BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tysabri 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 20 mg natalizumab.

Na verdunning (zie rubriek 6.6) bevat de oplossing voor infusie ongeveer 2,6 mg per ml natalizumab.

Natalizumab is een recombinant gehumaniseerd anti-α4-integrine-antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie in een muriene cellijn is geproduceerd.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 2,3 mmol (52 mg) natrium en 3 mg polysorbaat 80 (zie rubriek 4.4 voor meer informatie).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Kleurloze, heldere tot iets melkachtige oplossing met een pH van 5,8 - 6,4 en een osmolaliteit van 268 – 308 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tysabri is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij volwassenen met zeer actieve relapsing-remitting multipele sclerose (RRMS) in de volgende patiëntengroepen:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie (disease modifying therapy, DMT) (voor uitzonderingen en informatie over wash-outperioden, zie rubriek 4.4 en 5.1)

of

- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar, en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de magnetische kernspinresonantie (MRI) van de hersenen of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie dient te worden gestart en continu te worden begeleid door medisch specialisten die ervaren zijn in het diagnosticeren en behandelen van neurologische aandoeningen, in centra waar tijdig toegang is tot MRI.

Aan patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld moet de Patiëntenkaart worden gegeven en patiënten moeten over de risico's van het geneesmiddel worden geïnformeerd (zie ook de bijsluiter). Na 2 jaar behandeling moeten patiënten opnieuw worden geïnformeerd over de risico's, met name over het verhoogde risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), en patiënten

moeten samen met hun verzorgers worden geïnstrueerd over de vroege klachten en verschijnselen van PML.

Er moeten middelen beschikbaar zijn voor de behandeling van overgevoeligheidsreacties en de mogelijkheid voor MRI moet beschikbaar zijn.

Sommige patiënten kunnen zijn blootgesteld aan immunosuppressieve geneesmiddelen (bijv. mitoxantron, cyclofosfamide, azathioprine). Deze geneesmiddelen kunnen een langdurige immunosuppressie veroorzaken, zelfs nadat de toediening is gestaakt. Daarom moet de arts bevestigen dat dergelijke patiënten niet immunogecompromitteerd zijn voordat met de behandeling wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Dosering

Tysabri 300 mg wordt eenmaal per 4 weken via een intraveneuze infusie toegediend.

Voortgezette behandeling moet zorgvuldig worden heroverwogen bij patiënten bij wie na 6 maanden geen aanwijzingen voor therapeutisch voordeel is aangetoond.

Gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van natalizumab na 2 jaar behandeling werden gegenereerd uit gecontroleerd, dubbelblind onderzoek. Na 2 jaar mag een voortgezette therapie alleen worden overwogen na een nieuwe beoordeling van de mogelijke voor- en nadelen. Patiënten moeten opnieuw worden geïnformeerd over de risicofactoren voor PML, zoals de duur van de behandeling, het gebruik van immunosuppressiva voorafgaand aan het ontvangen van het geneesmiddel en de aanwezigheid van anti-John Cunningham virus (JCV)-antilichamen (zie rubriek 4.4).

Hernieuwde toediening

De werkzaamheid van hernieuwde toediening is niet vastgesteld (voor veiligheid zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar vanwege een gebrek aan gegevens in deze populatie.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van nier- en leverfunctiestoornissen.

Het eliminatiemechanisme en de resultaten van de farmacokinetische evaluatie van de populatie suggereren dat bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis dosisaanpassing niet noodzakelijk is.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bestemd voor intraveneus gebruik.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening (zie rubriek 6.6).

Na verdunning (zie rubriek 6.6) moet de infusie gedurende ongeveer 1 uur worden toegediend en de patiënt moet tijdens de infusie en tot 1 uur nadat de infusie is voltooid worden geobserveerd op klachten en verschijnselen van overgevoeligheidsreacties.

Na de eerste 12 intraveneuze doses Tysabri moeten patiënten tijdens infusie nog steeds geobserveerd worden. Indien de patiënt geen infuusreacties ervaren heeft, kan de observatietijd na dosering verkort of weggelaten worden, afhankelijk van de klinische beoordeling.

Patiënten die na een behandelingspauze van ≥ 6 maanden de behandeling met natalizumab hervatten, moeten voor de eerste 12 intraveneuze infusies na hervatting van de behandeling geobserveerd worden tijdens de infusie en gedurende 1 uur na voltooiing van de infusie op klachten en verschijnselen van overgevoeligheidsreacties.

Tysabri 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie mag niet als bolusinjectie worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Patiënten met een verhoogd risico op een opportunistische infectie, inclusief immunogecompromitteerde patiënten (inclusief diegenen die momenteel immunosuppressieve therapie ontvangen of die door eerdere therapieën immunogecompromitteerd zijn geraakt (zie rubriek 4.4 en 4.8)).

Combinatie met andere DMT's.

Bekende actieve maligniteiten, behalve bij patiënten met cutaan basaalcelcarcinoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Het gebruik van dit geneesmiddel is in verband gebracht met een verhoogd risico op PML, een opportunistische infectie die door het JC-virus wordt veroorzaakt, wat fataal kan zijn of kan resulteren in ernstige invaliditeit. Vanwege dit verhoogde risico op het ontwikkelen van PML moeten de voordelen en risico's van behandeling per patiënt door de behandelend specialist en de patiënt opnieuw worden overwogen; patiënten moeten tijdens de gehele behandeling met regelmatige tussenpozen worden gemonitord en dienen samen met hun verzorgers te worden geïnstrueerd over de vroege klachten en symptomen van PML. Het JC-virus veroorzaakt ook JCV-granulairecelneuronopathie (GCN), die is gemeld bij patiënten behandeld met dit geneesmiddel. De symptomen van JCV-GCN lijken op de symptomen van PML (d.w.z. cerebellair syndroom).

De volgende risicofactoren worden in verband gebracht met een verhoogd risico op PML:

- De aanwezigheid van anti-JCV-antilichamen.
- De duur van de behandeling, met name langer dan 2 jaar. Na 2 jaar moeten alle patiënten opnieuw worden geïnformeerd over het risico op PML met het geneesmiddel.
- Gebruik van immunosuppressiva voorafgaand aan het ontvangen van het geneesmiddel.

Patiënten met een positieve uitslag voor anti-JCV-antilichamen hebben een hoger risico op het ontwikkelen van PML dan patiënten met een negatieve uitslag voor anti-JCV-antilichamen. Patiënten met alle drie de risicofactoren voor PML (te weten een positieve uitslag voor anti-JCV-antilichamen **en** langer dan 2 jaar behandeld met dit geneesmiddel **en** eerder behandeld met een immunosuppressivum) lopen een significant groter risico op het ontwikkelen van PML.

Bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die met natalizumab zijn behandeld en niet eerder immunosuppressiva hebben gebruikt, wordt de hoogte van de anti-JCV-antilichaamrespons (index) geassocieerd met de hoogte van het risico op PML.

Bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten wordt gesuggereerd dat dosering met verlengde intervallen van Tysabri (gemiddeld doseringsinterval van ongeveer 6 weken) in verband wordt gebracht met een klinisch en statistisch significant lager risico op PML, in vergelijking met goedgekeurde dosering. Als dosering met verlengde intervallen wordt toepast, is voorzichtigheid geboden omdat de werkzaamheid van dosering met verlengde intervallen niet is vastgesteld en de hiermee gepaard gaande risico-batenverhouding momenteel niet bekend is (zie rubriek 5.1, *Intraveneuze toediening om de 6 weken*). Meer informatie kunt u vinden in de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg'.

Patiënten met een vermeend hoog risico bij deze behandeling mogen deze behandeling alleen voortzetten wanneer de voordelen opwegen tegen de nadelen. Raadpleeg voor de PML-risicoschattingen bij de verschillende subgroepen patiënten de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg'.

<u>Het testen op anti-JCV-antilichamen</u>

Het testen op anti-JCV-antilichamen levert ondersteunende informatie op voor risicostratificatie van behandeling met dit geneesmiddel. Testen op anti-JCV-antilichamen in serum voorafgaand aan de start van de therapie of bij patiënten die het geneesmiddel ontvangen terwijl hun antilichamenstatus onbekend is, verdient aanbeveling. Patiënten met een negatieve anti-JCV-antilichaamtest kunnen toch nog risico lopen op PML bijvoorbeeld vanwege een nieuwe JCV-infectie, fluctuerende status van de antilichamen of een vals-negatieve uitslag. Het elke 6 maanden opnieuw testen van patiënten met een negatieve anti-JCV-antilichaamtest verdient aanbeveling. Het verdient ook aanbeveling om patiënten met een lage index die niet eerder immunosuppressiva hebben gebruikt elke 6 maanden opnieuw te testen als ze eenmaal het punt hebben bereikt waarop ze 2 jaar zijn behandeld.

De anti-JCV-antilichaamtest (ELISA) mag niet worden gebruikt voor het diagnosticeren van PML. Het gebruik van plasmaferese/plasma-uitwisseling (PLEX) of intraveneus immunoglobuline (IVIg) kan een zinvolle interpretatie van tests op anti-JCV-antilichamen beïnvloeden. Patiënten mogen niet op anti-JCV-antilichamen worden getest binnen twee weken na PLEX vanwege de verwijdering van antilichamen uit het serum, of binnen 6 maanden na IVIg (d.w.z. 6 maanden = 5 halfwaardetijden voor immunoglobulinen).

Zie de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg' voor nadere informatie over het testen op anti-JCV-antilichamen.

<u>MRI screening op PML</u>

Voorafgaand aan behandeling met dit geneesmiddel moet als referentie een recente MRI (doorgaans niet ouder dan 3 maanden) beschikbaar zijn. De MRI moet ten minste jaarlijks worden herhaald. Voor patiënten met een hoger risico op PML moeten frequentere MRI's worden overwogen (bijv. om de 3 tot 6 maanden) met gebruik van een verkort protocol. Daartoe behoren:

- Patiënten die alle drie de risicofactoren voor PML hebben (d.w.z. ze zijn anti-JCV-antilichaam-positief **en** ze zijn meer dan 2 jaar met dit geneesmiddel behandeld, **en** ze hebben eerder immunosuppressiva gekregen),

of

- Patiënten met een hoge anti-JCV-antilichaamindex die meer dan 2 jaar met dit geneesmiddel zijn behandeld en die niet eerder zijn behandeld met immunosuppressiva.

Recent bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij een index kleiner of gelijk aan 0,9 en boven 1,5 aanzienlijk stijgt voor patiënten die langer dan 2 jaar met dit geneesmiddel zijn behandeld (zie de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg' voor nadere informatie).

PML moet worden overwogen als een differentiaaldiagnose bij MS-patiënten die Tysabri gebruiken en neurologische symptomen en/of nieuwe hersenlaesies op MRI vertonen. Er zijn gevallen gemeld van asymptomatische PML op basis van MRI en positief JCV-DNA in de liquor cerebrospinalis.

Voor nadere informatie over het behandelen van het risico op PML bij met natalizumab-behandelde patiënten moeten artsen de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg' raadplegen.

Wanneer PML of JCV-GCN wordt vermoed, moet de verdere toediening worden opgeschort totdat PML is uitgesloten.

De behandelend specialist moet de patiënt beoordelen om vast te stellen of de symptomen kenmerkend zijn voor een neurologische disfunctie, en als dat het geval is, of deze symptomen typerend zijn voor MS of mogelijk duiden op PML of JCV-GCN. Wanneer er enige twijfel is, dient verdere beoordeling, inclusief een MRI-scan bij voorkeur met contrast (vergeleken met de MRI in de uitgangssituatie voorafgaand aan de behandeling), onderzoek van de liquor op viraal DNA van het JC-virus en herhaalde neurologische beoordelingen te worden overwogen zoals beschreven in de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg' (zie Informatiemateriaal). Zodra de arts PML en/of JCV-GCN heeft uitgesloten (zo nodig door herhaald klinisch en/of beeldvormend onderzoek en/of laboratoriumonderzoek als de klinische verdenking blijft bestaan), kan de toediening worden hervat.

De arts moet met name alert zijn op die symptomen die op PML of JCV-GCN duiden die de patiënt zelf mogelijk niet opmerkt (bijv. cognitieve, psychiatrische symptomen of cerebellair syndroom). Aan patiënten moet ook worden geadviseerd hun partner of verzorgers te informeren over hun behandeling, omdat zij symptomen kunnen opmerken waar de patiënt zich niet van bewust is.

PML is gemeld na het stoppen van de behandeling met dit geneesmiddel bij patiënten die ten tijde van het stoppen geen tekenen vertoonden die duiden op PML. Patiënten en artsen dienen tot ongeveer 6 maanden na het stoppen van de behandeling met Tysabri hetzelfde monitoringprotocol te volgen en alert te blijven op eventuele nieuwe klachten of symptomen die kunnen duiden op PML.

Als een patiënt PML ontwikkelt, moet de toediening van natalizumab permanent worden gestaakt.

Bij immunogecompromitteerde patiënten met PML is na reconstitutie van het immuunsysteem een verbetering waargenomen.

Op basis van een retrospectieve analyse van patiënten die met natalizumab zijn behandeld sinds het is goedgekeurd, is er geen verschil waargenomen tussen patiënten die PLEX hebben ontvangen en patiënten die geen PLEX hebben ontvangen wat betreft de overleving 2 jaar na de PML-diagnose. Raadpleeg de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg' voor andere overwegingen met betrekking tot het beheren van PML.

<u>PML en IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)</u>

IRIS komt voor bij bijna alle PML patiënten die zijn behandeld met dit geneesmiddel na stopzetten of verwijderen van het geneesmiddel. Verondersteld wordt dat IRIS het gevolg is van herstel van de immuunfunctie bij patiënten met PML, wat tot ernstige neurologische complicaties kan leiden en fataal kan zijn. Controle op het ontwikkelen van IRIS en de juiste behandeling voor de hiermee gepaard gaande ontsteking tijdens herstel van PML, moet plaats vinden (zie voor meer informatie de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg').

Infecties, waaronder andere opportunistische infecties

Er zijn bij gebruik van dit geneesmiddel andere opportunistische infecties gemeld, voornamelijk bij patiënten met de ziekte van Crohn die immunogecompromitteerd waren of bij patiënten met significante comorbiditeit. Een verhoogd risico van andere opportunistische infecties bij het gebruik van het geneesmiddel bij patiënten zonder deze comorbiditeit kan momenteel echter niet worden uitgesloten. Er werden ook opportunistische infecties waargenomen bij patiënten die met dit geneesmiddel als monotherapie werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Deze behandeling vergroot het risico op het ontwikkelen van encefalitis en meningitis veroorzaakt door herpessimplex- en varicellazostervirussen. Ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen zijn gemeld in de postmarketingervaringen bij patiënten met multipele sclerose die de behandeling krijgen (zie rubriek 4.8). Als zich herpesencefalitis of -meningitis voordoet, moet het geneesmiddel worden gestaakt en moet een geschikte behandeling voor herpesencefalitis of -meningitis worden toegepast.

Acute retinale necrose (ARN) is een zeldzame, plots optredende virale infectie van het netvlies die veroorzaakt wordt door een herpesvirus (bijvoorbeeld het varicellazostervirus). ARN is waargenomen bij patiënten die dit geneesmiddel kregen toegediend en kan leiden tot blindheid. Patiënten met symptomen zoals verminderde gezichtsscherpte, roodheid en pijnlijk oog moeten worden doorverwezen voor onderzoek van het netvlies op ARN. Wanneer ARN klinisch is gediagnosticeerd, moet voor deze patiënten stopzetting van toediening van dit geneesmiddel worden overwogen.

Voorschrijvers moeten zich bewust zijn van de kans dat er tijdens de therapie andere opportunistische infecties kunnen optreden en moeten deze meenemen in de differentiaaldiagnose van infecties die bij met natalizumab behandelde patiënten optreden. Als een opportunistische infectie wordt vermoed, moet de dosering worden opgeschort totdat een dergelijke infectie op basis van nader onderzoek is uitgesloten.

Als een patiënt die dit geneesmiddel ontvangt een opportunistische infectie ontwikkelt, moet de toediening van het geneesmiddel permanent worden gestaakt.

Informatiemateriaal

Alle artsen die overwegen het geneesmiddel voor te schrijven, moeten ervoor zorgen dat zij vertrouwd zijn met de ‘Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg’.

Artsen moeten de voordelen en risico’s van de natalizumab-therapie met de patiënt bespreken en een Patiëntenkaart meegeven. Patiënten moeten worden geïnstrueerd dat als zij een infectie ontwikkelen, zij de arts moeten informeren dat zij met dit geneesmiddel worden behandeld.

Artsen moeten de patiënt informeren over het belang van een ononderbroken toediening, met name tijdens de eerste maanden van de behandeling (zie ‘Overgevoeligheid’).

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties zijn in verband gebracht met dit geneesmiddel, inclusief ernstige systemische reacties (zie rubriek 4.8). Deze reacties treden gewoonlijk op tijdens de infusie of tot maximaal 1 uur na voltooiing van de infusie. Het risico op overgevoeligheid was het grootst bij de eerste infusies en bij patiënten die opnieuw blootgesteld werden aan de behandeling na een initiële korte blootstelling (één of twee infusies) en na een langere periode (drie maanden of langer) zonder behandeling. Er dient echter bij iedere toegediende infusie rekening worden gehouden met de kans op overgevoeligheidsreacties.

Patiënten dienen geobserveerd te worden tijdens de infusie en tot een uur na voltooiing van de infusie (zie rubriek 4.8). Er moeten middelen beschikbaar zijn voor adequate behandeling van overgevoeligheidsreacties.

Bij de eerste symptomen van of aanwijzingen voor overgevoeligheid moet het gebruik van het product worden gestaakt en moet worden gestart met adequate behandeling.

Bij patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben doorgemaakt, moet de behandeling met natalizumab permanent worden gestaakt.

Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel in combinatie met andere immunosuppressiva en antineoplastische therapie is niet volledig vastgesteld. Door gelijktijdig gebruik van deze middelen met dit geneesmiddel kan het infectierisico toenemen, inclusief het risico van opportunistische infecties, en een dergelijk gebruik is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

In fase 3 klinisch onderzoek bij MS met intraveneuze infusie van natalizumab werd geen verband gezien tussen een hoger percentage infecties en een gelijktijdige behandeling van een exacerbatie met een kortdurende kuur corticosteroïden. Korte kuren met corticosteroïden kunnen in combinatie met dit geneesmiddel worden gebruikt.

Eerdere behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met immunosuppressieve geneesmiddelen is het risico op PML verhoogd.

