 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. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmark

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

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmark

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 til fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel er angivet på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og eventuelle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, 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 risk/benefit-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.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter drøftelser og aftale med de nationalt ansvarlige myndigheder i de medlemsstater, hvor TYSABRI markedsføres, sikre, at alle læger, der påtænker at ordinere TYSABRI, forsynes med en lægepakke, der indeholder følgende:

- Produktresumé og indlægsseddel
- Information til lægen om TYSABRI
- Patientinformationskort
- Formularer til behandlingsstart og til fortsat behandling
- Formular til afbrydelse af behandlingen

Informationen til lægen om TYSABRI skal indeholde følgende hovedelementer:

- TYSABRI-behandlingen skal initieres og kontinuerligt superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af neurologiske tilstande på hospitalet med let adgang til MR-scanning.
- Information om, at atypiske/opportunistiske infektioner, især PML, kan optræde i forbindelse med TYSABRI-behandling, herunder:
 - At risikoen for PML øges ved forlænget behandlingsvarighed, og at behandling ud over 24 måneder medfører en yderligere risiko og andre faktorer associeret med en øget risiko for at udvikle PML
 - Tilstedeværelse af anti-JC-virus-antistoffer
 - Niveau af antistof-respons (indeks) for patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med immunsuppressive lægemidler
 - Immunsuppressiv behandling inden behandling med TYSABRI
 - o Stratificering i forhold til risikoen for at udvikle PML baseret på de identificerede risikofaktorer og risikoen for udvikling af PML inden for et givet behandlingsinterval samt den kumulative risiko for udvikling af PML
 - o Diagnosticering af og prognose for symptomatisk og asymptomatisk PML
 - differentiering mellem PML og MS
 - o PML-behandlingsalgoritme
 - o Anbefalingen, at patienterne bør MR-scannes på følgende tidspunkter:
 - Inden for 3 måneder inden behandlingsstart med TYSABRI
 - Årligt under behandling med TYSABRI
 - Hyppigere MR-scanninger (f.eks. hver 3. til 6. måned) af patienter med høj risiko for udvikling af PML
 - Ved det første tegn på ethvert symptom, der indikerer muligheden for PML.
 - o Beskrivelse af MR-scanningsprotokollen til baseline, rutinemæssig screening og ved mistanke om PML
 - o Anti-JCV-antistof-analyser, frekvens af analyserne, fortolkning af kvalitative og kvantitative resultater, seroforekomst af JCV-antistoffer og serokonversionsrate over tid

- o Monitoreringsstrategi efter seponering af behandlingen med TYSABRI
- o Nødvendigheden af at informere patienterne om fordele og risici ved behandling med TYSABRI og forsyne patienterne med:
 - En kopi af formularen til behandlingsstart
 - Et patientinformationskort, der indeholder en basistekst ifølge aftale med CHMP

Hvis behandlingen skal fortsætte længere end 24 måneder: Nødvendigheden af at informere patienterne om den øgede risiko for PML og forsyne patienterne med en kopi af formularen til fortsat behandling

- o Risiko for andre opportunistiske infektioner
 - o Nødvendigheden af at informere den nationalt ansvarlige myndighed om alle tilfælde af PML
- Information om følgende bivirkninger:
 - o Infusionsreaktioner
 - o Overfølsomhedsreaktioner
 - o Antistofdannelse
 - Information om eventuelle registre eller andre monitoreringssystemer, der er etableret i medlemsstaten, samt information om, hvordan patienter inkluderes.

Formularen til behandlingsstart skal indeholde følgende:

- At formålet med formularen til behandlingsstart er at give patienterne information om PML og IRIS
- Information om PML og IRIS herunder risikoen for at udvikle PML under TYSABRI-behandlingen, stratificeret i forhold til tidligere behandling med immunsuppressiva og JC-virus-infektion
- Bekræftelse af, at lægen har drøftet risikoen for at udvikle PML og IRIS, hvis behandlingen afbrydes på grund af mistanke om PML
- Bekræftelse af, at patienten forstår risikoen for at udvikle PML, og at patienten har modtaget en kopi af formularen samt et patientinformationskort
- Patientoplysninger, underskrift og dato
- Den ordinerende læges navn, underskrift og dato
- Dato for behandlingsstart

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.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

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/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat; dinatriumphosphatheptahydrat; natriumchlorid; polysorbat 80 (E433); og vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 x 15 ml hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). 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 Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/346/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

TYSABRI 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
natalizumab
Intravenøs anvendelse

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 ANTAL DOSER

15 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

TYSABRI 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning natalizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De får. Se sidst i punkt 4, hvordan De indberetter bivirkninger.