Uit gegevens afkomstig van een observationeel onderzoek is gebleken dat er geen verhoogd risico op PML is voor de groep patiënten die van fingolimod, dimethylfumaraat of teriflunomide overschakelen op natalizumab, in vergelijking met de groep patiënten die overschakelen van bèta-interferon of glatirameeracetaat.

Er zijn geen onderzoeken gedaan om de veiligheid van natalizumab te evalueren bij het overschakelen van patiënten van andere DMT's dan bèta-interferon, glatirameeracetaat, fingolimod, dimethylfumaraat en teriflunomide. Het is niet bekend of patiënten die van andere therapieën overschakelen op natalizumab een verhoogd risico op PML hebben in vergelijking met patiënten die overschakelen van de hierboven genoemde DMT's; daarom dienen deze patiënten vaker te worden gecontroleerd (d.w.z. vergelijkbaar met patiënten die overschakelen van immunosuppressiva op natalizumab).

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die eerder immunosuppressiva hebben ontvangen zodat de immuunfunctie voldoende tijd heeft zich weer te herstellen. Artsen moeten elk individueel geval evalueren om te bepalen of er bewijzen zijn voor een immunogecompromitteerde toestand voorafgaand aan de start van de behandeling (zie rubriek 4.3).

Bij het overschakelen van patiënten van een andere DMT op dit geneesmiddel moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie om een aanvullend immuuneffect te vermijden terwijl tegelijkertijd het risico op ziektereactivering tot een minimum moet worden beperkt. Voorafgaand aan het starten met de behandeling wordt een volledige bloedceltelling (CBC, inclusief lymfocyten) aanbevolen om zeker te stellen dat immuuneffecten van de vorige therapie (d.w.z. cytopenie) zijn verdwenen.

Patiënten kunnen direct van bèta-interferon of glatirameeracetaat op natalizumab overschakelen mits er geen tekenen zijn van relevante behandelingsgerelateerde afwijkingen zoals neutropenie en lymfopenie.

Bij het overschakelen van dimethylfumaraat, dient de wash-outperiode voldoende te zijn om het lymfocytenaantal te herstellen voordat de behandeling wordt gestart.

Na het stoppen met fingolimod keert het lymfocytenaantal binnen 1 tot 2 maanden na het stoppen met de therapie progressief terug naar het normale bereik. De wash-outperiode dient voldoende te zijn om het lymfocytenaantal te herstellen voordat de behandeling wordt gestart.

Teriflunomide wordt langzaam uit het plasma geëlimineerd. Zonder een versnelde eliminatieprocedure kan klaring van teriflunomide uit plasma van een aantal maanden tot maximaal 2 jaar duren. Een versnelde eliminatieprocedure als gedefinieerd in de Samenvatting van de productkenmerken van teriflunomide wordt aanbevolen, of als alternatief dient de wash-outperiode niet korter te zijn dan 3,5 maanden. Voorzichtigheid met betrekking tot mogelijke gelijktijdige immuuneffecten is nodig wanneer patiënten van teriflunomide worden overgeschakeld op dit geneesmiddel.

Alemtuzumab heeft zeer langdurige immunosuppressieve effecten. Daar de werkelijke duur van deze effecten niet bekend is, wordt het starten van de behandeling met dit geneesmiddel na alemtuzumab niet aanbevolen tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's voor de individuele patiënt.

Immunogeniciteit

Exacerbaties van de ziekte of infusiegerelateerde bijwerkingen kunnen wijzen op de ontwikkeling van antilichamen tegen natalizumab. In dergelijke gevallen moet de aanwezigheid van antilichamen worden onderzocht en als in een test ter bevestiging na minstens 6 weken deze uitslag positief blijft, moet de behandeling worden gestaakt, omdat er een relatie bestaat tussen persisterende antilichamen en een aanzienlijke daling van de effectiviteit van dit geneesmiddel en een toegenomen incidentie van overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8).

Omdat patiënten die een initiële korte blootstelling aan dit geneesmiddel hebben ondergaan, gevolgd door een langere periode zonder behandeling, bij het hervatten van de behandeling een hoger risico lopen op het ontwikkelen van anti-natalizumab antilichamen en/of overgevoeligheid moet de aanwezigheid van antilichamen worden onderzocht en als deze uitslag in een test ter bevestiging na minstens 6 weken positief blijft, mag de patiënt niet verder met natalizumab worden behandeld (zie rubriek 5.1).

Hepatische reacties

Gevallen van leverbeschadiging zijn als spontane ernstige bijwerking gemeld in de postmarketingfase (zie rubriek 4.8). Deze leverbeschadiging kan op elk moment in de behandeling optreden, zelfs na de eerste dosis. In sommige gevallen trad de reactie opnieuw op nadat de behandeling werd hervat. Sommige patiënten met abnormale leverfunctiewaarden in hun medische voorgeschiedenis hadden een exacerbatie van abnormale leverfunctiewaarden tijdens de behandeling. Patiënten moeten worden gecontroleerd zoals dat gebruikelijk is voor leverfunctiestoornissen en moeten de instructie krijgen om contact op te nemen met hun arts als zich klachten en symptomen voordoen die wijzen op leverbeschadiging, zoals geelzucht en braken. In gevallen van aanzienlijke leverbeschadiging moet de behandeling met dit geneesmiddel worden gestopt.

Trombocytopenie

Er is trombocytopenie, met inbegrip van immuuntrombocytopenische purpura (ITP), gemeld bij het gebruik van natalizumab. Vertraging in de diagnose en behandeling van trombocytopenie kan leiden tot ernstige en levensbedreigende gevolgen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als ze tekenen van ongebruikelijke of langdurige bloeding, petechiën of spontane blauwe plekken ervaren. Als er trombocytopenie wordt vastgesteld, dient het stopzetten van de behandeling met natalizumab te worden overwogen.

Stoppen met de therapie

Als wordt besloten te stoppen met de behandeling met natalizumab moet de arts zich ervan bewust zijn dat natalizumab gedurende ongeveer 12 weken na de laatste dosis in het bloed blijft en daar farmacodynamische effecten heeft (bijv. verhoogd aantal lymfocyten). Als tijdens deze periode met een andere therapie wordt gestart, heeft dit een gelijktijdige blootstelling aan natalizumab tot gevolg. Bij geneesmiddelen als interferon en glatirameeracetaat werd gelijktijdige blootstelling tijdens deze periode in klinisch onderzoek niet in verband gebracht met veiligheidsrisico's. Er zijn geen gegevens beschikbaar over MS-patiënten betreffende de gelijktijdige blootstelling aan immunosuppressiva. Bij gebruik van deze geneesmiddelen na staken van de toediening van natalizumab kan de immunosuppressieve werking worden versterkt. Dit moet per geval zorgvuldig worden overwogen, en een wash-outperiode van natalizumab kan noodzakelijk zijn. Korte kuren met steroïden ter behandeling van relapses werden in klinisch onderzoek niet in verband gebracht met een toename van infecties.

Gehalte polysorbaat 80 (E 433)

Dit geneesmiddel bevat 3 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Natriumgehalte

Voor verdunning bevat dit geneesmiddel 52 mg natrium per injectieflacon geneesmiddel, overeenkomend met 2,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Na verdunning in 100 ml natriumchloride 9 mgml (0,9%) bevat dit geneesmiddel 406 mg natrium per dosis. Daarmee dient rekening te worden gehouden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Natalizumab is gecontra-indiceerd in combinatie met andere DMT's (zie rubriek 4.3).

Immunisaties

In een gerandomiseerd open-label-onderzoek met 60 patiënten met relapsing MS werd bij patiënten die gedurende 6 maanden met dit geneesmiddel werden behandeld geen significant verschil waargenomen in de humorale immuunrespons op een antigeen dat een eerdere immuunrespons oproept (tetanustoxoïd) en een slechts iets langzamere en gereduceerde humorale immuunrespons op een neoantigeen (keyhole limpet haemocyanin) in vergelijking met een onbehandelde controlegroep. Levende vaccins zijn niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Als een vrouw tijdens het gebruik van dit geneesmiddel zwanger wordt, moet staken van de behandeling met het geneesmiddel worden overwogen. Bij een afweging van de voordelen en risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt en het mogelijk terugkeren van de ziekteactiviteit nadat met het geneesmiddel is gestopt.

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit klinische onderzoeken, een prospectief zwangerschapsregister, postmarketinggevallen en de beschikbare literatuur suggereren niet dat blootstelling aan natalizumab een effect heeft op de

uitkomst van zwangerschap.

Het voltooide prospectieve Tysabri zwangerschapsregister bevatte 355 zwangerschappen met beschikbare uitkomsten. Er waren 316 levende geboortes, waarvan bij 29 werd gemeld dat zij aangeboren afwijkingen hadden. Zestien van de 29 werden geclassificeerd als ernstige afwijkingen. Het percentage afwijkingen komt overeen met de afwijkingspercentages gemeld in andere zwangerschapsregisters van MS-patiënten. Er is geen bewijs van een specifiek patroon van aangeboren afwijkingen met dit geneesmiddel.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar behandeling met natalizumab bij zwangere vrouwen.

In de postmarketingsituatie zijn trombocytopenie en anemie gemeld bij zuigelingen van vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan natalizumab. Het wordt aanbevolen de plaatjestelling, hemoglobinewaarde en hematocrietwaarde te controleren bij pasgeborenen van vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan natalizumab.

Dit geneesmiddel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het duidelijk noodzakelijk is. Als een vrouw zwanger wordt terwijl ze natalizumab gebruikt, dient stopzetting van het gebruik van natalizumab overwogen te worden.

Borstvoeding

Natalizumab wordt uitgescheiden in de moedermelk. Niet bekend is welk effect natalizumab op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met natalizumab.

Vruchtbaarheid

Verminderde vruchtbaarheid van vrouwelijke cavia's werd waargenomen in één onderzoek bij doses hoger dan de humane dosis; natalizumab had geen invloed op de mannelijke vruchtbaarheid. Het wordt als onwaarschijnlijk beschouwd dat natalizumab de vruchtbaarheid bij mensen beïnvloedt na gebruik van de maximale aanbevolen dosis.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tysabri heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden na toediening van dit geneesmiddel (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In placebogecontroleerd onderzoek bij 1.617 MS-patiënten die gedurende maximaal 2 jaar met natalizumab werden behandeld (placebo: 1.135) traden bij 5,8% van de patiënten die met natalizumab werden behandeld bijwerkingen op die tot het staken van de behandeling leidden (placebo: 4,8%). Tijdens de 2 jaar die de onderzoeken hebben geduurd werden bijwerkingen gemeld door 43,5% van de patiënten die met natalizumab werden behandeld (placebo: 39,6%).

Uit klinische onderzoeken bij 6.786 patiënten die zijn behandeld met natalizumab (intraveneuze infusie en subcutane injectie), waren de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn (32%), nasofaryngitis (27%), vermoeidheid (23%), urineweginfectie (16%), nausea (15%), artralgie (14%) en duizeligheid (11%) gerelateerd aan de toediening van natalizumab.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gebleken uit klinische onderzoeken, veiligheidsonderzoeken na vergunningverlening en spontane meldingen worden hieronder in tabel 1 gepresenteerd. Volgens de systeem/orgaanklassen worden ze in de volgende rubrieken ingedeeld: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

MedDRA-systeem/orgaan-klasse	Frequentie van bijwerkingen				
	Zeer vaak	*Vaak*	*Soms*	*Zelden*	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis Urineweg-infectie	Herpesinfectie	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie	Herpes oftalmisch	Herpes-meningo-encefalitis JC-virus granulairecel-neuropathie Necrotiserende herpes-retinopathie
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie	Trombocytopenie Immuuntrombo-cytopenische purpura (ITP) Eosinofilie	Hemolytische anemie Kernhoudende rode cellen	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoelig-heid	Anafylactische reactie Immuun-reconstitutie-ontstekings-syndroom		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn				
Bloedvat-aandoeningen		Overmatig blozen			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea	Braken			
Lever- en galaandoeningen				Hyperbilirubinemie	Leverletsel
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus Uitslag Urticaria		Angio-oedeem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vermoeidheid	Pyrexie Koude rillingen Reactie op de infuusplaats Injectieplaats-reactie	Gezichtsoedeem		
Onderzoeken		Leverenzym verhoogd Geneesmiddel specifieke			

MedDRA-systeem/orgaan-klasse	Frequentie van bijwerkingen				
	Zeer vaak	*Vaak*	*Soms*	*Zelden*	Niet bekend
		antistof aanwezig			
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Infusie-gerelateerde reactie				

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties (IRR)

In 2 jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij MS-patiënten werd een infusiegerelateerde bijwerking gedefinieerd als een bijwerking die optrad tijdens de infusie of binnen een uur na voltooiing van de infusie. Een dergelijke bijwerking trad op bij 23,1% van de MS-patiënten die met natalizumab werden behandeld (placebo: 18,7%). Bijwerkingen die bij gebruik van natalizumab vaker werden gemeld dan bij gebruik van een placebo waren onder meer duizeligheid, misselijkheid, urticaria en rigors.

Overgevoeligheidsreacties

In 2 jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij MS-patiënten traden bij maximaal 4% van de patiënten overgevoeligheidsreacties op. Anafylactische/anafylactoïde reacties traden bij minder dan 1% van de patiënten die dit geneesmiddel ontvingen op. Overgevoeligheidsreacties traden gewoonlijk tijdens de infusie of maximaal binnen 1 uur na voltooiing van de infusie op (zie rubriek 4.4). Bij postmarketingervaringen zijn meldingen gedaan van overgevoeligheidsreacties waarbij zich een of meer van de volgende gerelateerde symptomen voordeden: hypotensie, hypertensie, pijn op de borst, last van de borst, dyspneu, angio-oedeem, naast meer gebruikelijke symptomen als huiduitslag en urticaria.

Immunogeniciteit

In 2 jaar durende gecontroleerde klinische onderzoeken bij MS-patiënten werden bij 10% van de patiënten antilichamen tegen natalizumab ontdekt. Bij ongeveer 6% van de patiënten ontwikkelden zich persisterende anti-natalizumab-antilichamen (een positieve test die bij opnieuw testen minimaal 6 weken later reproduceerbaar was). Bij nog eens 4% van de patiënten werden slechts eenmalig antilichamen gedetecteerd. Persisterende antilichamen werden in verband gebracht met een aanzienlijke daling in de effectiviteit van natalizumab en een verhoogde incidentie van overgevoeligheidsreacties. Andere infusiegerelateerde bijwerkingen die in verband werden gebracht met persisterende antilichamen zijn onder meer rigors, misselijkheid, braken en roodheid in het gezicht (zie rubriek 4.4).

Als de aanwezigheid van persisterende antilichamen, na ongeveer 6 maanden behandeling, wordt vermoed, op basis van de verminderde werkzaamheid of op basis van het optreden van infusiegerelateerde bijwerkingen, kunnen deze 6 weken na de eerste positieve test met een volgende test worden gedetecteerd en bevestigd. Daar bij een patiënt met persisterende antilichamen de werkzaamheid kan afnemen of de incidentie van overgevoeligheid of infusiegerelateerde bijwerkingen kan toenemen, moet de behandeling worden gestaakt bij patiënten die persisterende antilichamen ontwikkelen.

Infecties, inclusief PML en opportunistische infecties

In 2 jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij MS-patiënten was het infectiepercentage ongeveer 1,5 per patiëntjaar bij zowel de patiënten die met natalizumab werden behandeld als bij de patiënten die placebo ontvingen. De aard van de infecties was bij patiënten die met natalizumab werden behandeld en bij patiënten die met placebo werden behandeld meestal gelijk. Bij klinisch onderzoek naar MS werd één geval van *cryptosporidium*-diarree gemeld. In andere klinische

onderzoeken zijn gevallen van andere opportunistische infecties gemeld, waarvan sommige fataal waren. De meerderheid van de patiënten heeft tijdens infecties de behandeling met natalizumab niet onderbroken en met geschikte behandeling vond herstel plaats.

Tijdens klinische onderzoeken werden herpesinfecties (varicellazostervirus, herpessimplexvirus) iets vaker waargenomen bij patiënten die met natalizumab werden behandeld dan bij patiënten die een placebo kregen. Bij de postmarketingervaringen zijn ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen van encefalitis en meningitis veroorzaakt door herpessimplex- of varicellazostervirussen gemeld bij patiënten met multipele sclerose die natalizumab kregen. De duur van de behandeling met natalizumab vóór de aanvang liep uiteen van een paar maanden tot verscheidene jaren (zie rubriek 4.4).

Bij postmarketingervaringen zijn zeldzame gevallen van acute retinale necrose (ARN) waargenomen bij patiënten die dit geneesmiddel kregen toegediend. Er hebben zich enkele gevallen voorgedaan bij patiënten met herpesinfecties in het centrale zenuwstelsel (zoals herpesmeningitis en -encefalitis). Ernstige gevallen van ARN in één of beide ogen hebben bij sommige patiënten geleid tot blindheid. De behandeling bestond in deze gevallen uit antivirale therapie en, in enkele gevallen, een chirurgische ingreep (zie rubriek 4.4).

In klinisch onderzoek, postmarketing observationeel onderzoek en postmarketing passief toezicht is PML gemeld. PML leidt doorgaans tot ernstige invaliditeit of overlijden (zie rubriek 4.4). Er zijn ook gevallen van JCV-GCN gemeld tijdens postmarketing-gebruik van Tysabri. De symptomen van JCV-GCN lijken op die van PML.

Hepatische reacties

Spontane gevallen van ernstige leverbeschadigingen, verhoogde leverfunctiewaarden, hyperbilirubinemie, werden gemeld tijdens de postmarketingfase (zie rubriek 4.4).

Anemie en hemolytische anemie

Zeldzame, ernstige gevallen van anemie en hemolytische anemie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel in postmarketing observationele onderzoeken.

Effecten op laboratoriumonderzoek

In 2 jaar durende gecontroleerde klinische onderzoeken bij MS-patiënten werd behandeling met natalizumab in verband gebracht met een stijging van het aantal circulerende lymfocyten, monocyten, eosinofielen, basofielen en kernhoudende rode bloedcellen. Er werd geen toename in neutrofielen waargenomen. Stijgingen vanaf de uitgangssituatie voor lymfocyten, monocyten, eosinofielen en basofielen varieerden voor individuele celtypes van 35% tot 140%, maar de gemiddelde celtellingen bleven binnen de normaalwaarden bij intraveneuze toediening. Tijdens de behandeling met de intraveneuze vorm van dit geneesmiddel werden kleine dalingen in de waarden voor hemoglobine (gemiddelde daling 0,6 g/dl), hematocriet (gemiddelde daling 2%) en rode bloedcellen (gemiddelde daling 0,1 x 10^6/l) waargenomen. Alle veranderingen in hematologische variabelen waren reversibel en normaliseerden gewoonlijk binnen 16 weken na de laatste dosis van het geneesmiddel en de veranderingen waren niet gerelateerd aan klinische symptomen. Postmarketing zijn er meldingen gedaan van eosinofilie (eosinofielentelling > 1.500/mm^3) zonder klinische symptomen. Als in dergelijke gevallen de therapie werd gestaakt, normaliseerden de verhoogde eosinofielenwaarden zich weer.

Trombocytopenie

Bij de postmarketingervaringen zijn trombocytopenie en immuuntrombocytopenische purpura (ITP) gemeld, met de frequentie ‘soms’.

Pediatrische patiënten

Ernstige bijwerkingen werden in een meta-analyse geëvalueerd bij 621 pediatrische MS-patiënten (zie ook rubriek 5.1). Binnen de beperkingen van deze gegevens werden er bij deze patiëntenpopulatie geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd. In de meta-analyse werd één geval van herpes meningitis gerapporteerd. In de meta-analyse werden geen gevallen van PML geïdentificeerd, maar PML is gerapporteerd bij met natalizumab behandelde pediatrische patiënten in de postmarketingervaring.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De veiligheid van doses hoger dan 300 mg is niet voldoende geëvalueerd. De maximale hoeveelheid natalizumab die veilig kan worden toegediend is niet vastgesteld.

Er is geen antidotum bekend tegen een overdosis natalizumab. De behandeling bestaat uit het stoppen van de behandeling met het geneesmiddel en de ondersteunende therapie indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, monoklonale antilichamen, ATC-code: L04AG03.

Farmacodynamische effecten

Natalizumab is een selectieve remmer van adhesiemoleculen en bindt aan de α4-subeenheid van humane integrinen, die hoog tot expressie komen op het oppervlak van alle leukocyten, met uitzondering van neutrofielen. In het bijzonder bindt natalizumab aan het α4β1-integrine, waardoor het de interactie ervan met de verwante receptor VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), en de liganden osteopontine en een alternatief splicing domein van fibronectine, CS-1 (connecting segment 1) blokkeert. Natalizumab blokkeert de interactie van α4β7-integrine met het MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). Disruptie van deze moleculaire interacties voorkomt de transmigratie van mononucleaire leukocyten door het endotheel naar ontstoken parenchymweefsel. Een ander werkingsmechanisme van natalizumab is mogelijk het onderdrukken van aanhoudende ontstekingsreacties in aangedaan weefsel door het remmen van de interactie van α4 tot expressie brengende leukocyten met hun liganden in de extracellulaire matrix en op parenchymcellen. In die hoedanigheid werkt natalizumab mogelijk zo dat het de in het aangedane weefsel aanwezige ontstekingsactiviteit onderdrukt en een verdere rekrutering van immuuncellen naar ontstoken weefsel afremt.

Bij MS wordt ervan uitgegaan dat er laesies ontstaan wanneer geactiveerde T-lymfocyten de bloed-hersenbarrière passeren (BHB). Bij de migratie van leukocyten door de BHB is de interactie tussen adhesiemoleculen op ontstekingscellen en endotheelcellen van de vaatwand betrokken. De interactie tussen α4β1 en haar doelwitten is een belangrijk onderdeel van de pathologische ontsteking in de hersenen en een verstoring van deze interacties leidt tot afname van de ontsteking. Onder normale omstandigheden wordt VCAM-1 niet in het hersenparenchym tot expressie gebracht. Bij aanwezigheid van pro-inflammatoire cytokinen wordt VCAM-1 echter op endotheelcellen opgereguleerd en mogelijk op gliacellen in de buurt van de ontstekingsplaatsen. Wanneer het gaat om

een ontsteking van het centraal zenuwstelsel (CZS) bij MS is het de interactie van α4β1 met VCAM-1, CS-1 en osteopontine die de stevige adhesie en transmigratie van leukocyten in het hersenparenchym medieert en er mogelijk voor zorgt dat de ontstekingscascade in het CZS-weefsel voortduurt. Een blokkade van de moleculaire interacties van α4β1 met zijn doelwitten reduceert de ontstekingsactiviteit die bij MS in de hersenen aanwezig is en remt verdere rekrutering van de immuuncellen in ontstoken weefsel, en vermindert zo de vorming of uitbreiding van MS-laesies.

Klinische werkzaamheid

Klinisch onderzoek AFFIRM

De werkzaamheid als monotherapie is beoordeeld in één 2 jaar durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AFFIRM-onderzoek) bij patiënten met RRMS die tijdens het jaar voorafgaand aan inclusie bij het onderzoek minimaal één klinische relapse hadden gehad en die een Kurtzke-EDSS-score (Expanded Disability Status Scale) tussen 0 en 5 hadden. De mediane leeftijd was 37 jaar, met een mediane ziekteduur van 5 jaar. De patiënten werden gerandomiseerd met een ratio van 2:1 voor het eens per 4 weken ontvangen van Tysabri 300 mg (n = 627) of placebo (n = 315) tot aan maximaal 30 infusies. Elke 12 weken en op momenten dat een relapse werd vermoed werden neurologische evaluaties uitgevoerd. Jaarlijks werden MRI-evaluaties voor T1-gewogen gadolinium (Gd) aankleurende laesies en T2-hyperintense laesies verricht.

De kenmerken en de resultaten van het onderzoek worden in tabel 2 aangegeven.

Tabel 2. AFFIRM-onderzoek: belangrijkste kenmerken en resultaten		
Opzet	Monotherapie; 120 weken durend gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen	
Proefpersonen	RRMS (McDonald-criteria)	
Behandeling	Placebo / natalizumab 300 mg i.v. eens per 4 weken	
Eindpunt na één jaar	Percentage relapses	
Eindpunt na twee jaar	Progressie op de EDSS	
Secundaire eindpunten	relapsepercentage afgeleide variabelen / MRI afgeleide variabelen	
Proefpersonen	Placebo	Natalizumab
Gerandomiseerd	315	627
1 jaar voltooid	296	609
2 jaar voltooid	285	589
Leeftijd in jaren, mediaan (spreiding)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-geschiedenis in jaren, mediaan (spreiding)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tijd sinds diagnose in jaren, mediaan (spreiding)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
relapses in voorafgaande 12 maanden, mediaan (spreiding)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-uitgangssituatie mediaan (spreiding)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTATEN		
Aantal relapses op jaarbasis		
Na één jaar (primair eindpunt)	0,805	0,261
Na twee jaar	0,733	0,235
Eén jaar	Rate ratio 0,33 $BI_{95\%}$ 0,26; 0,41	
Twee jaar	Rate ratio 0,32 $BI_{95\%}$ 0,26; 0,40	
Vrij van relapses (%)		
Na één jaar	53%	76%

Tabel 2. AFFIRM-onderzoek: belangrijkste kenmerken en resultaten		
Na twee jaar	41%	67%
Invaliditeit		
Percentage patiënten met progressie[1] (bevestiging na 12 weken; primaire uitkomstmaat)	29%	17%
	Hazardratio 0,58 $BI_{95\%}$ 0,43; 0,73, p< 0,001	
Percentage patiënten met progressie[1] (bevestiging na 24 weken)	23%	11%
	Hazardratio 0,46 $BI_{95\%}$ 0,33; 0,64, p< 0,001	
MRI (0-2 jaar)		
Mediaan % verandering in T2-hyperintense laesievolume	+8,8%	-9,4% (p< 0,001)
Gemiddeld aantal nieuwe of vergrote T2-hyperintense laesies	11,0	1,9 (p< 0,001)
Gemiddeld aantal T1-hypo-intense laesies	4,6	1,1 (p< 0,001)
Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies	1,2	0,1 (p< 0,001)
[1] Progressie van de invaliditeit werd gedefinieerd als minimaal een stijging van 1,0 punt op de EDSS vanaf een EDSS uitgangswaarde >= 1,0 die gedurende 12 of 24 weken aanhield of een stijging van minimaal 1,5 punt op de EDSS vanaf de EDSS uitgangswaarde = 0 die gedurende 12 of 24 weken aanhield.		

In de subgroep patiënten bij wie behandeling van de zich snel ontwikkelende RRMS geïndiceerd is (patiënten met 2 of meer relapses en 1 of meer Gd+-laesies) was het aantal relapses op jaarbasis 0,282 in de groep die met natalizumab werd behandeld (n = 148) en 1.455 in de placebogroep (n =61) (p< 0,001). De hazardratio voor invaliditeitsprogressie was 0,36 (95%-BI: 0,17, 0,76) p = 0,008. Deze resultaten werden verkregen via een *post hoc* analyse en moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Er is geen informatie beschikbaar over de ernst van de relapses voorafgaand aan inclusie van patiënten in het onderzoek.

Tysabri Observational Program (TOP, IMA-06-02)

Het Tysabri Observational Program (TOP, IMA-06-02) was een multicentrisch onderzoek met één behandelingsgroep opgezet in 2007 voor het beoordelen van de uitkomsten wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij met Tysabri behandelde MS-patiënten in de dagelijkse praktijk, met gegevens verkregen uit opvolging van patiënten gedurende ongeveer 15 jaar. Uit het onderzoek werden gegevens verkregen afkomstig van 6.319 patiënten in 17 landen, onder wie 1.145 patiënten met maximaal 10 jaar blootstelling en 102 patiënten met maximaal 15 jaar blootstelling.

Over het geheel genomen waren de bevindingen ten aanzien van de veiligheid uit de analyses van TOP in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van natalizumab. Er werd bij patiënten een vermindering gezien van het aantal relapses op jaarbasis (*annualised relapse rate*, ARR) ten opzichte van de waarde vóór de behandeling, ongeacht het eerdere aantal relapses, de EDSS-score in de uitgangssituatie, eerder gebruik van immunosuppressiva of het aantal gebruikte DMT's vóór het begin van de behandeling met natalizumab. Gedurende de 15 jaar opvolging bedroeg de ARR in de gehele populatie 0,17 (95%-BI: 0,17; 0,18). De gemiddelde EDSS-scores van patiënten die behandeld waren met natalizumab, waren vergelijkbaar in de uitgangssituatie (3,5; SD = 1,61) tot en met jaar 15 (3,4; SD = 1,97).

In totaal hadden 5.635 patiënten vóór het begin van de behandeling met natalizumab een andere DMT gehad. De werkzaamheidsuitkomsten bij de patiënten die overschakelden van bèta-interferon, glatirameeracetaat of fingolimod waren vergelijkbaar met de uitkomsten in de algehele populatie die natalizumab had gekregen.

Pediatrische patiënten

Er werd een postmarketing meta-analyse uitgevoerd met gegevens van 621 pediatrische MS-patiënten die werden behandeld met natalizumab (mediane leeftijd 17 jaar, bereik was 7 tot 18 jaar, 91% in de leeftijd van ≥ 14 jaar). Binnen deze analyse vertoonde een beperkte subgroep van patiënten met gegevens die vóór behandeling beschikbaar waren (158 van de 621 patiënten) een daling in ARR van 1,466 (95%-BI 1,337; 1,604) voorafgaand aan behandeling tot 0,110 (95%-BI 0,094; 0,128).

Dosering met verlengde intervallen

In een vooraf gespecificeerde retrospectieve analyse van anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten in de Verenigde Staten waarbij Tysabri intraveneus werd toegediend (TOUCH-voorschrijfprogramma) is het risico op PML vergeleken tussen patiënten die werden behandeld met het goedgekeurde doseringsinterval en patiënten die werden behandeld met een dosering met verlengde intervallen zoals vastgesteld in de laatste 18 maanden van blootstelling (dosering met verlengde intervallen (Extended Interval Dosing, EID), gemiddeld doseringsinterval van ongeveer 6 weken). De meerderheid (85%) van de patiënten die werden behandeld met EID, had de goedgekeurde dosering voor een periode van ≥ 1 jaar ontvangen voordat werd overgeschakeld naar EID. Uit de analyse bleek een lager risico op PML bij patiënten behandeld met EID (hazardratio = 0,06; 95%-BI van hazardratio = 0,01 tot 0,22).

De werkzaamheid is gemodelleerd voor patiënten die overschakelen naar langere dosering na ≥ 1 jaar met een goedgekeurde dosering met dit geneesmiddel onder intraveneuze toediening en die geen relapse hebben gehad in het jaar voorafgaand aan het overschakelen. Huidige farmacokinetische/farmacodynamische statistische modellen en simulatie wijzen erop dat het risico van MS-ziekteactiviteit bij patiënten die overschakelen op langere doseringsintervallen hoger kan zijn bij patiënten met doseringsintervallen ≥ 7 weken. Er zijn geen verkennende klinische onderzoeken voltooid die deze bevindingen kunnen valideren.

De werkzaamheid van natalizumab wanneer toegediend met EID is niet vastgesteld; daarom is de risico-batenverhouding van EID onbekend (zie '*Intraveneuze toediening om de 6 weken')*.

Intraveneuze toediening om de 6 weken

De werkzaamheid en veiligheid werden geëvalueerd in een prospectief, gerandomiseerd, interventioneel, gecontroleerd, open-label, voor de beoordelaar geblindeerd, internationaal fase 3-onderzoek (NOVA, 101MS329) met proefpersonen met relapsing-remitting MS volgens de McDonald-criteria van 2017, die om de 6 weken natalizumab intraveneus kregen toegediend. Het onderzoek was opgezet om een verschil in werkzaamheid vast te stellen tussen het doseringsschema met toediening om de 6 weken (Q6W) en dat met toediening om de 4 weken (Q4W).

In dit onderzoek vond een randomisatie plaats van 499 proefpersonen in de leeftijd van 18-60 jaar met een EDSS-score ≤ 5,5 bij de screening, die ten minste 1 jaar behandeld waren met i.v. natalizumab om de 4 weken en klinisch stabiel waren (geen relaps in de afgelopen 12 maanden, geen T1-gewogen gadolinium (Gd) aankleurende laesies bij de screening). In dit onderzoek werden proefpersonen die na ten minste 1 jaar behandeling met i.v. natalizumab om de 4 weken waren overgeschakeld op toediening om de 6 weken, beoordeeld ten opzichte van proefpersonen die de intraveneuze behandeling om de 4 weken voortzetten.

De demografische subgroepen in de uitgangssituatie bestaande uit leeftijd, geslacht, duur van blootstelling aan natalizumab, land, lichaamsgewicht, anti-JCV-status en aantal relapses in het jaar voorafgaand aan de eerste toediening, aantal relapses tijdens behandeling met natalizumab, aantal voorafgaande DMT's en type van voorafgaande DMT waren vergelijkbaar tussen de behandelingsgroep met toediening om de 6 weken en die met toediening om de 4 weken.

Tabel 3. NOVA-onderzoek: belangrijkste kenmerken en resultaten		
Opzet	Monotherapie; prospectief, gerandomiseerd, interventioneel, gecontroleerd, open-label, voor de beoordelaar geblindeerd, internationaal fase 3b-onderzoek	
Proefpersonen	RRMS (McDonald-criteria)	
Toegediende behandeling (deel 1)	Natalizumab Q4W 300 mg i.v.	Natalizumab Q6W 300 mg i.v.
Gerandomiseerd	248	251
RESULTATEN		
mITT[a]-populatie voor deel 1 in week 72	242	247
Nieuwe/nieuw vergrote (N/NV) T2-laesies vanaf uitgangssituatie tot week 72 Proefpersonen met aantal laesies = 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%)
ontbrekend	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Aangepast gemiddeld aantal N/NV T2-hyperintense laesies (primaire eindpunt)* 95%-BI[b,c]	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Percentage proefpersonen die N/NV T2-laesies ontwikkelden	4,1%	4,3%
Percentage proefpersonen die T1-hypointense laesies ontwikkelden	0,8%	1,2%
Percentage proefpersonen die Gd-aankleurende laesies ontwikkelden	0,4%	0,4%
Aangepast aantal relapses op jaarbasis	0,00010	0,00013
Percentage proefpersonen vrij van relaps**	97,6%	96,9%
Percentage proefpersonen vrij van verergering van de EDSS-score, bevestigd na 24 weken	92%	90%

[a] mITT-populatie, bestaande uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van de onderzoeksbehandeling kregen toegediend (natalizumab met standaard doseringsinterval (SID) of natalizumab met verlengd doseringsinterval (EID)) en voor wie na de uitgangssituatie ten minste 1 resultaat bekend was van de volgende klinische werkzaamheidsbeoordelingen: werkzaamheidsbeoordelingen met MRI, relapses, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI-schaal.

[b] Geschat met behulp van negatief-binomiale regressie met behandeling als classificatie en lichaamsgewicht in de uitgangssituatie (≤ 80 vs. > 80 kg), duur van blootstelling aan natalizumab in de uitgangssituatie (≤ 3 vs. > 3 jaar) en regio (Noord-Amerika, VK, Europa en Israël, en Australië) als covariabelen.

[c] Waargenomen laesies worden meegenomen in de analyse, ongeacht intercurrente voorvallen, en ontbrekende waarden voor werkzaamheid of veiligheid (6 proefpersonen schakelden over op Q4W en 1 proefpersoon in de

Tabel 3. NOVA-onderzoek: belangrijkste kenmerken en resultaten

Q6W-groep en 1 proefpersoon in de Q4W-groep stopten met de behandeling) worden geïmputeerd volgens het slechtste geval van de behandelde proefpersonen voor hetzelfde bezoek in dezelfde behandelingsgroep, of anders via meervoudige imputatie.

* Het numerieke verschil in het aantal N/NV laesies tussen de twee behandelingsgroepen werd gedreven door een groot aantal laesies bij twee proefpersonen in de Q6W-groep – één proefpersoon die drie maanden na stopzetting van de behandeling laesies ontwikkelde en een tweede proefpersoon die gediagnosticeerd werd met asymptomatische PML in week 72.

** Relapses – klinische relapses werden beoordeeld als gedefinieerd door nieuwe of recidiverende neurologische symptomen die niet gepaard gingen met koorts of infectie en ten minste 24 uur bleven aanhouden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na herhaalde intraveneuze toediening van een dosis van 300 mg natalizumab aan MS-patiënten was de gemiddelde maximaal waargenomen serumconcentratie 110 ± 52 µg/ml. De gemiddelde steady-state natalizumab-dalconcentraties tijdens de doseringsperiode varieerden van 23 µg/ml tot 29 µg/ml bij toediening om de 4 weken. De gemiddelde dalconcentraties voor het Q6W-doseringsschema was op elk moment ongeveer 60 tot 70% lager dan voor het Q4W-doseringsschema. De voorspelde tijd tot aan steady-state was ongeveer 24 weken. De farmacokinetische populatieanalyse omvat 12 onderzoeken en 1.781 proefpersonen die doses ontvingen die varieerden van 1 tot 6 mg/kg en vaste doses van 150/300 mg.