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

Foruden denne indlægsseddel vil De modtage et patientinformationskort, der indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som De skal kende, inden De får TYSABRI (udtales ty-SA-bri), og som De skal være opmærksom på under behandlingen med TYSABRI.

- Gem indlægssedlen og patientinformationskortet. De kan få brug for at læse begge dele igen. Det er vigtigt, at De har indlægssedlen og patientinformationskortet på Dem under behandlingsforløbet og i 6 måneder efter den sidste dosis TYSABRI, da bivirkninger kan forekomme selv efter, at De er ophørt med behandlingen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage TYSABRI
3. Sådan skal De tage TYSABRI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

TYSABRI indeholder det aktive stof (natalizumab). Dette aktive stof kaldes et monoklonalt antistof. Disse antistoffer virker ved at binde sig til proteiner i kroppen, så den skadelige virkning af proteinet fjernes.

TYSABRI anvendes til behandling af multipel sklerose (MS). MS forårsager betændelse i hjernen, hvilket beskadiger nervecellerne. TYSABRI forhindrer de celler, der forårsager betændelsen, i at trænge ind i hjernen. Dette reducerer nervebeskadigelse forårsaget af MS.

Hvad er symptomerne på multipel sklerose?

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

Symptomer kan omfatte: gangproblemer; følelseløshed i ansigt, arme eller ben; problemer med at se ting; 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 samt stivhed og muskelspasmer. Når symptomerne blusser op, kaldes det et attack (også kendt som en eksacerbation eller et relaps). Når der optræder et attack, vil De måske bemærke symptomerne pludseligt inden for nogle få timer, eller De vil opleve, at symptomerne udvikler sig langsomt over flere dage. Symptomerne vil derefter normalt aftage gradvis (dette kaldes en remission).

I kliniske forsøg har TYSABRI cirka halveret udviklingen af invaliderende virkninger, som var forårsaget af MS. Ligeledes har TYSABRI nedsat antallet af MS-attakker med cirka to tredjedele. Når De får TYSABRI, vil De muligvis ikke bemærke nogen forbedring; men TYSABRI kan alligevel virke ved at forebygge forværring i Deres MS.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage TYSABRI

Inden De påbegynder behandlingen med TYSABRI, er det vigtigt, at De og Deres læge har diskuteret, hvilke fordele De kan forvente at få af denne behandling, og hvilke risici der er forbundet med behandlingen.

Brug ikke TYSABRI

- Hvis De er allergisk over for natalizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i TYSABRI (angivet i punkt 6).
- Hvis Deres læge har fortalt Dem, at De lider af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en sjælden infektionssygdom i hjernen.
- Hvis Deres læge fortæller Dem, at De har et alvorligt problem med Deres immunsystem (for eksempel på grund af en sygdom såsom HIV, eller på grund af et lægemiddel, De tager eller tidligere har taget, f.eks. mitoxantron eller cyclophosphamid).
- Hvis De tager enten beta-interferon eller glatirameracetat. Disse lægemidler er til behandling af MS og kan ikke anvendes sammen med TYSABRI (se afsnittet nedenfor ”Anvendelse af anden medicin”).
- Hvis De har aktiv kræft (medmindre det er den type hudkræft, som kaldes basalcelle karcinom).
- Hvis De er under 18 år.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De får TYSABRI.

Infektioner

Fortæl det **straks** til lægen, hvis De har eller tror, De har, en infektion (se bivirkninger). Andre infektioner end PML kan også være alvorlige og kan skyldes virus, bakterier eller andre årsager.

Der har været tilfælde, hvor en sjælden hjerneinfektion, kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er forekommet hos patienter, der har fået TYSABRI. PML kan føre til svære funktionstab (invaliditet) eller død.

- Symptomerne på PML kan ligne et MS-atak (f.eks. svækkelse eller synsændringer). Derfor er det meget vigtigt, at De taler med Deres læge så hurtigt som muligt, hvis De tror, at Deres MS bliver værre, eller hvis De bemærker nye symptomer, mens De er i behandling med TYSABRI eller i op til 6 måneder efter behandlingen med TYSABRI er stoppet.
- Fortæl Deres partner eller hjælpere om behandlingen. Der kan opstå symptomer, som De måske ikke selv bliver opmærksom på som for eksempel ændringer i humør eller opførsel, hukommelsessvigt, besvær med at tale eller kommunikere. Det kan være nødvendigt, at Deres læge undersøger disse symptomer nøjere for at udelukke PML. De bør være opmærksom på at der kan opstå symptomer i op til 6 måneder efter De er stoppet med TYSABRI-behandlingen.