Distributie

Het gemiddelde steady-state distributievolume was 5,96 l (5,59-6,38 l, 95%-betrouwbaarheidsinterval).

Eliminatie

De geschatte populatiemediaan voor lineaire klaring was 6,08 ml/u, (5,75-6,33 ml/u, 95%-betrouwbaarheidsinterval) en de geschatte gemiddelde halfwaardetijd was 28,2 dagen. Het 95e percentielinterval van de terminale halfwaardetijd is van 11,6 tot 46,2 dagen.

De populatieanalyse van 1.781 patiënten onderzocht de effecten van geselecteerde covariabelen, inclusief lichaamsgewicht, leeftijd, geslacht, aanwezigheid van anti-natalizumab-antilichamen en formulering, op de farmacokinetiek. Alleen van het lichaamsgewicht, de aanwezigheid van anti-natalizumab-antilichamen en de formulering gebruikt in fase 2-onderzoeken is gebleken dat deze de natalizumab-dispositie beïnvloedden. Klaring van natalizumab nam met het lichaamsgewicht op een minder dan proportionele wijze toe, zodat een verandering van +/-43% in het lichaamsgewicht resulteerde in een verandering van slechts -33% tot 30% in de klaring. De aanwezigheid van persisterende anti-natalizumab-antilichamen verhoogde de klaring van natalizumab met ongeveer factor 2,45, consistent met gereduceerde natalizumab-concentraties in serum waargenomen bij patiënten die persisterend positief bleken te zijn voor deze antilichamen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van natalizumab bij pediatrische MS-patiënten is niet vastgesteld.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van natalizumab bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet onderzocht.

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van natalizumab bij patiënten met leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Consistent met de farmacologische activiteit van natalizumab werd veranderde *trafficking* van lymfocyten gezien omdat zowel de witte bloedcellen als het gewicht van de milt in de meeste *in-vivo*-onderzoeken toenamen. Deze veranderingen waren reversibel en leken geen negatieve toxicologische gevolgen te hebben.

In onderzoek dat bij muizen werd uitgevoerd nam de groei en metastase van melanoom en tumorcellen van lymfoblastische leukemie bij toediening van natalizumab niet toe.

In de Ames-test of in humane chromosomale aberratie-tests werden geen clastogene of mutagene effecten van natalizumab waargenomen. Natalizumab vertoonde geen effecten bij *in-vitro*-tests van α4-integrine-positieve tumorlijnproliferatie of cytotoxiciteit.

Verminderde fertiliteit van vrouwelijke cavia's werd waargenomen in één onderzoek bij doses hoger dan de humane dosis; natalizumab had geen invloed op de mannelijke fertiliteit.

Het effect van natalizumab op de reproductie werd in 5 onderzoeken beoordeeld, 3 bij cavia's en 2 bij *cynomolgus*-apen. Uit deze onderzoeken kwamen geen bewijzen naar voren voor teratogene effecten of effecten op de groei van de nakomelingen. In één onderzoek bij cavia's werd een kleine daling van de overleving van de jongen opgemerkt. In een onderzoek bij apen werd het aantal abortussen verdubbeld in de groep die met 30 mg/kg natalizumab werd behandeld ten opzichte van de controlegroepen. Dit was het resultaat van een hoge incidentie van abortussen in de behandelde groepen in het eerste cohort dat niet in het tweede cohort werd waargenomen. In geen van de andere onderzoeken werden effecten op de abortuspercentages waargenomen. Een onderzoek bij drachtige *cynomolgus*-apen liet aan natalizumab gerelateerde veranderingen in de foetus zien met onder meer lichte anemie, lagere trombocytentelling, hoger miltgewicht en lager gewicht van lever en thymus. Deze veranderingen werden in verband gebracht met hogere extramedullaire hematopoëse van de milt, atrofie van de thymus en een lagere hepatische hematopoëse. Ook bij het nageslacht van moeders die tot aan de partus met natalizumab werden behandeld waren de trombocytentellingen lager, er werden bij deze nakomelingen echter geen bewijzen voor anemie gevonden. Alle veranderingen werden waargenomen in hogere doses dan de humane dosis en bleken reversibel na klaring van de natalizumab.

In tot aan de partus met natalizumab behandelde *cynomolgus*-apen werden in de moedermelk van sommige dieren lage waarden natalizumab ontdekt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumfosfaat, monobasisch, monohydraat
Natriumfosfaat, dibasisch, heptahydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80 (E 433)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tysabri 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar

Verdunde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossing is aangetoond gedurende 72 uur bij 2 °C – 8 °C en tot 30 °C.
Vanuit microbiologisch standpunt verdient het aanbeveling de oplossing na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie onmiddellijk te gebruiken. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet de verdunde oplossing worden bewaard bij een temperatuur tussen 2 °C tot 8 °C en moet binnen 24 uur na verdunning worden geïnfundeerd. De bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 ml concentraat in een injectieflacon (type-I-glas) met een stop (chloorbutylrubber) en een verzegeling (aluminium) met een afscheurdopje.

Verpakkingsgrootte van één injectieflacon per doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik:

- Controleer voorafgaand aan verdunning en toediening de injectieflacon op deeltjes. Als deeltjes worden waargenomen en/of als de vloeistof in de injectieflacon niet kleurloos, helder tot iets melkachtig is, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.

- Gebruik een aseptische techniek bij het bereiden van de oplossing voor intraveneuze (IV) infusie. Verwijder het afscheurdopje van de injectieflacon. Steek de naald van de spuit in de injectieflacon via het centrum van de rubberen stop en verwijder 15 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

- Voeg de 15 ml concentraat voor oplossing voor infusie toe aan 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Keer de oplossing voorzichtig opdat deze volledig wordt gemengd. Niet schudden.

- Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen.

- Controleer het verdunde geneesmiddel voorafgaand aan toediening op deeltjes en verkleuring. Gebruik het product niet als het is verkleurd of als er vreemde deeltjes worden waargenomen.

- Het verdunde geneesmiddel moet zo snel mogelijk worden gebruikt, maar in elk geval binnen 24 uur na verdunning. Als het verdunde geneesmiddel bij 2 °C tot 8 °C is opgeslagen (niet invriezen), laat de oplossing dan voorafgaand aan infusie op kamertemperatuur komen.

- De verdunde oplossing moet gedurende 1 uur intraveneus worden toegediend bij een snelheid van ongeveer 2 ml per minuut.

- Spoel na voltooiing van de infusie de intraveneuze lijn door met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

- Elke injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/346/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 2006
Datum van laatste verlenging: 18 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 150 mg natalizumab.

Natalizumab is een recombinant gehumaniseerd anti-α4-integrine-antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie in een muriene cellijn is geproduceerd.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,4 mg polysorbaat 80 in 1 ml oplossing voor injectie (zie rubriek 4.4 voor meer informatie).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Kleurloze tot lichtgele, bijna doorschijnende tot melkachtige oplossing, met een pH van 5,8 - 6,4 en een osmolaliteit van 114 – 144 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tysabri is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij volwassenen met zeer actieve relapsing-remitting multipele sclerose (RRMS) in de volgende patiëntengroepen:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie (disease modifying therapy, DMT) (voor uitzonderingen en informatie over wash-outperioden, zie rubriek 4.4 en 5.1)

of

- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar, en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de magnetische kernspinresonantie (MRI) van de hersenen of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie dient te worden gestart en continu te worden begeleid door medisch specialisten die ervaren zijn in het diagnosticeren en behandelen van neurologische aandoeningen, met tijdige toegang tot MRI. De patiënten moeten worden gecontroleerd op vroege klachten en symptomen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Aan patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld moet de Patiëntenkaart worden gegeven en patiënten moeten over de risico's van het geneesmiddel worden geïnformeerd (zie ook de bijsluiter).
In geval van toediening door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg buiten een klinische omgeving, zelftoediening of toediening door een verzorger (zie hieronder) moet de 'Checklist vóór toediening' worden verstrekt (zie rubriek 4.4 over informatiemateriaal).

Na 2 jaar behandeling moeten patiënten opnieuw worden geïnformeerd over de risico's, met name over het verhoogde risico van PML, en patiënten moeten samen met hun verzorgers worden geïnstrueerd over de vroege klachten en verschijnselen van PML.

Er moeten middelen beschikbaar zijn voor de behandeling van overgevoeligheidsreacties en de mogelijkheid voor MRI moet beschikbaar zijn. Er zijn beperkte gegevens voor de subcutane formulering bij de voor Tysabri naïeve patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.4).

Sommige patiënten kunnen zijn blootgesteld aan immunosuppressieve geneesmiddelen (bijv. mitoxantron, cyclofosfamide, azathioprine). Deze geneesmiddelen kunnen een langdurige immunosuppressie veroorzaken, zelfs nadat de toediening is gestaakt. Daarom moet de arts bevestigen dat dergelijke patiënten niet immunogecompromitteerd zijn voordat met de behandeling wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosis voor subcutane toediening is 300 mg per 4 weken. Aangezien elke voorgevulde spuit 150 mg natalizumab bevat, moeten twee voorgevulde spuiten worden toegediend.

Voortgezette behandeling moet zorgvuldig worden heroverwogen bij patiënten bij wie na 6 maanden geen aanwijzingen voor therapeutisch voordeel is aangetoond.

Gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van natalizumab (intraveneuze infusie) na 2 jaar behandeling werden gegenereerd uit gecontroleerd, dubbelblind onderzoek. Na 2 jaar mag een voortgezette therapie alleen worden overwogen na een nieuwe beoordeling van de mogelijke voor- en nadelen. Patiënten moeten opnieuw worden geïnformeerd over de risicofactoren voor PML, zoals de duur van de behandeling, het gebruik van immunosuppressiva voorafgaand aan het ontvangen van het geneesmiddel en de aanwezigheid van anti-John Cunningham virus (JCV)-antilichamen (zie rubriek 4.4).

Hernieuwde toediening

De werkzaamheid van hernieuwde toediening is niet vastgesteld, voor veiligheid (zie rubriek 4.4).

Elke verandering in de wijze van toediening van het geneesmiddel moet 4 weken na de vorige dosis plaatsvinden.

Speciale populaties

Ouderen

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar vanwege een gebrek aan gegevens in deze populatie.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van nier- en leverfunctiestoornissen.

Het eliminatiemechanisme en de resultaten van de farmacokinetische evaluatie van de populatie suggereren dat bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis dosisaanpassing niet noodzakelijk is.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

Wijze van toediening

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is uitsluitend bestemd voor subcutane (s.c.) injectie. Het is niet bedoeld voor intraveneuze (i.v.) infusie.

Twee voorgevulde spuiten moeten direct na elkaar worden toegediend (totale dosis 300 mg). De tweede injectie moet uiterlijk 30 minuten na de eerste injectie worden toegediend.

De plaatsen voor subcutane injectie zijn het dijbeen, de buik (ten minste 6 cm afstand tot de navel) of de achterzijde van de bovenarm (deze laatste locatie uitsluitend indien de injectie wordt toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of een verzorger). De injectie mag niet worden toegediend in een deel van het lichaam waar de huid geïrriteerd, rood, gekneusd, geïnfecteerd is of op enigerlei wijze littekens vertoont. Bij het terugtrekken van de spuit uit de injectieplaats moet de zuiger worden losgelaten terwijl de naald er recht uit wordt getrokken. Door de zuiger los te laten kan de naaldbeschermer de naald bedekken. De tweede injectie moet meer dan 3 cm verwijderd zijn van de eerste injectieplaats (zie de toedieningsinstructies aan het einde van de bijsluiter).

Natalizumab naïeve patiënten moeten tijdens de injectie en gedurende 1 uur daarna worden geobserveerd op klachten en symptomen van reacties op de injectie, waaronder overgevoeligheid, bij de eerste zes doses van natalizumab. Voor patiënten die met natalizumab behandeld worden en die al ten minste zes doses hebben gekregen, ongeacht de wijze van toediening die gebruikt is voor de eerste zes doses natalizumab, kan de observatietijd van 1 uur na de injectie voor daaropvolgende subcutane injecties naar klinisch oordeel worden verkort of geschrapt als de patiënten geen injectiereacties/infusiereacties hebben ondervonden.

Toediening buiten de klinische omgeving

Door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg buiten een klinische omgeving (bijvoorbeeld thuis) toegediende injecties met natalizumab kunnen worden overwogen voor patiënten die eerder ten minste zes doses natalizumab goed hebben verdragen, d.w.z. zonder overgevoeligheidsreacties. De beslissing om een patiënt injecties te laten krijgen buiten een klinische omgeving moet worden genomen na beoordeling en aanbeveling van de medisch specialist. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen alert te zijn op de vroege klachten en symptomen van PML (zie rubriek 4.4 voor nadere informatie over PML en informatiemateriaal).

Zelftoediening of toediening door een verzorger

Zelftoediening door de patiënt of toediening door een verzorger kan worden overwogen voor patiënten die eerder ten minste zes doses natalizumab goed hebben verdragen, d.w.z. zonder overgevoeligheidsreacties. De beslissing moet worden genomen na beoordeling en aanbeveling van de medisch specialist.

Patiënten of verzorgers moeten ten minste twee doses (elk bestaande uit twee injecties) toedienen via de subcutane toedieningsweg onder begeleiding van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Zij moeten worden geïnstrueerd om vóór iedere dosis de Patiëntenkaart te lezen en de ‘Checklist vóór toediening’ door te nemen. Patiënten of verzorgers moet worden geadviseerd alert te blijven op de vroege tekenen en symptomen van PML (zie rubriek 4.4 voor nadere informatie over PML en informatiemateriaal) en om, indien zich een overgevoeligheidsreactie voordoet, te stoppen met de toediening en onmiddellijk medische hulp in te roepen.

Na een behandelingspauze van 3 maanden of langer moeten de zes volgende doses worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, vanwege de mogelijkheid van een overgevoeligheidsreactie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Patiënten met een verhoogd risico op een opportunistische infectie, inclusief immunogecompromitteerde patiënten (inclusief diegenen die momenteel immunosuppressieve therapie ontvangen of die door eerdere therapieën immunogecompromitteerd zijn geraakt) (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Combinatie met andere DMT's.

Bekende actieve maligniteiten, behalve bij patiënten met cutaan basaalcelcarcinoom.

4.4 Bijzonder waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Het gebruik van dit geneesmiddel is in verband gebracht met een verhoogd risico op PML, een opportunistische infectie die door het JC-virus wordt veroorzaakt, die fataal kan zijn of kan resulteren in ernstige invaliditeit. Vanwege dit verhoogde risico op het ontwikkelen van PML moeten de voordelen en risico's van behandeling per patiënt door de behandelend specialist en de patiënt opnieuw worden overwogen; patiënten moeten tijdens de gehele behandeling met regelmatige tussenpozen worden gemonitord en dienen samen met hun verzorgers te worden geïnstrueerd over de vroege tekenen en symptomen van PML. Het JC-virus veroorzaakt ook JCV-granulairecelneuronopathie (GCN), die is gemeld bij patiënten behandeld met dit geneesmiddel. De symptomen van JCV-GCN lijken op de symptomen van PML (d.w.z. cerebellair syndroom).

De volgende risicofactoren worden in verband gebracht met een verhoogd risico op PML:

- De aanwezigheid van anti-JCV-antilichamen.
- De duur van de behandeling, met name langer dan 2 jaar. Na 2 jaar moeten alle patiënten opnieuw worden geïnformeerd over het risico op PML met het geneesmiddel.
- Gebruik van immunosuppressiva voorafgaand aan het ontvangen van het geneesmiddel.

Patiënten met een positieve uitslag voor anti-JCV-antilichamen hebben een hoger risico op het ontwikkelen van PML dan patiënten met een negatieve uitslag voor anti-JCV-antilichamen. Patiënten met alle drie de risicofactoren voor PML (te weten een positieve uitslag voor anti-JCV-antilichamen **en** langer dan 2 jaar behandeld met dit geneesmiddel **en** eerder behandeld met een immunosuppressivum) lopen een significant groter risico op het ontwikkelen van PML.

Bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die met natalizumab zijn behandeld en niet eerder immunosuppressiva hebben gebruikt, wordt de hoogte van de anti-JCV-antilichaamrespons (index) geassocieerd met de hoogte van het risico op PML.

Bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten wordt gesuggereerd dat dosering met verlengde intervallen van natalizumab (gemiddeld doseringsinterval van ongeveer 6 weken) in verband wordt gebracht met een klinisch en statistisch significant lager risico op PML, in vergelijking met goedgekeurde dosering. Als dosering met verlengde intervallen wordt toepast, is voorzichtigheid

geboden omdat de werkzaamheid van dosering met verlengde intervallen niet is vastgesteld en de hiermee gepaard gaande risico-batenverhouding momenteel niet bekend is (zie rubriek 5.1). De afname van het risico op PML is gebaseerd op gegevens van de intraveneuze toedieningsweg. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid of de werkzaamheid van deze dosering met verlengde intervallen en de subcutane toedieningsweg. Meer informatie kunt u vinden in de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg'.

Bij patiënten met een vermeend hoog risico bij deze behandeling mag de behandeling alleen worden voortgezet wanneer de voordelen opwegen tegen de nadelen. Raadpleeg voor de PML-risicoschattingen bij de verschillende subgroepen patiënten de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg'.

Het testen op anti-JCV-antilichamen

Het testen op anti-JCV-antilichamen levert ondersteunende informatie op voor risicostratificatie van behandeling met dit geneesmiddel. Testen op anti-JCV-antilichamen in serum voorafgaand aan de start van de therapie of bij patiënten die het geneesmiddel ontvangen terwijl hun antilichamenstatus onbekend is, verdient aanbeveling. Patiënten met een negatieve anti-JCV-antilichaamtest kunnen toch nog risico lopen op PML bijvoorbeeld vanwege een nieuwe JCV-infectie, fluctuerende status van de antilichamen of een vals-negatieve uitslag. Het elke 6 maanden opnieuw testen van patiënten met een negatieve anti-JCV-antilichaamtest verdient aanbeveling. Het verdient ook aanbeveling om patiënten met een lage index die niet eerder immunosuppressiva hebben gebruikt elke 6 maanden opnieuw te testen als ze eenmaal het punt hebben bereikt waarop ze 2 jaar zijn behandeld.

De anti-JCV-antilichaamtest (ELISA) mag niet worden gebruikt voor het diagnosticeren van PML. Het gebruik van plasmaferese/plasma-uitwisseling (PLEX) of intraveneus immunoglobuline (IVIg) kan een zinvolle interpretatie van tests op anti-JCV-antilichamen beïnvloeden. Patiënten mogen niet op anti-JCV-antilichamen worden getest binnen twee weken na PLEX vanwege de verwijdering van antilichamen uit het serum, of binnen 6 maanden na IVIg (d.w.z. 6 maanden = 5 halfwaardetijden voor immunoglobulinen).

Zie de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg' voor nadere informatie over het testen op anti-JCV-antilichamen.

MRI screening op PML

Voorafgaand aan behandeling met dit geneesmiddel moet als referentie een recente MRI (doorgaans niet ouder dan 3 maanden) beschikbaar zijn. De MRI moet ten minste jaarlijks worden herhaald. Voor patiënten met een hoger risico op PML moeten frequentere MRI's worden overwogen (bijv. om de 3 tot 6 maanden) met gebruik van een verkort protocol. Daartoe behoren:

- Patiënten die alle drie de risicofactoren voor PML hebben (d.w.z. ze zijn anti-JCV-antilichaam-positief **en** ze zijn meer dan 2 jaar met dit geneesmiddel behandeld, **en** ze hebben eerder immunosuppressiva gekregen),

of

- Patiënten met een hoge anti-JCV-antilichaamindex die meer dan 2 jaar met dit geneesmiddel zijn behandeld en die niet eerder zijn behandeld met immunosuppressiva.

Recent bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij een index kleiner of gelijk aan 0,9 en boven 1,5 aanzienlijk stijgt voor patiënten die langer dan 2 jaar met dit geneesmiddel zijn behandeld (zie de 'Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg' voor nadere informatie).

PML moet worden overwogen als een differentiaaldiagnose bij MS-patiënten die natalizumab gebruiken en neurologische symptomen en/of nieuwe hersenlaesies op MRI vertonen. Er zijn gevallen gemeld van asymptomatische PML op basis van MRI en positief JCV-DNA in de liquor cerebrospinalis.

Voor nadere informatie over het behandelen van het risico op PML bij met natalizumab behandelde patiënten moeten artsen de ‘Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg’ raadplegen.

Wanneer PML of JCV-GCN wordt vermoed, moet de verdere toediening worden opgeschort totdat PML is uitgesloten.

De behandelend specialist moet de patiënt beoordelen om vast te stellen of de symptomen kenmerkend zijn voor een neurologische disfunctie, en als dat het geval is, of deze symptomen typerend zijn voor MS of mogelijk duiden op PML of JCV-GCN. Wanneer er enige twijfel is, dient verdere beoordeling, inclusief een MRI-scan bij voorkeur met contrast (vergeleken met de MRI in de uitgangssituatie voorafgaand aan de behandeling), onderzoek van de liquor op viraal DNA van het JC-virus en herhaalde neurologische beoordelingen te worden overwogen zoals beschreven in de ‘Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg’ (zie Informatiemateriaal). Zodra de arts PML en/of JCV-GCN heeft uitgesloten (zo nodig door herhaald klinisch en/of beeldvormend onderzoek en/of laboratoriumonderzoek als de klinische verdenking blijft bestaan), kan de toediening worden hervat.

De arts moet met name alert zijn op die symptomen die op PML of JCV-GCN duiden die de patiënt zelf mogelijk niet opmerkt (bijv. cognitieve, psychiatrische symptomen of cerebellair syndroom). Aan patiënten moet ook worden geadviseerd hun partner of verzorgers te informeren over hun behandeling, omdat zij symptomen kunnen opmerken waar de patiënt zich niet van bewust is.

PML is gemeld na het stoppen van de behandeling met dit geneesmiddel bij patiënten die ten tijde van het stoppen geen tekenen vertoonden die duiden op PML. Patiënten en artsen dienen tot ongeveer 6 maanden na het stoppen van de behandeling met Tysabri hetzelfde monitoringprotocol te volgen en alert te blijven op eventuele nieuwe tekenen of symptomen die kunnen duiden op PML.

Als een patiënt PML ontwikkelt, moet de toediening van dit geneesmiddel permanent worden gestaakt.

Bij immunogecompromitteerde patiënten met PML is na reconstitutie van het immuunsysteem een verbetering waargenomen.

Op basis van een retrospectieve analyse van patiënten die met natalizumab zijn behandeld sinds het is goedgekeurd, is er geen verschil waargenomen tussen patiënten die PLEX hebben ontvangen en patiënten die geen PLEX hebben ontvangen wat betreft de overleving 2 jaar na de PML-diagnose. Raadpleeg de ‘Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg’ voor andere overwegingen met betrekking tot het beheren van PML.

<u>PML en IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)</u>

IRIS komt voor bij bijna alle PML-patiënten die zijn behandeld met dit geneesmiddel na stopzetten of verwijderen van het geneesmiddel. Verondersteld wordt dat IRIS het gevolg is van herstel van de immuunfunctie bij patiënten met PML, wat tot ernstige neurologische complicaties kan leiden en fataal kan zijn. Controle op het ontwikkelen van IRIS en de juiste behandeling voor de hiermee gepaard gaande ontsteking tijdens herstel van PML, moet plaats vinden (zie voor meer informatie de ‘Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg’).

<u>Infecties, waaronder andere opportunistische infecties</u>

Er zijn bij gebruik van dit geneesmiddel andere opportunistische infecties gemeld, voornamelijk bij patiënten met de ziekte van Crohn die immunogecompromitteerd waren of bij patiënten met significante comorbiditeit. Een verhoogd risico van andere opportunistische infecties bij het gebruik van het geneesmiddel bij patiënten zonder deze comorbiditeit kan momenteel echter niet worden uitgesloten. Er werden ook opportunistische infecties waargenomen bij patiënten die met dit geneesmiddel als monotherapie werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Deze behandeling vergroot het risico op het ontwikkelen van encefalitis en meningitis veroorzaakt door herpessimplex- en varicellazostervirussen. Ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen zijn gemeld in de postmarketingervaringen bij patiënten met multipele sclerose die de behandeling krijgen (zie rubriek 4.8). Als zich herpesencefalitis of -meningitis voordoet, moet het geneesmiddel worden gestaakt en moet een geschikte behandeling voor herpesencefalitis of -meningitis worden toegepast.

Acute retinale necrose (ARN) is een zeldzame, plots optredende virale infectie van het netvlies die veroorzaakt wordt door een herpesvirus (bijvoorbeeld het varicellazostervirus). ARN is waargenomen bij patiënten die dit geneesmiddel kregen toegediend en kan leiden tot blindheid. Patiënten met symptomen zoals verminderde gezichtsscherpte, roodheid en pijnlijk oog moeten worden doorverwezen voor onderzoek van het netvlies op ARN. Wanneer ARN klinisch is gediagnosticeerd, moet voor deze patiënten stopzetting van toediening van dit geneesmiddel worden overwogen.

Voorschrijvers moeten zich bewust zijn van de kans dat er tijdens de therapie andere opportunistische infecties kunnen optreden en moeten deze meenemen in de differentiaaldiagnose van infecties die bij met Tysabri behandelde patiënten optreden. Als een opportunistische infectie wordt vermoed, moet de dosering worden opgeschort totdat een dergelijke infectie op basis van nader onderzoek is uitgesloten.

Als een patiënt die dit geneesmiddel ontvangt een opportunistische infectie ontwikkelt, moet de toediening van het geneesmiddel permanent worden gestaakt.

Informatiemateriaal

Alle artsen die overwegen het geneesmiddel voor te schrijven, moeten ervoor zorgen dat zij vertrouwd zijn met de ‘Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg’.

Artsen moeten de voordelen en risico’s van de natalizumab-therapie met de patiënt bespreken en een Patiëntenkaart meegeven. Patiënten moeten worden geïnstrueerd dat als zij een infectie ontwikkelen, zij de arts moeten informeren dat zij met dit geneesmiddel worden behandeld.

Artsen moeten de patiënt informeren over het belang van een ononderbroken toediening, met name tijdens de eerste maanden van de behandeling (zie ‘Overgevoeligheid’).

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab subcutane injectie toedienen buiten een klinische omgeving, bijvoorbeeld thuis, moeten voor iedere patiënt vóór elke toediening de ‘Checklist vóór toediening’ doornemen. In geval van toediening door de patiënt of door een verzorger moeten zij worden geïnstrueerd vóór iedere dosis de ‘Checklist vóór toediening’ door te nemen.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties zijn in verband gebracht met dit geneesmiddel, inclusief, voor de intraveneuze infusie, ernstige systemische reacties (zie rubriek 4.8).

Deze reacties traden meestal binnen een uur na toediening op. Het risico op overgevoeligheid was het grootst bij de eerste infusies en bij patiënten die opnieuw blootgesteld werden aan de behandeling na een initiële korte blootstelling (één of twee infusies) en na een langere periode (3 maanden of langer) zonder behandeling. Er dient echter bij iedere toediening rekening te worden gehouden met de kans op overgevoeligheidsreacties.

Patiënten moeten tijdens de subcutane injecties en gedurende 1 uur erna worden geobserveerd op klachten en symptomen van reacties op de injectie, waaronder overgevoeligheid (zie rubriek 4.2 en 4.8). Er moeten middelen beschikbaar zijn voor adequate behandeling van overgevoeligheidsreacties. In geval van toediening door de patiënt of door een verzorger moet deze worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties. Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet patiënten en verzorgers worden geadviseerd te stoppen met de toediening en onmiddellijk medische hulp in te roepen.

Bij de eerste symptomen van of aanwijzingen voor overgevoeligheid moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt en moet worden gestart met adequate behandeling.

Bij patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben doorgemaakt, moet de behandeling met natalizumab permanent worden gestaakt.

Er zijn beperkte gegevens voor de subcutane formulering bij de voor Tysabri naïeve patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel in combinatie met andere immunosuppressiva en antineoplastische therapie is niet volledig vastgesteld. Door gelijktijdig gebruik van deze middelen met dit geneesmiddel kan het infectierisico toenemen, inclusief het risico van opportunistische infecties, en een dergelijk gebruik is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

In fase 3 klinisch onderzoek bij MS met intraveneuze infusie van natalizumab werd geen verband gezien tussen een hoger percentage infecties en een gelijktijdige behandeling van een exacerbatie met een kortdurende kuur corticosteroïden. Korte kuren met corticosteroïden kunnen in combinatie met dit geneesmiddel worden gebruikt.

Eerdere behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met immunosuppressieve geneesmiddelen, is het risico op PML verhoogd.

Uit gegevens afkomstig van een observationeel onderzoek is gebleken dat er geen verhoogd risico op PML is voor de groep patiënten die van fingolimod, dimethylfumaraat of teriflunomide overschakelen op natalizumab, in vergelijking met de groep patiënten die overschakelen van bèta-interferon of glatirameeracetaat.

Er zijn geen onderzoeken gedaan om de veiligheid van natalizumab te evalueren bij het overschakelen van patiënten van andere DMT's dan bèta-interferon, glatirameeracetaat, fingolimod, dimethylfumaraat en teriflunomide. Het is niet bekend of patiënten die van andere therapieën overschakelen op natalizumab een verhoogd risico op PML hebben in vergelijking met patiënten die overschakelen van de hierboven genoemde DMT's; daarom dienen deze patiënten vaker te worden gecontroleerd (d.w.z. vergelijkbaar met patiënten die overschakelen van immunosuppressiva op natalizumab).

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die eerder immunosuppressiva hebben ontvangen zodat de immuunfunctie voldoende tijd heeft zich weer te herstellen. Artsen moeten elk individueel geval evalueren om te bepalen of er bewijzen zijn voor een immunogecompromitteerde toestand voorafgaand aan de start van de behandeling (zie rubriek 4.3).

Bij het overschakelen van patiënten van een andere DMT op dit geneesmiddel moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie om een aanvullend immuuneffect te vermijden terwijl tegelijkertijd het risico op ziektereactivering tot een minimum moet worden beperkt. Voorafgaand aan het starten met de behandeling wordt een volledige bloedceltelling (CBC, inclusief lymfocyten) aanbevolen om zeker te stellen dat immuuneffecten van de vorige therapie (d.w.z. cytopenie) zijn verdwenen.

Patiënten kunnen direct van bèta-interferon of glatirameeracetaat op natalizumab overschakelen mits er geen tekenen zijn van relevante behandelingsgerelateerde afwijkingen zoals neutropenie en lymfopenie.

Bij het overschakelen van dimethylfumaraat dient de wash-outperiode voldoende te zijn om het lymfocytenaantal te herstellen voordat de behandeling wordt gestart.

Na het stoppen met fingolimod keert het lymfocytenaantal binnen 1 tot 2 maanden na het stoppen met de therapie progressief terug naar het normale bereik. De wash-outperiode dient voldoende te zijn om het lymfocytenaantal te herstellen voordat de behandeling wordt gestart.

Teriflunomide wordt langzaam uit het plasma geëlimineerd. Zonder een versnelde eliminatieprocedure kan klaring van teriflunomide uit plasma van een aantal maanden tot maximaal 2 jaar duren. Een versnelde eliminatieprocedure als gedefinieerd in de Samenvatting van de productkenmerken van teriflunomide wordt aanbevolen, of als alternatief dient de wash-outperiode niet korter te zijn dan 3,5 maanden. Voorzichtigheid met betrekking tot mogelijke gelijktijdige immuuneffecten is nodig wanneer patiënten van teriflunomide worden overgeschakeld op dit geneesmiddel.

Alemtuzumab heeft zeer langdurige immunosuppressieve effecten. Daar de werkelijke duur van deze effecten niet bekend is, wordt het starten van de behandeling met dit geneesmiddel na alemtuzumab niet aanbevolen tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's voor de individuele patiënt.

Immunogeniciteit

Exacerbaties van de ziekte of injectiegerelateerde bijwerkingen kunnen wijzen op de ontwikkeling van antilichamen tegen natalizumab. In dergelijke gevallen moet de aanwezigheid van antilichamen worden onderzocht en als in een test ter bevestiging na minstens 6 weken deze uitslag positief blijft, moet de behandeling worden gestaakt, omdat er een relatie bestaat tussen persisterende antilichamen en een aanzienlijke daling van de effectiviteit van dit geneesmiddel en een toegenomen incidentie van overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8).

Omdat patiënten die een initiële korte blootstelling aan dit geneesmiddel hebben ondergaan, gevolgd door een langere periode zonder behandeling, bij het hervatten van de behandeling een hoger risico lopen op het ontwikkelen van anti-natalizumab antilichamen en/of overgevoeligheid, moet de aanwezigheid van antilichamen worden onderzocht en als deze uitslag in een test ter bevestiging na minstens 6 weken positief blijft, mag de patiënt niet verder met natalizumab worden behandeld (zie rubriek 5.1).

Hepatische reacties

Gevallen van leverbeschadiging zijn als spontane ernstige bijwerking gemeld in de postmarketingfase (zie rubriek 4.8). Deze leverbeschadiging kan op elk moment in de behandeling optreden, zelfs na de eerste dosis. In sommige gevallen trad de reactie opnieuw op nadat de behandeling werd hervat. Sommige patiënten met abnormale leverfunctiewaarden in hun medische voorgeschiedenis hadden een exacerbatie van abnormale leverfunctiewaarden tijdens de behandeling. Patiënten moeten worden gecontroleerd zoals dat gebruikelijk is voor leverfunctiestoornissen en moeten de instructie krijgen om contact op te nemen met hun arts als zich klachten en symptomen voordoen die wijzen op leverbeschadiging, zoals geelzucht en braken. In gevallen van aanzienlijke leverbeschadiging moet de behandeling met dit geneesmiddel worden gestopt.

Trombocytopenie

Er is trombocytopenie, met inbegrip van immuuntrombocytopenische purpura (ITP), gemeld bij het gebruik van natalizumab. Vertraging in de diagnose en behandeling van trombocytopenie kan leiden tot ernstige en levensbedreigende gevolgen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als ze tekenen van ongebruikelijke of langdurige bloeding, petechiën of spontane blauwe plekken ervaren. Als er trombocytopenie wordt vastgesteld, dient het stopzetten van de behandeling met natalizumab te worden overwogen.

Stoppen met de therapie

Als wordt besloten te stoppen met de behandeling met natalizumab, moet de arts zich ervan bewust zijn dat natalizumab gedurende ongeveer 12 weken na de laatste dosis in het bloed blijft en daar farmacodynamische effecten heeft (bijv. verhoogd aantal lymfocyten). Als tijdens deze periode met een andere therapie wordt gestart, heeft dit een gelijktijdige blootstelling aan natalizumab tot gevolg. Bij geneesmiddelen als interferon en glatirameeracetaat werd gelijktijdige blootstelling tijdens deze periode in klinisch onderzoek niet in verband gebracht met veiligheidsrisico's. Er zijn geen gegevens beschikbaar over MS-patiënten betreffende de gelijktijdige blootstelling aan immunosuppressiva. Bij gebruik van deze geneesmiddelen na staken van de toediening van natalizumab kan de immunosuppressieve werking worden versterkt. Dit moet per geval zorgvuldig worden overwogen, en een wash-outperiode van natalizumab kan noodzakelijk zijn. Korte kuren met steroïden ter behandeling van relapses werden in klinisch onderzoek niet in verband gebracht met een toename van infecties.

Gehalte polysorbaat 80 (E 433)

Dit geneesmiddel bevat 0,4 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit. Dit komt overeen met 0,8 mg per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (300 mg natalizumab), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Natalizumab is gecontra-indiceerd in combinatie met andere DMT's (zie rubriek 4.3).

Immunisaties

In een gerandomiseerd open-label-onderzoek met 60 patiënten met relapsing MS werd bij patiënten die gedurende 6 maanden met dit geneesmiddel werden behandeld, geen significant verschil waargenomen in de humorale immuunrespons op een antigeen dat een eerdere immuunrespons oproept (tetanustoxoïd) en een slechts iets langzamere en gereduceerde humorale immuunrespons op een neoantigeen (keyhole limpet haemocyanin) in vergelijking met een onbehandelde controlegroep. Levende vaccins zijn niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Als een vrouw tijdens het gebruik van dit geneesmiddel zwanger wordt, moet staken van de behandeling met het geneesmiddel worden overwogen. Bij een afweging van de voordelen en risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt en het mogelijk terugkeren van de ziekteactiviteit nadat met het geneesmiddel is gestopt.

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit klinische onderzoeken, een prospectief zwangerschapsregister, postmarketinggevallen en de beschikbare literatuur suggereren niet dat blootstelling aan dit geneesmiddel een effect heeft op de uitkomst van zwangerschap.