- De kan også finde denne information i patientinformationskortet, som lægen har givet Dem. Det er vigtigt, at De gemmer patientinformationskortet og viser det til deres partner eller hjælper.

PML er forbundet med en ukontrolleret forøgelse af JC-virus i hjernen, selv om grunden til denne forøgelse hos nogle patienter, der behandles med TYSABRI, er ukendt. JC-virus forårsager også JCV-granularcelle-neuronopati (GCN), som er blevet indberettet hos patienter behandlet med TYSABRI. Symptomerne på JCV GCN ligner symptomerne på PML. JC virus er et almindeligt virus, som inficerer mange mennesker, men som normalt ikke forårsager mærkbar sygdom.

Inden De påbegynder behandling med TYSABRI, vil lægen muligvis tage en blodprøve for at undersøge, om De har antistoffer mod JC-virus i blodet. Disse antistoffer er tegn på, at De har haft en JC-virus-infektion. Deres læge kan gentage denne blodprøve, mens De er i behandling med TYSABRI, for at undersøge, om noget har ændret sig.

Risikoen for PML i forbindelse med brug af TYSABRI er større:

- Hvis De har antistoffer til JC virus i blodet.
- Jo længere tid De er i behandling – især hvis De har været i behandling i mere end to år.
- Hvis De tidligere er blevet behandlet med et lægemiddel, der kaldes et immunsuppressivt lægemiddel. Disse lægemidler reducerer kroppens immunsystems aktivitet.

Hvis De har alle de tre risikofaktorer, der er beskrevet ovenfor, er Deres risiko for at få PML større.

Hvis De ikke tidligere er blevet behandlet med immunsuppressive lægemidler og er blevet behandlet med TYSABRI i 2 år eller mere, kan niveauet af Deres anti-JCV-antistof-respons være associeret til risikoen for at få PML.

Ved lav risiko for at få PML kan Deres læge gentage blodprøven regelmæssigt for at undersøge, om noget har ændret sig, hvis:

- De ikke har antistoffer mod JC-viruset i Deres blod, ELLER
- De er blevet behandlet i mere end 2 år og har et lavt niveau af JCV-antistoffer i Deres blod.

De bør drøfte med Deres læge, om behandling med TYSABRI er den mest hensigtsmæssige behandling for Dem, inden De starter med at få TYSABRI, og hvis De har fået TYSABRI i mere end to år.

Hos patienter med PML vil en reaktion, der kaldes immunrekonstitutionssyndrom (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, IRIS), sandsynligvis optræde efter behandling af PML, når TYSABRI fjernes fra kroppen. IRIS kan medføre, at Deres tilstand bliver værre, herunder at Deres hjernefunktion forringes.

Allergiske reaktioner

Nogle få patienter har fået en allergisk reaktion mod TYSABRI. Deres læge vil overvåge Dem under infusionen og i en time herefter for at kontrollere, om der opstår allergiske reaktioner.

Vil TYSABRI altid virke?

Hos nogle få patienter, som anvender TYSABRI, vil kroppens naturlige forsvar i løbet af nogen tid forhindre TYSABRI i at virke efter hensigten (kroppen udvikler antistoffer mod TYSABRI). Deres læge kan ved hjælp af en blodprøve finde ud af, om TYSABRI ikke virker, som det skal for Dem. Lægen vil om nødvendigt standse behandlingen med TYSABRI.

Brug af anden medicin sammen med TYSABRI

Fortæl altid lægen, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

- De må ikke få TYSABRI, hvis De er i behandling med andre lægemidler til behandling af MS, som f.eks. beta-interferoner eller glatirameracetat.
- De vil muligvis ikke kunne anvende TYSABRI, hvis De i øjeblikket får eller tidligere har fået, lægemidler, der påvirker immunsystemet, f.eks. mitoxantron eller cyclophosphamid.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De får dette lægemiddel.

- De må ikke få TYSABRI, hvis De er gravid, medmindre De har talt med Deres læge om dette. Sørg for omgående at fortælle det til Deres læge, hvis De er gravid, hvis De har formodning om, at De er gravid, eller hvis De planlægger at blive gravid.
- De må ikke amme, mens De får TYSABRI. De skal tale med Deres læge om, hvorvidt De skal vælge at amme eller at få TYSABRI.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der foreligger ingen studier af TYSABRIs indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, men hvis De oplever svimmelhed, som er en almindelig bivirkning, må De ikke køre bil eller betjene maskiner..

TYSABRI indeholder natrium

Hvert hætteglas med TYSABRI indeholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium. Efter fortynding indeholder dette lægemiddel 17,7 mmol (svarende til 406 mg) natrium per dosis. Dette skal tages i betragtning, hvis De er på en natriumfattig diæt.