Het voltooide prospectieve Tysabri-zwangerschapsregister bevatte 355 zwangerschappen met beschikbare uitkomsten. Er waren 316 levende geboortes, waarvan bij 29 werd gemeld dat zij aangeboren afwijkingen hadden. Zestien van de 29 werden geclassificeerd als ernstige afwijkingen. Het percentage afwijkingen komt overeen met de afwijkingspercentages gemeld in andere zwangerschapsregisters van MS-patiënten. Er is geen bewijs van een specifiek patroon van aangeboren afwijkingen met dit geneesmiddel.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar behandeling met natalizumab bij zwangere vrouwen.

In de postmarketingsituatie zijn trombocytopenie en anemie gemeld bij zuigelingen van vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan natalizumab. Het wordt aanbevolen de plaatjestelling, hemoglobinewaarde en hematocrietwaarde te controleren bij pasgeborenen van vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan natalizumab.

Dit geneesmiddel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het duidelijk noodzakelijk is. Als een vrouw zwanger wordt terwijl ze natalizumab gebruikt, dient stopzetting van het gebruik van natalizumab overwogen te worden.

Borstvoeding

Natalizumab wordt uitgescheiden in de moedermelk. Niet bekend is welk effect natalizumab op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met natalizumab.

Vruchtbaarheid

Verminderde vruchtbaarheid van vrouwelijke cavia's werd waargenomen in één onderzoek bij doses hoger dan de humane dosis; natalizumab had geen invloed op de mannelijke vruchtbaarheid. Het wordt als onwaarschijnlijk beschouwd dat natalizumab de vruchtbaarheid bij mensen beïnvloedt na gebruik van de maximale aanbevolen dosis.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tysabri heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden na toediening van natalizumab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het waargenomen veiligheidsprofiel voor subcutaan toegediende natalizumab kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van intraveneus toegediende natalizumab, met uitzondering van pijn op de injectieplaats. De totale frequentie van pijn op de injectieplaats was vaak met 4% (3/71) voor proefpersonen die natalizumab 300 mg om de 4 weken subcutaan kregen toegediend.

In placebogecontroleerd onderzoek bij 1.617 MS-patiënten die gedurende maximaal 2 jaar met natalizumab (intraveneuze infusie) werden behandeld (placebo: 1.135) traden bij 5,8% van de patiënten die met natalizumab werden behandeld, bijwerkingen op die tot het staken van de behandeling leidden (placebo: 4,8%). Tijdens de 2 jaar die de onderzoeken hebben geduurd, werden bijwerkingen gemeld door 43,5% van de patiënten die met natalizumab werden behandeld (placebo: 39,6%).

Uit klinische onderzoeken bij 6.786 patiënten die zijn behandeld met natalizumab (intraveneuze infusie), waren de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn (32%), nasofaryngitis (27%), vermoeidheid (23%), urineweginfectie (16%), nausea (15%), artralgie (14%) en duizeligheid (11%) gerelateerd aan de toediening van natalizumab.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen voortkomend uit klinische onderzoeken, veiligheidsonderzoeken na vergunningverlening en spontane meldingen worden in Tabel 1 hieronder gepresenteerd. Volgens de systeem/orgaanklassen zijn ze in de volgende rubrieken ingedeeld: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

MedDRA-systeem/orgaan-klasse	Frequentie van bijwerkingen				
	Zeer vaak	*Vaak*	*Soms*	*Zelden*	*Niet bekend*
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis Urineweg-infectie	Herpesinfectie	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie	Herpes oftalmisch	Herpes-meningo-encefalitis JC-virus granulairecel-neuropathie Necrotiserende herpes-retinopathie
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie	Trombocytopenie Immuuntromb-ocytopenische purpura (ITP) Eosinofilie	Hemolytische anemie Kernhoudende rode cellen	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoelig-heid	Anafylactische reactie Immuun-reconstitutie-ontstekings-syndroom		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn				
Bloedvat-aandoeningen		Overmatig blozen			
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea	Braken			
Lever- en gal-aandoeningen				Hyperbilirubinemie	Leverletsel
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus Uitslag Urticaria		Angio-oedeem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vermoeidheid	Pyrexie Koude rillingen Reactie op de infuusplaats Injectieplaats-reactie	Gezichtsoedeem		
Onderzoeken		Leverenzym verhoogd			

MedDRA-systeem/orgaan-klasse	Frequentie van bijwerkingen				
	Zeer vaak	*Vaak*	*Soms*	*Zelden*	*Niet bekend*
		Geneesmiddel-specifieke antistof aanwezig			
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Infusie-gerelateerde reactie				

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties traden meestal op binnen een uur na toediening van de subcutane injecties. Het aantal onderzochte patiënten in de DELIVER- en REFINE-onderzoeken was laag (zie rubriek 5.1).

In 2 jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij MS-patiënten die intraveneus natalizumab kregen, traden bij maximaal 4% van de patiënten overgevoeligheidsreacties op. Anafylactische/anafylactoïde reacties traden op bij minder dan 1% van de patiënten die dit geneesmiddel ontvingen. Overgevoeligheidsreacties traden gewoonlijk op tijdens de infusie of maximaal binnen 1 uur na voltooiing van de infusie (zie rubriek 4.4). Bij postmarketingervaringen zijn meldingen gedaan van overgevoeligheidsreacties waarbij zich een of meer van de volgende gerelateerde symptomen voordeden: hypotensie, hypertensie, pijn op de borst, last van de borst, dyspneu, angio-oedeem, naast meer gebruikelijke symptomen als huiduitslag en urticaria.

Immunogeniciteit

In 2 jaar durende gecontroleerde klinische onderzoeken bij MS-patiënten die intraveneus natalizumab kregen, werden bij 10% van de patiënten antilichamen tegen natalizumab ontdekt. Bij ongeveer 6% van de patiënten ontwikkelden zich persisterende anti-natalizumab-antilichamen (een positieve test die bij opnieuw testen minimaal 6 weken later reproduceerbaar was). Bij nog eens 4% van de patiënten werden slechts eenmalig antilichamen gedetecteerd. Persisterende antilichamen werden in verband gebracht met een aanzienlijke daling in de effectiviteit van natalizumab en een verhoogde incidentie van overgevoeligheidsreacties. Andere infusiegerelateerde bijwerkingen die in verband werden gebracht met persisterende antilichamen zijn onder meer rigors, misselijkheid, braken en roodheid in het gezicht (zie rubriek 4.4). In het 32 weken durende DELIVER-onderzoek bij MS-patiënten die niet eerder waren blootgesteld aan natalizumab, ontwikkelden zich aanhoudende anti-natalizumab-antilichamen bij 1 proefpersoon (4%) van 26 proefpersonen die natalizumab subcutaan kregen toegediend. Antilichamen werden slechts één keer gedetecteerd bij 5 andere proefpersonen (19%). In het 60-weken durende REFINE-onderzoek bij MS-patiënten was bij geen van de proefpersonen (136 proefpersonen) die tijdens het onderzoek overstapten van intraveneuze toediening van natalizumab naar subcutane toediening, sprake van detecteerbare ADA (zie rubriek 5.1).

Als de aanwezigheid van persisterende antilichamen, na ongeveer 6 maanden behandeling, wordt vermoed, op basis van de verminderde werkzaamheid of op basis van het optreden van infusiegerelateerde bijwerkingen, kunnen deze 6 weken na de eerste positieve test met een volgende test worden gedetecteerd en bevestigd. Daar bij een patiënt met persisterende antilichamen de werkzaamheid kan afnemen of de incidentie van overgevoeligheid of infusiegerelateerde bijwerkingen kan toenemen, moet de behandeling worden gestaakt bij patiënten die persisterende antilichamen ontwikkelen.

Infecties, inclusief PML en opportunistische infecties

In 2 jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij MS-patiënten was het infectiepercentage ongeveer 1,5 per patiëntjaar bij zowel de patiënten die met natalizumab (intraveneus) werden behandeld als bij de patiënten die placebo ontvingen. De aard van de infecties was bij patiënten die met natalizumab werden behandeld en bij patiënten die met placebo werden behandeld, meestal gelijk. Bij klinisch onderzoek naar MS werd één geval van *cryptosporidium*-diarree gemeld. In andere klinische onderzoeken zijn gevallen van andere opportunistische infecties gemeld, waarvan sommige fataal waren. De meerderheid van de patiënten heeft tijdens infecties de behandeling met natalizumab niet onderbroken en met geschikte behandeling vond herstel plaats.

Tijdens klinische onderzoeken werden herpesinfecties (varicellazostervirus, herpessimplexvirus) iets vaker waargenomen bij patiënten die met natalizumab werden behandeld dan bij patiënten die een placebo kregen. Bij de postmarketingervaringen zijn ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen van encefalitis en meningitis veroorzaakt door herpessimplex- of varicellazostervirussen gemeld bij patiënten met multipele sclerose die natalizumab kregen. De duur van de behandeling met natalizumab vóór de aanvang liep uiteen van een paar maanden tot verscheidene jaren (zie rubriek 4.4).

Bij postmarketingervaringen zijn zeldzame gevallen van acute retinale necrose (ARN) waargenomen bij patiënten die dit geneesmiddel kregen toegediend. Er hebben zich enkele gevallen voorgedaan bij patiënten met herpesinfecties in het centrale zenuwstelsel (zoals herpesmeningitis en -encefalitis). Ernstige gevallen van ARN in één of beide ogen hebben bij sommige patiënten geleid tot blindheid. De behandeling bestond in deze gevallen uit antivirale therapie en, in enkele gevallen, een chirurgische ingreep (zie rubriek 4.4).

In klinisch onderzoek, postmarketing observationeel onderzoek en postmarketing passief toezicht is PML gemeld. PML leidt doorgaans tot ernstige invaliditeit of overlijden (zie rubriek 4.4). Er zijn ook gevallen van JCV-GCN gemeld tijdens postmarketing-gebruik van dit geneesmiddel. De symptomen van JCV-GCN lijken op die van PML.

Hepatische reacties

Spontane gevallen van ernstige leverbeschadigingen, verhoogde leverfunctiewaarden en hyperbilirubinemie werden gemeld tijdens de postmarketingfase (zie rubriek 4.4).

Anemie en hemolytische anemie

Zeldzame, ernstige gevallen van anemie en hemolytische anemie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met natalizumab in postmarketing observationele onderzoeken.

Effecten op laboratoriumonderzoek

In 2 jaar durende gecontroleerde klinische onderzoeken bij MS-patiënten werd behandeling met natalizumab in verband gebracht met een stijging van het aantal circulerende lymfocyten, monocyten, eosinofielen, basofielen en kernhoudende rode bloedcellen. Er werd geen toename in neutrofielen waargenomen. Stijgingen vanaf de uitgangssituatie voor lymfocyten, monocyten, eosinofielen en basofielen varieerden voor individuele celtypes van 35% tot 140%, maar de gemiddelde celtellingen bleven binnen de normaalwaarden bij intraveneuze toediening. Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel werden kleine dalingen in de waarden voor hemoglobine (gemiddelde daling 0,6 g/dl), hematocriet (gemiddelde daling 2%) en rode bloedcellen (gemiddelde daling 0,1 x 10^6/l) waargenomen. Alle veranderingen in hematologische variabelen waren reversibel en normaliseerden gewoonlijk binnen 16 weken na de laatste dosis van het geneesmiddel en de veranderingen waren niet gerelateerd aan klinische symptomen. Postmarketing zijn er meldingen gedaan van eosinofilie (eosinofielentelling > 1.500/mm^3) zonder klinische symptomen. Als in dergelijke gevallen de therapie werd gestaakt, normaliseerden de verhoogde eosinofielenwaarden zich weer.

Trombocytopenie

Bij de postmarketingervaringen zijn trombocytopenie en immuuntrombocytopenische purpura (ITP) gemeld, met de frequentie 'soms'.

Pediatrische patiënten

Ernstige bijwerkingen werden in een meta-analyse geëvalueerd bij 621 pediatrische MS-patiënten (zie ook rubriek 5.1). Binnen de beperkingen van deze gegevens werden er bij deze patiëntenpopulatie geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd. In de meta-analyse werd één geval van herpesmeningitis gerapporteerd. In de meta-analyse werden geen gevallen van PML geïdentificeerd, maar PML is gerapporteerd bij met natalizumab behandelde pediatrische patiënten in de postmarketingervaring.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De veiligheid van doses hoger dan 300 mg is niet voldoende geëvalueerd. De maximale hoeveelheid natalizumab die veilig kan worden toegediend, is niet vastgesteld.

Er is geen antidotum bekend tegen een overdosis natalizumab. De behandeling bestaat uit het stoppen van de behandeling met het geneesmiddel en de ondersteunende therapie indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, monoklonale antilichamen, ATC-code: L04AG03.

Farmacodynamische effecten

Natalizumab is een selectieve remmer van adhesiemoleculen en bindt aan de α4-subeenheid van humane integrinen, die hoog tot expressie komen op het oppervlak van alle leukocyten, met uitzondering van neutrofielen. In het bijzonder bindt natalizumab aan het α4β1-integrine, waardoor het de interactie ervan met de verwante receptor VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), en de liganden osteopontine en een alternatief splicing domein van fibronectine, CS-1 (connecting segment 1) blokkeert. Natalizumab blokkeert de interactie van α4β7-integrine met het MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). Disruptie van deze moleculaire interacties voorkomt de transmigratie van mononucleaire leukocyten door het endotheel naar ontstoken parenchymweefsel. Een ander werkingsmechanisme van natalizumab is mogelijk het onderdrukken van aanhoudende ontstekingsreacties in aangedaan weefsel door het remmen van de interactie van α4 tot expressie brengende leukocyten met hun liganden in de extracellulaire matrix en op parenchymcellen. In die hoedanigheid werkt natalizumab mogelijk zo dat het de in het aangedane weefsel aanwezige ontstekingsactiviteit onderdrukt en een verdere rekrutering van immuuncellen naar ontstoken weefsel afremt.

Bij MS wordt ervan uitgegaan dat er laesies ontstaan wanneer geactiveerde T-lymfocyten de bloed-hersenbarrière passeren (BHB). Bij de migratie van leukocyten door de BHB is de interactie tussen adhesiemoleculen op ontstekingscellen en endotheelcellen van de vaatwand betrokken. De

interactie tussen α4β1 en haar doelwitten is een belangrijk onderdeel van de pathologische ontsteking in de hersenen en een verstoring van deze interacties leidt tot afname van de ontsteking. Onder normale omstandigheden wordt VCAM-1 niet in het hersenparenchym tot expressie gebracht. Bij aanwezigheid van pro-inflammatoire cytokinen wordt VCAM-1 echter op endotheelcellen opgereguleerd en mogelijk op gliacellen in de buurt van de ontstekingsplaatsen. Wanneer het gaat om een ontsteking van het centraal zenuwstelsel (CZS) bij MS is het de interactie van α4β1 met VCAM-1, CS-1 en osteopontine die de stevige adhesie en transmigratie van leukocyten in het hersenparenchym medieert en er mogelijk voor zorgt dat de ontstekingscascade in het CZS-weefsel voortduurt. Een blokkade van de moleculaire interacties van α4β1 met zijn doelwitten reduceert de ontstekingsactiviteit die bij MS in de hersenen aanwezig is en remt verdere rekrutering van de immuuncellen in ontstoken weefsel, en vermindert zo de vorming of uitbreiding van MS-laesies.

De EC50 van de binding van natalizumab aan α4β1-integrine wordt geschat op 2,04 mg/l op basis van een farmacokinetisch/farmacodynamisch populatiemodel. Er was geen verschil in binding van α4β1-integrine na subcutane of intraveneuze toediening van natalizumab 300 mg om de 4 weken. De gemiddelde farmacodynamiek (α4-saturatie op mononucleaire lymfocytcellen) was vergelijkbaar tussen de doseringsschema's voor intraveneuze toediening om de 6 weken en om de 4 weken, met een verschil in het gemiddelde percentage α4-saturatie variërend van 9 tot 16%.

Klinische werkzaamheid

Op basis van overeenkomsten in de farmacokinetiek en de farmacodynamiek tussen intraveneuze en subcutane toediening worden zowel de gegevens over de werkzaamheid van de intraveneuze infusie als die van de patiënten die de subcutane injectie krijgen, verstrekt.

Klinisch onderzoek AFFIRM

De werkzaamheid als monotherapie voor intraveneuze infusie is beoordeeld in één 2 jaar durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AFFIRM-onderzoek) bij patiënten met RRMS die tijdens het jaar voorafgaand aan inclusie bij het onderzoek minimaal één klinische relapse hadden gehad en die een Kurtzke-EDSS-score (Expanded Disability Status Scale) tussen 0 en 5 hadden. De mediane leeftijd was 37 jaar, met een mediane ziekteduur van 5 jaar. De patiënten werden gerandomiseerd met een ratio van 2:1 voor het eens per 4 weken ontvangen van natalizumab 300 mg (n = 627) of placebo (n = 315) tot aan maximaal 30 infusies. Elke 12 weken en op momenten dat een relaps werd vermoed werden neurologische evaluaties uitgevoerd. Jaarlijks werden MRI-evaluaties voor T1-gewogen gadolinium (Gd) aankleurende laesies en T2-hyperintense laesies verricht.

De kenmerken en de resultaten van het onderzoek worden in tabel 2 aangegeven.