3. Sådan skal De tage TYSABRI

De vil få TYSABRI af en læge, der har erfaring i behandling af MS.

Tag altid denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen.

- Den anbefalede dosis til voksne er 300 mg, givet én gang hver 4. uge.
- TYSABRI skal fortyndes, inden De får det. Det gives som drop i en vene (ved intravenøs infusion), sædvanligvis i armen. Dette varer cirka 1 time.
- Information til læger og sundhedspersonale, om hvordan TYSABRI klargøres og indgives, findes sidst i denne indlægsseddel.
- Det er vigtigt, at De fortsætter med Deres medicin, så længe Deres læge mener, at det er gavnligt for Dem. Uafbrudt behandling med TYSABRI er vigtig, især de første par måneder af behandlingen. Dette skyldes, at 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.

Hvis De har glemt at tage TYSABRI

Hvis De glemmer at få Deres sædvanlige dosis TYSABRI, skal De aftale med Deres læge at få den så hurtigt som muligt. De skal derefter fortsætte med at få Deres dosis TYSABRI hver 4. uge.

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen.

Spørg lægen, hvis De vil vide mere.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal omgående med Deres læge eller sygeplejerske, hvis De bemærker noget af følgende

Symptomer på alvorlige infektioner, herunder:

- Feber af ukendt årsag
- Voldsom diaré
- Kortåndethed
- Længerevarende svimmelhed
- Hovedpine
- Vægttab
- Sløvhed

En gruppe symptomer forårsaget af en alvorlig infektion i hjernen, herunder:

- Ændringer i personlighed og adfærd såsom forvirring, konfusion eller bevidsthedstab, krampeanfald, 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 i hjernehindens (*meningitis*).

Tegn på allergi over for TYSABRI under eller kort tid efter Deres infusion:

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

Tegn på mulige leverproblemer:

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

TYSABRI kan også have andre bivirkninger.

Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter hvor hyppigt, de er blevet indberettet i kliniske forsøg:

Almindelige bivirkninger (påvirker op til 1 ud af 10 personer):

- Urinvejsinfektion
- Ondt i halsen og løbende eller tilstoppet næse
- Kulderystelser
- Kløende udslæt (nældefeber)
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Kvalme
- Opkastning
- Ledsmerte

- Feber
- Træthed

Ikke almindelige bivirkninger (påvirker op til 1 ud af 100 personer):

- Svær allergi (overfølsomhed)
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Sjældne bivirkninger (påvirker op til 1 ud af 1.000 personer):

- Usædvanlige infektioner (såkaldte “opportunistiske infektioner”)
- Alvorlig anæmi (nedsat antal røde blodlegemer, som kan medføre bleghed, åndenød og manglende energi)

Tal med Deres læge så hurtigt som muligt, hvis De mener, at De har en infektion.

Vis patientinformationskortet til alle læger, der er involveret i Deres behandling, og ikke kun til Deres neurolog.

De vil også finde denne information i det patientinformationskort, som Deres læge har givet Dem.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas:

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

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 – 8 °C og infunderes inden for 8 timer efter fortynding.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis De ser partikler i væsken, og/eller hvis væsken i hætteglasset er misfarvet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TYSABRI indeholder:

Det aktive stof er natalizumab. Hvert 15 ml hætteglas med koncentrat til infusionsvæske indeholder 300 mg natalizumab (20 mg/ml). Når opløsningen er fortyndet indeholder infusionsvæsken cirka 2,6 mg/ml natalizumab.

De øvrige indholdsstoffer er:

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Dinatriumphosphatseptahydrat
Natriumchlorid (se pkt. 2 'TYSABRI indeholder natrium')
Polysorbat 80 (E433)
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

Biogen Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Storbritannien

Fremstiller

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmark

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem 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

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 88

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

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 00 52 50

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

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

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 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
filiale Latvijā
Tel: +371 678 93561

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

MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret { måned ÅÅÅÅ }.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere information om TYSABRI på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

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 TYSABRI opløsningen klargøres til intravenøs (i.v.) infusion. Tag flip-off hættten af hætteglasset. Stik sprøjtenålen ind i hætteglasset gennem midten af gummiproppen, og udtræk 15 ml koncentrat til infusionsvæske.

3. Tilføj de 15 ml koncentrat til infusionsvæske til 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Vend forsigtigt TYSABRI-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 8 timer efter fortynding. Hvis det fortyndede lægemiddel opbevares ved 2°C - 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/minut.
8. Efter at infusionen er gennemført, gennemskylles i.v.-slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.
9. Hvert enkelt hætteglas er til engangsbrug.
10. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.