Tabel 2. AFFIRM-onderzoek: belangrijkste kenmerken en resultaten		
Opzet	Monotherapie; 120 weken durend gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen	
Proefpersonen	RRMS (McDonald-criteria)	
Behandeling	Placebo / natalizumab 300 mg i.v. eens per 4 weken	
Eindpunt na één jaar	Percentage relapses	
Eindpunt na twee jaar	Progressie op de EDSS	
Secundaire eindpunten	Van relapspercentage afgeleide variabelen / van MRI afgeleide variabelen	
Proefpersonen	Placebo	Natalizumab
Gerandomiseerd	315	627
1 jaar voltooid	296	609
2 jaar voltooid	285	589
Leeftijd in jaren, mediaan (spreiding)	37 (19-50)	36 (18-50)

Tabel 2. AFFIRM-onderzoek: belangrijkste kenmerken en resultaten		
MS-geschiedenis in jaren, mediaan (spreiding)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tijd sinds diagnose in jaren, mediaan (spreiding)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
relapses in voorafgaande 12 maanden, mediaan (spreiding)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-uitgangssituatie mediaan (spreiding)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTATEN		
Aantal relapses op jaarbasis		
Na één jaar (primair eindpunt)	0,805	0,261
Na twee jaar	0,733	0,235
Eén jaar	Rate ratio 0,33 $BI_{95\%}$ 0,26; 0,41	
Twee jaar	Rate ratio 0,32 $BI_{95\%}$ 0,26; 0,40	
Vrij van relapses (%)		
Na één jaar	53%	76%
Na twee jaar	41%	67%
Invaliditeit		
Percentage patiënten met progressie[1] (bevestiging na 12 weken; primaire uitkomstmaat)	29%	17%
	Hazardratio 0,58 $BI_{95\%}$ 0,43; 0,73, p< 0,001	
Percentage patiënten met progressie[1] (bevestiging na 24 weken)	23%	11%
	Hazardratio 0,46 $BI_{95\%}$ 0,33; 0,64, p< 0,001	
MRI (0-2 jaar)		
Mediaan % verandering in T2-hyperintense laesievolume	+8,8%	-9,4% (p< 0,001)
Gemiddeld aantal nieuwe of vergrote T2-hyperintense laesies	11,0	1,9 (p< 0,001)
Gemiddeld aantal T1-hypo-intense laesies	4,6	1,1 (p< 0,001)
Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies	1,2	0,1 (p< 0,001)

[1] Progressie van de invaliditeit werd gedefinieerd als minimaal een stijging van 1,0 punt op de EDSS vanaf een EDSS uitgangswaarde >= 1,0 die gedurende 12 of 24 weken aanhield of een stijging van minimaal 1,5 punt op de EDSS vanaf de EDSS uitgangswaarde = 0 die gedurende 12 of 24 weken aanhield.

In de subgroep patiënten bij wie behandeling van de zich snel ontwikkelende RRMS geïndiceerd is (patiënten met 2 of meer relapses en 1 of meer Gd+-laesies), was het aantal relapses op jaarbasis 0,282 in de groep die met natalizumab werd behandeld (n = 148) en 1.455 in de placebogroep (n =61) (p< 0,001). De hazardratio voor invaliditeitsprogressie was 0,36 (95%-BI: 0,17, 0,76) p = 0,008. Deze resultaten werden verkregen via een *post hoc* analyse en moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Er is geen informatie beschikbaar over de ernst van de relapses voorafgaand aan inclusie van patiënten in het onderzoek.

Tysabri Observational Program (TOP, IMA-06-02)

Het Tysabri Observational Program (TOP, IMA-06-02) was een multicentrisch onderzoek met één behandelingsgroep opgezet in 2007 voor het beoordelen van de uitkomsten wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij met Tysabri behandelde MS-patiënten in de dagelijkse praktijk, met gegevens

verkregen uit opvolging van patiënten gedurende ongeveer 15 jaar. Uit het onderzoek werden gegevens verkregen afkomstig van 6.319 patiënten in 17 landen, onder wie 1.145 patiënten met maximaal 10 jaar blootstelling en 102 patiënten met maximaal 15 jaar blootstelling.

Over het geheel genomen waren de bevindingen ten aanzien van de veiligheid uit de analyses van TOP in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van natalizumab. Er werd bij patiënten een vermindering gezien van het aantal relapses op jaarbasis (*annualised relapse rate*, ARR) ten opzichte van de waarde vóór de behandeling, ongeacht het eerdere aantal relapses, de EDSS-score in de uitgangssituatie, eerder gebruik van immunosuppressiva of het aantal gebruikte DMT's vóór het begin van de behandeling met natalizumab. Gedurende de 15 jaar opvolging bedroeg de ARR in de gehele populatie 0,17 (95%-BI: 0,17; 0,18). De gemiddelde EDSS-scores van patiënten die behandeld waren met natalizumab, waren vergelijkbaar in de uitgangssituatie (3,5; SD = 1,61) tot en met jaar 15 (3,4; SD = 1,97).

In totaal hadden 5.635 patiënten vóór het begin van de behandeling met natalizumab een andere DMT gehad. De werkzaamheidsuitkomsten bij de patiënten die overschakelden van bèta-interferon, glatirameeracetaat of fingolimod waren vergelijkbaar met de uitkomsten in de algehele populatie die natalizumab had gekregen.

Pediatrische patiënten

Er werd een postmarketing meta-analyse uitgevoerd met gegevens van 621 pediatrische MS-patiënten die werden behandeld met natalizumab (mediane leeftijd 17 jaar, bereik was 7 tot 18 jaar, 91% in de leeftijd van ≥ 14 jaar). Binnen deze analyse vertoonde een beperkte subgroep van patiënten met gegevens die vóór behandeling beschikbaar waren (158 van de 621 patiënten), een daling in ARR van 1,466 (95%-BI 1,337; 1,604) voorafgaand aan behandeling tot 0,110 (95%-BI 0,094; 0,128).

Dosering met verlengde intervallen

In een vooraf gespecificeerde retrospectieve analyse van anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten in de Verenigde Staten waarbij Tysabri intraveneus werd toegediend (TOUCH-voorschrijfprogramma), is het risico op PML vergeleken tussen patiënten die werden behandeld met het goedgekeurde doseringsinterval en patiënten die werden behandeld met een dosering met verlengde intervallen zoals vastgesteld in de laatste 18 maanden van blootstelling (dosering met verlengde intervallen (Extended Interval Dosing, EID), gemiddeld doseringsinterval van ongeveer 6 weken). De meerderheid (85%) van de patiënten die werden behandeld met EID, had de goedgekeurde dosering voor een periode van ≥ 1 jaar ontvangen voordat werd overgeschakeld naar EID. Uit de analyse bleek een lager risico op PML bij patiënten behandeld met EID (hazardratio = 0,06; 95%-BI van hazardratio = 0,01 tot 0,22). De werkzaamheid van dit geneesmiddel wanneer toegediend met EID is niet vastgesteld en daarom is de risico-batenverhouding van EID onbekend (zie rubriek 4.4).

De werkzaamheid is gemodelleerd voor patiënten die overschakelen naar langere dosering na ≥ 1 jaar met een goedgekeurde dosering met dit geneesmiddel onder intraveneuze toediening en die geen relaps hebben gehad in het jaar voorafgaand aan het overschakelen. Huidige farmacokinetische/farmacodynamische statistische modellen en simulatie wijzen erop dat het risico van MS-ziekteactiviteit bij patiënten die overschakelen op langere doseringsintervallen hoger kan zijn bij patiënten met doseringsintervallen ≥ 7 weken. Er zijn geen verkennende klinische onderzoeken voltooid die deze bevindingen kunnen valideren.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid of de werkzaamheid van deze dosering met verlengde intervallen via de subcutane toedieningsweg.

Klinisch onderzoek REFINE (subcutane formulering, populatie vooraf behandeld met natalizumab [intraveneuze infusie] gedurende minimaal 12 maanden)

Subcutane toediening werden beoordeeld in een gerandomiseerd, geblindeerd fase 2-onderzoek met parallelle groepen (REFINE) waarin de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van meerdere

behandelingen met natalizumab (300 mg intraveneus om de 4 weken, 300 mg subcutaan om de 4 weken, 300 mg intraveneus om de 12 weken, 300 mg subcutaan om de 12 weken, 150 mg intraveneus om de 12 weken en 150 mg subcutaan om de 12 weken) werden onderzocht bij volwassen proefpersonen (n = 290) met relapsing remitting multipele sclerose, uitgevoerd gedurende een periode van 60 weken. De proefpersonen kregen gedurende ten minste 12 maanden natalizumab toegediend en waren gedurende 12 maanden voor de randomisatie vrij van terugval. De primaire doelstelling van dit onderzoek was het verkennen van de effecten van meerdere behandelingen met natalizumab op de ziekteactiviteit en veiligheid bij proefpersonen met RRMS. Het primaire eindpunt van dit onderzoek was het cumulatieve aantal gecombineerde unieke actieve (CUA) MRI-laesies (som van nieuwe Gd+-laesies op MRI van de hersenen en nieuwe of nieuw vergrote T2 hyperintense laesies die niet geassocieerd zijn met Gd+ op T1 gewogen scans). De gemiddelde CUA voor de groep met 300 mg subcutaan om de 4 weken was laag (0,02) en vergelijkbaar met de groep met 300 mg intraveneus om de 4 weken (0,23). De CUA in de groepen met behandeling om de 12 weken was significant hoger dan in de groepen met behandeling om de 4 weken, met als gevolg dat de groepen met behandeling om de 12 weken vroegtijdig werden stopgezet. Vanwege het verkennende karakter van dit onderzoek zijn er geen formele werkzaamheidsvergelijkingen gemaakt.

Klinisch onderzoek DELIVER (subcutane formulering, voor natalizumab naïeve populatie)

De werkzaamheid en veiligheid van natalizumab voor subcutane toediening in de natalizumab-naïeve MS-populatie werd geëvalueerd in een fase 1 gerandomiseerde, open-label dosisbereikonderzoek (DELIVER). Twaalf proefpersonen met RRMS en 14 proefpersonen met secundair progressieve MS werden ingeschreven in de subcutane behandelingsgroepen. De primaire doelstelling van het onderzoek was het vergelijken van de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van enkelvoudige subcutane of intramusculaire doses van 300 mg natalizumab bij patiënten met multipele sclerose (MS). Secundaire doelstellingen omvatten onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van herhaalde subcutane en intramusculaire doses natalizumab. Een verkennend eindpunt van dit onderzoek omvatte het aantal nieuwe Gd+-laesies op MRI van de hersenen vanaf baseline tot week 32. Geen van de proefpersonen die met natalizumab werden behandeld, had na de baseline Gd+-laesies, ongeacht het ziektestadium (RRMS of secundair progressief MS), de toedieningsweg of de aanwezigheid van Gd+-laesies bij de baseline. In de RRMS- en secundair progressieve MS-populaties hadden 2 patiënten in de groep met subcutane 300 mg natalizumab een terugval vergeleken met 3 patiënten in de groep met intraveneuze 300 mg natalizumab. Kleine steekproefgroottes en inter- en intrapatiëntvariabiliteit verhinderen een zinvolle vergelijking van de werkzaamheid tussen groepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van natalizumab na subcutane toediening werd geëvalueerd in 2 onderzoeken. DELIVER was een fase-1, gerandomiseerd, open-label, dosisbereikonderzoek om de farmacokinetiek van subcutane en intramusculaire toediening van natalizumab bij proefpersonen met MS (RRMS of secundair progressieve MS) te evalueren (n = 76) (zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van het REFINE-onderzoek).

Er is een bijgewerkte farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd, bestaande uit 11 onderzoeken (uitgevoerd met subcutane en intraveneuze toediening van natalizumab) en gegevens met seriële FK-bemonstering zoals gemeten door middel van een industriestandaardtest. Dit omvatte meer dan 1.286 proefpersonen die doses ontvingen die varieerden van 1 tot 6 mg/kg en vaste doses van 150/300 mg.

Absorptie

De absorptie van de injectieplaats naar de systemische circulatie na subcutane toediening werd gekenmerkt door absorptie van de eerste orde met een geschatte vertraging van 3 uur. Er werden geen covariabelen geïdentificeerd.

De biologische beschikbaarheid van natalizumab na subcutane toediening was 84%, zoals geschat op basis van de bijgewerkte farmacokinetische populatieanalyse. Na SC toediening van 300 mg natalizumab werden piekwaarden (C_{max}) bereikt na ongeveer 1 week (t_{max}: 5,8 dagen, bereik van 2 tot 7,9 dagen).

De gemiddelde C_{max} voor deelnemers met RRMS was 35,44 µg/ml (bereik 22,0 tot 47,8 µg/ml), wat 33% is van de bereikte piekwaarden na intraveneuze toediening.

Meerdere subcutane doses van 300 mg, om de 4 weken toegediend, resulteerden in een vergelijkbare C_{dal} als 300 mg intraveneus toegediend om de 4 weken. De voorspelde tijd tot steady-state was ongeveer 24 weken. Bij zowel intraveneuze als subcutane toediening van natalizumab (om de 4 weken) resulteerden de C_{dal}-waarden in vergelijkbare α4β1-integrinebinding.

Distributie

Zowel de intraveneuze als de subcutane toedieningsweg hebben dezelfde FK-dispositieparameters (CL, V_{ss} en $t_{½}$) en dezelfde reeksen covariabelen als beschreven in de bijgewerkte farmacokinetische populatieanalyse.

Het gemiddelde steady-state distributievolume was 5,58 l (5,27 tot 5,92 l, 95%-betrouwbaarheidsinterval).

Eliminatie

De geschatte populatiemediaan voor lineaire klaring was 6,21 ml/u, (5,60 tot 6,70 ml/u, 95%-betrouwbaarheidsinterval) en de geschatte gemiddelde halfwaardetijd was 26,8 dagen. Het 95e percentielinterval van de terminale halfwaardetijd is van 11,6 tot 46,2 dagen.

De populatieanalyse van 1.286 patiënten onderzocht de effecten van geselecteerde covariabelen, inclusief lichaamsgewicht, leeftijd, geslacht, aanwezigheid van anti-natalizumab-antilichamen en formulering, op de farmacokinetiek. Alleen van het lichaamsgewicht, de aanwezigheid van anti-natalizumab-antilichamen en de formulering gebruikt in fase 2-onderzoeken is gebleken dat deze de natalizumab-dispositie beïnvloedden. Klaring van natalizumab nam met het lichaamsgewicht op een minder dan proportionele wijze toe, zodat een verandering van +/- 43% in het lichaamsgewicht resulteerde in een verandering van slechts -38% tot 36% in de klaring. De aanwezigheid van persisterende anti-natalizumab-antilichamen verhoogde de klaring van natalizumab met ongeveer factor 2,54, consistent met gereduceerde natalizumab-concentraties in serum waargenomen bij patiënten die persisterend positief bleken te zijn voor deze antilichamen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Consistent met de farmacologische activiteit van natalizumab werd veranderde *trafficking* van lymfocyten gezien omdat zowel de witte bloedcellen als het gewicht van de milt in de meeste *in-vivo*-onderzoeken toenamen. Deze veranderingen waren reversibel en leken geen negatieve toxicologische gevolgen te hebben.

In onderzoek dat bij muizen werd uitgevoerd nam de groei en metastase van melanoom en tumorcellen van lymfoblastische leukemie bij toediening van natalizumab niet toe.

In de Ames-test of in humane chromosomale aberratietests werden geen clastogene of mutagene effecten van natalizumab waargenomen. Natalizumab vertoonde geen effecten bij *in-vitro*-tests van α4-integrine-positieve tumorlijnproliferatie of cytotoxiciteit.

Verminderde fertiliteit van vrouwelijke cavia's werd waargenomen in één onderzoek bij doses hoger dan de humane dosis; natalizumab had geen invloed op de mannelijke fertiliteit.

Het effect van natalizumab op de reproductie werd in 5 onderzoeken beoordeeld, 3 bij cavia's en 2 bij *cynomolgus*-apen. Uit deze onderzoeken kwamen geen bewijzen naar voren voor teratogene effecten of effecten op de groei van de nakomelingen. In één onderzoek bij cavia's werd een kleine daling van de overleving van de jongen opgemerkt. In een onderzoek bij apen werd het aantal abortussen verdubbeld in de groep die met 30 mg/kg natalizumab werd behandeld ten opzichte van de controlegroepen. Dit was het resultaat van een hoge incidentie van abortussen in de behandelde groepen in het eerste cohort dat niet in het tweede cohort werd waargenomen. In geen van de andere onderzoeken werden effecten op de abortuspercentages waargenomen. Een onderzoek bij drachtige *cynomolgus*-apen liet aan natalizumab gerelateerde veranderingen in de foetus zien met onder meer lichte anemie, lagere trombocytentelling, hoger miltgewicht en lager gewicht van lever en thymus. Deze veranderingen werden in verband gebracht met hogere extramedullaire hematopoëse van de milt, atrofie van de thymus en een lagere hepatische hematopoëse. Ook bij het nageslacht van moeders die tot aan de partus met natalizumab werden behandeld, waren de trombocytentellingen lager, maar er werden bij deze nakomelingen geen bewijzen voor anemie gevonden. Alle veranderingen werden waargenomen in hogere doses dan de humane dosis en bleken reversibel na klaring van de natalizumab.

In tot aan de partus met natalizumab behandelde *cynomolgus*-apen werden in de moedermelk van sommige dieren lage waarden natalizumab ontdekt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumfosfaat, monobasisch, monohydraat
Natriumfosfaat, dibasisch, heptahydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80 (E 433)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De voorgevulde spuiten kunnen bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard gedurende een gecombineerde periode van maximaal 24 uur, met inbegrip van de tijd om ze op kamertemperatuur te laten komen voor toediening. De spuiten kunnen opnieuw in de koelkast worden geplaatst en gebruikt vóór de uiterste gebruiksdatum die vermeld wordt op het etiket en de doos. De datum en het tijdstip waarop de verpakking uit de koelkast wordt genomen, moeten op de doos genoteerd worden. Gooi de spuiten weg indien ze langer dan 24 uur buiten de koelkast zijn geweest. Gebruik geen externe warmtebronnen zoals heet water om de voorgevulde spuiten op te warmen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke voorgevulde spuit bestaat uit een voorgevulde spuit van glas (type 1A) met een rubberen stop en een thermoplastische, stijve naaldbeschermer, en bevat 1 ml oplossing. Een 27 gauge naald is vooraf op de spuit bevestigd. Elke voorgevulde spuit heeft een naaldbeschermingssysteem dat automatisch de blootliggende naald bedekt wanneer de zuiger volledig wordt ingedrukt.

Verpakkingsgrootten:
Verpakking met twee voorgevulde spuiten van 150 mg, voor één dosis.
Meervoudige verpakking met zes voorgevulde spuiten van 150 mg (3 verpakkingen met 2 spuiten), voor drie doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 2006
Datum van laatste verlenging: 18 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Biogen International GmbH
Attisholzstrasse 11
4542 Luterbach
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Gebaseerd op hoe patiënten die met Tysabri worden behandeld momenteel op nationaal niveau worden bewaakt, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daar waar van toepassing met de nationale bevoegde autoriteiten maatregelen bespreken en overeenkomen om deze bewaking verder uit te breiden (bijv. registers, postmarketingonderzoeken). De houder van de vergunning voor het in de handel brengen implementeert de overeengekomen maatregelen voor bewaking binnen de termijn die hiervoor met de nationale bevoegde autoriteiten is overeengekomen.

Het voorlichtingsprogramma is gericht op het voorlichten van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers over de kans en de risicofactoren om PML te ontwikkelen, de diagnose en behandeling ervan, en de identificatie en behandeling van mogelijke gevolgen.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Tysabri in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die Tysabri voor kunnen schrijven/gebruiken, toegang hebben tot/worden voorzien van het hieronder genoemde voorlichtingsmateriaal. Voorafgaand aan de implementatie moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming hebben bereikt wat betreft de inhoud en uitvoering van het voorlichtingsmateriaal, met inbegrip van de communicatiemiddelen, distributiekanalen en alle andere aspecten van het programma.

- Voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
  - Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
  - Voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Tysabri SC toedienen buiten een klinische omgeving: Checklist vóór toediening

- Patiëntinformatiepakket:
  - Patiëntenkaart
  - Formulieren voor aanvang van de behandeling en voor continuering van de behandeling
  - Formulier voor stoppen van de behandeling
  - Voor patiënten en verzorgers die Tysabri SC toedienen: Checklist vóór toediening

Deze voorlichtingsmaterialen moeten de volgende belangrijke elementen bevatten:

<u>Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:</u>

- Achtergrondinformatie over het verhoogde risico op atypische/opportunistische infecties, met name PML, die kunnen optreden bij Tysabri-therapie, inclusief een korte beschrijving van de **epidemiologie, etiologie en pathologie** met betrekking tot de ontwikkeling van PML bij met Tysabri behandelde patiënten.

- Informatie met betrekking tot de **identificatie van risicofactoren** voor Tysabri-geassocieerde PML, inclusief details van het PML-risicoschatting-algoritme dat het PML-risico samenvat per risicofactor (anti-John Cunningham virus [JCV] antilichaamstatus, voorafgaand gebruik van IS en duur van de behandeling [per behandeljaar]) en stratificatie van dit risico naar indexwaarde waar van toepassing.

- **Informatie over het verlengen van het doseringsinterval voor risicovermindering van PML**, inclusief een herinnering aan het goedgekeurde doseringsschema. De afname van het PML-risico is gebaseerd op gegevens van de i.v. toedieningsweg. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid of de werkzaamheid van de dosering om de 6 weken bij de s.c. toedieningsweg.

- Opname van **controlerichtlijnen** voor MRI en anti-JCV-antilichamen op basis van het PML-risico, met inbegrip van aanbevolen tijdstippen en interpretatie van de resultaten.

- Informatie met betrekking tot de **diagnose van PML**, inclusief principes, klinische beoordeling (inclusief MRI en laboratoriumonderzoeken), en differentiatie tussen PML en MS.

- Adviezen met betrekking tot de **behandeling** in geval van verdenking op PML, met inbegrip van overwegingen over de doeltreffendheid van de PLEX-behandeling en het beheer van de bijbehorende IRIS.

- Informatie over de **prognose** van PML, inclusief informatie over verbeterde resultaten die zijn waargenomen in asymptomatische gevallen van PML.

- Een herinnering dat, onafhankelijk van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren voor PML, verhoogde klinische alertheid op PML noodzakelijk is bij alle patiënten die met Tysabri worden behandeld en gedurende 6 maanden na het **stoppen van de behandeling**.

- Een verklaring dat alle gegevens die beschikbaar zijn om het PML-risico te specificeren, zijn gebaseerd op de intraveneuze toedieningswijzen. Gezien de vergelijkbare PD-profielen wordt voor verschillende toedieningswijzen uitgegaan van hetzelfde PML-risico en relevante risicofactoren.

- Een herinnering aan de noodzaak om het baten-risicoprofiel van de behandeling met Tysabri met de patiënt te bespreken, en de vereiste om het patiënteninformatiepakket te verstrekken.

- Een herinnering dat het de verantwoordelijkheid van de behandelend specialist is om vast te stellen of de patiënt in aanmerking komt voor regelmatige toediening van Tysabri SC buiten een klinische omgeving, en om ervoor te zorgen dat passende monitoring op PML plaatsvindt (met inbegrip van monitoring op risicofactoren en screening door middel van MRI).

- Een verklaring dat de toediening van Tysabri SC buiten een klinische omgeving geen vervanging is voor regelmatig contact met en monitoring door de behandelend arts van de patiënt.

<u>Checklist vóór toediening:</u>

- De ‘Checklist vóór toediening’ is bedoeld om de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en de patiënten/verzorgers die Tysabri SC toedienen, te helpen bij het identificeren van risicofactoren voor en vroege tekenen en symptomen van PML.

- De ‘Checklist vóór toediening’ moet gebruikt worden door zowel beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Tysabri SC toedienen buiten een klinische omgeving, als patiënten en verzorgers die Tysabri SC toedienen, en moet worden doorgenomen voorafgaand aan elke toediening van Tysabri SC.

- Richtlijnen, afhankelijk van de antwoorden die de patiënt/verzorger geeft bij het doorlopen van de checklist, voor doorverwijzing naar de medisch specialist die toezicht houdt op de behandeling. De medische specialist blijft verantwoordelijk voor het bepalen van de volgende stappen wat betreft de geschiktheid en timing van toediening van Tysabri, bij een vermoeden van tekenen, symptomen of nieuwe risicofactoren voor PML.

- Een verklaring dat de checklist niet bedoeld is als vervanging van het raadplegen van de behandelend specialist van de patiënt.

Patiëntenkaart:

- Herinnering aan patiënten om de kaart aan elke arts en/of verzorger te tonen die bij hun behandeling betrokken is, en om de kaart na de laatste dosis Tysabri nog 6 maanden bij zich te houden.
- Herinnering aan patiënten om de bijsluiter zorgvuldig te lezen voor het starten met de behandeling met Tysabri en niet met de behandeling met Tysabri te starten als er een ernstig probleem is met het immuunsysteem.
- Herinnering aan patiënten om geen andere langetermijnmedicatie voor MS te gebruiken tijdens het gebruik van Tysabri.
- Een beschrijving van PML, mogelijke symptomen en behandeling van PML
- Een herinnering waar bijwerkingen kunnen worden gemeld.
- Gegevens over de patiënt, de behandelend arts en de datum waarop met Tysabri is gestart.
- Herinnering aan patiënten die Tysabri SC zelf toedienen en aan verzorgers die Tysabri SC toedienen om de 'Checklist vóór toediening' door te nemen voorafgaand aan elke toediening van Tysabri SC. Indien één of meer symptomen van PML worden opgemerkt, mag Tysabri SC niet worden toegediend en moet onmiddellijk de voorschrijver op de hoogte worden gesteld.

Formulieren voor aanvang van de behandeling en voortzetting van de behandeling:

- Informatie over PML en IRIS inclusief het risico op ontwikkelen van PML tijdens behandeling met Tysabri gestratificeerd op eerdere behandeling met immunosuppressiva en JCV-infectie.
- Bevestiging dat de arts de risico's van PML en het risico van IRIS heeft besproken als de behandeling is gestaakt nadat verdenking op PML is ontstaan, en bevestiging dat de patiënt de risico's van PML begrijpt en dat de patiënt een exemplaar van het formulier en een Patiëntenkaart heeft ontvangen.
- Gegevens van de patiënt en voorschrijvend arts.
- Het formulier voor voortzetting van de behandeling moet de elementen van het formulier voor aanvang van de behandeling bevatten en daarnaast een verklaring dat de risico's van PML toenemen met de duur van de behandeling en dat behandeling langer dan 24 maanden een extra risico met zich meebrengt.

Formulier voor stopzetting van de behandeling

- Informatie aan de patiënt dat PML gemeld is tot 6 maanden na het stoppen met Tysabri, en om daarom de Patiëntenkaart bij zich te houden na het stoppen van de behandeling.
- Herinnering aan PML-symptomen en wanneer MRI-onderzoek nodig is.
- Melden van bijwerkingen

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TYSABRI 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie
natalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon van 15 ml met concentraat bevat 300 mg natalizumab (20 mg per ml). Na verdunning bevat de oplossing voor infusie ongeveer 2,6 mg/ml natalizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

monobasisch natriumfosfaat, monohydraat; dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat; natriumchloride; polysorbaat 80 (E 433) en water voor injectie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie
1 x 15 ml injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik.
Verdunnen voor gebruik.
Na verdunning niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/346/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

TYSABRI 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie
natalizumab
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Verdunnen voor gebruik. Na verdunning niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

15 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
natalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg natalizumab in 1 ml oplossing

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

monobasisch natriumfosfaat, monohydraat; dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat; natriumchloride; polysorbaat 80 (E 433) en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

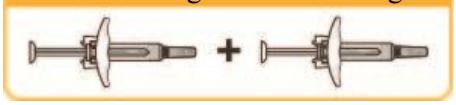
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik twee spuiten van 150 mg.
Volledige dosis = 300 mg.



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de originele verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spuiten kunnen tot in totaal 24 uur bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard.

Noteer de totale tijd buiten de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/346/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tysabri 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS MEERVOUDIGE VERPAKKING

Meervoudige verpakking met voorgevulde spuiten van 150 mg (met 'blue box')

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
natalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg natalizumab in 1 ml oplossing

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

monobasisch natriumfosfaat, monohydraat; dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat; natriumchloride; polysorbaat 80 (E 433) en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

Meervoudige verpakking: 6 (3 verpakkingen met 2) voorgevulde spuiten van 150 mg.

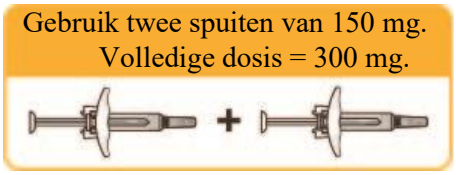
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de originele verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spuiten kunnen tot in totaal 24 uur bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard.

Noteer de totale tijd buiten de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/346/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tysabri 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENDOOS MEERVOUDIGE VERPAKKING

Meervoudige verpakking met voorgevulde spuiten van 150 mg (zonder 'blue box')

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
natalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg natalizumab in 1 ml oplossing

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

monobasisch natriumfosfaat, monohydraat; dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat; natriumchloride; polysorbaat 80 (E 433) en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde spuiten. Onderdeel van een meervoudige verpakking; mag niet afzonderlijk worden verkocht.

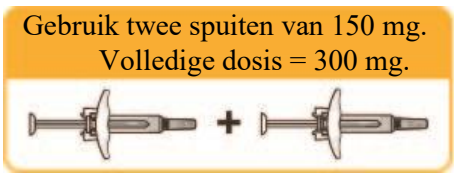
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de originele verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spuiten kunnen tot in totaal 24 uur bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard.

Noteer de totale tijd buiten de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/346/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tysabri 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITVERPAKKING

1. OVERIG

Gebruik twee spuiten van 150 mg
Volledige dosis = 300 mg

Tekst die moet worden opgenomen op het verwijderbare gedeelte:
2 x Tysabri 150 mg SC

Lot

EXP

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Tysabri 150 mg injectie
natalizumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tysabri 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie
natalizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

Naast deze bijsluiter ontvangt u een Patiëntenkaart. Deze bevat belangrijke informatie waarvan u op de hoogte moet zijn voor en tijdens uw behandeling met Tysabri.

- Bewaar deze bijsluiter en de Patiëntenkaart. Misschien heeft u ze later weer nodig. Houd de bijsluiter en de Patiëntenkaart tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis van dit geneesmiddel bij u, omdat er zelfs nadat u met de behandeling bent gestopt bijwerkingen kunnen optreden.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tysabri en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tysabri en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tysabri wordt gebruikt voor de behandeling van multipele sclerose (MS) bij volwassenen. Het bevat de werkzame stof natalizumab. Deze werkzame stof wordt een ‘monoklonaal antilichaam’ genoemd.

MS veroorzaakt ontstekingen in de hersenen die de zenuwcellen beschadigen. Deze ontsteking ontstaat wanneer witte bloedcellen in de hersenen en het ruggenmerg komen. Dit geneesmiddel voorkomt dat de witte bloedcellen uw hersenen binnendringen. Dit vermindert de zenuwbeschadiging die door MS wordt veroorzaakt.

Klachten van multipele sclerose
De klachten van MS variëren van patiënt tot patiënt, en het is mogelijk dat u er enkele of geen ervaart.

Deze kunnen onder meer zijn: problemen met lopen, doof gevoel in het gezicht, de armen of de benen; problemen bij het zien; vermoeidheid; u uit balans voelen of licht in uw hoofd; problemen met uw blaas en darmen; problemen met nadenken of concentreren; depressie; acute of chronische pijn; seksuele problemen; stijfheid en spierspasmen.
Wanneer de klachten opflakkeren, wordt dit een *relapse* genoemd (ook wel bekend als een exacerbatie of een aanval). Als een relapse optreedt, kan het zijn dat u de klachten plotseling bemerkt, binnen een paar uur, of dat ze gedurende verscheidene dagen langzaam erger worden. Daarna worden gewoonlijk uw klachten geleidelijk aan minder (dit wordt een remissie genoemd).

Hoe Tysabri kan helpen
In onderzoeken werd de toename van invaliditeit door MS door dit geneesmiddel ongeveer gehalveerd en werd ook het aantal MS-aanvallen met ongeveer tweederde verlaagd. Het kan zijn dat u geen verbetering opmerkt terwijl u wordt behandeld met dit geneesmiddel, maar dan blijft het toch werken om te voorkomen dat uw MS erger wordt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Voordat u met de behandeling met dit geneesmiddel begint, is het belangrijk dat u en uw arts de voordelen hebben besproken die u van deze behandeling kunt verwachten en de risico's die ermee samenhangen.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor natalizumab of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- Als bij u de **diagnose PML** (*progressieve multifocale leuko-encefalopathie*) **is gesteld**. PML is een zeldzame infectie van de hersenen.

- Als u een **ernstig probleem met uw immuunsysteem** heeft. Dit kan het gevolg zijn van een ziekte (zoals HIV) of door een geneesmiddel dat u gebruikt of in het verleden heeft gebruikt (zie hieronder).

- Als u **geneesmiddelen gebruikt die invloed hebben op uw immuunsysteem**, waaronder bepaalde andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van MS. Deze geneesmiddelen kunnen niet samen met Tysabri worden gebruikt.

- Als u een vorm van **kanker heeft** (tenzij het een vorm van huidkanker is die *basaalcelcarcinoom* wordt genoemd).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U moet met uw arts bespreken of Tysabri de meest geschikte behandeling voor u is. Doe dit voordat u Tysabri gaat gebruiken en wanneer u Tysabri al meer dan twee jaar krijgt.

Mogelijke herseninfectie (PML)

Sommige mensen die dit geneesmiddel krijgen (minder dan 1 op de 100) hebben een zeldzame herseninfectie gehad die PML (*progressieve multifocale leuko-encefalopathie*) wordt genoemd. PML kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden.

- Voordat de behandeling wordt gestart, **wordt bij alle patiënten een bloedtest gedaan** door de arts op besmetting met het JC-virus. JC-virus is een veel voorkomend virus waarvan u normaal gesproken niet ziek wordt. PML wordt echter in verband gebracht met een toename van het JC-virus in de hersenen. De oorzaak voor deze toename bij sommige patiënten die met Tysabri worden behandeld, is niet duidelijk. Voor en tijdens de behandeling zal uw arts uw bloed testen om te controleren of u antilichamen tegen het JC-virus heeft, wat een teken is dat u besmet bent met het JC-virus.

- Uw arts zal een **magnetische kernspinresonantie (MRI-scan)** regelen, die tijdens de behandeling zal worden herhaald om PML uit te sluiten.

- **De klachten van PML** kunnen lijken op die van een MS-relapse (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). U kunt ook PML krijgen tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling met Tysabri.

Vertel het uw arts zo snel mogelijk indien u merkt dat uw MS verslechtert, of als u nieuwe klachten opmerkt terwijl u met Tysabri wordt behandeld of tot 6 maanden na de behandeling.

- **Vertel uw partner of verzorgers** waar ze op moeten letten (zie ook rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Sommige klachten zijn wellicht moeilijk zelf te ontdekken, zoals veranderingen

in uw stemming of gedrag, geheugenstoornissen, verwardheid, spraak- en communicatiestoornissen. Als u een van deze klachten krijgt, **moet u mogelijk verder worden onderzocht**. Blijf letten op klachten gedurende de 6 maanden na het stoppen met Tysabri.

- Bewaar de Patiëntenkaart die u van uw arts heeft gekregen. Het bevat deze informatie. Laat deze aan uw partner of verzorgers zien.

Drie dingen kunnen uw risico op PML doen toenemen met Tysabri**.** Als u twee of meer van deze risicofactoren heeft, neemt het risico verder toe:

- **Als u antilichamen tegen het JC-virus** in uw bloed **heeft**. Dit is een teken dat het virus in uw lichaam zit. U wordt voor en tijdens de behandeling met Tysabri getest.

- **Als u langere tijd** met Tysabri **wordt behandeld,** met name als u al meer dan twee jaar wordt behandeld.

- **Als u een geneesmiddel heeft gebruikt dat een *immunosuppressivum* wordt genoemd**, dat de activiteit van uw immuunsysteem vermindert.

Een andere aandoening die JCV-GCN (*JC-virus granulairecelneuronopathie*) wordt genoemd, wordt ook door het JC-virus veroorzaakt en is opgetreden bij sommige patiënten die Tysabri kregen. De klachten van JCV-GCN lijken op die van PML.

Voor patiënten met een lager risico op PML is het mogelijk dat uw arts het onderzoek regelmatig herhaalt om te controleren of:

- U nog steeds geen antilichamen tegen het JC-virus in uw bloed heeft.

- Als u al meer dan 2 jaar bent behandeld, u nog steeds een lagere hoeveelheid antilichamen tegen het JC-virus in uw bloed heeft.

Als iemand PML krijgt
PML kan worden behandeld en de behandeling met Tysabri zal worden gestopt. Sommige mensen **krijgen** echter **een reactie** als Tysabri uit het lichaam wordt verwijderd. Deze reactie (bekend als **IRIS** (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) kan ertoe leiden dat uw aandoening erger wordt, inclusief achteruitgang van de hersenfunctie.

Kijk uit voor andere infecties
Sommige andere infecties dan PML kunnen ook ernstig zijn en kunnen het gevolg zijn van virussen, bacteriën en andere oorzaken.

Vertel het onmiddellijk aan een arts of verpleegkundige als u denkt dat u een infectie heeft (zie ook rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*).

Veranderingen in bloedplaatjes
Natalizumab kan het aantal bloedplaatjes in het bloed verminderen. Bloedplaatjes zorgen voor een korstje op een wond. Dit kan leiden tot een aandoening die trombocytopenie heet (zie rubriek 4), waarbij het kan zijn dat uw bloed niet snel genoeg stolt om bloeding te stoppen. Dit kan leiden tot blauwe plekken en andere, ernstigere problemen zoals overmatige bloeding. U moet onmiddellijk met uw arts praten als u last heeft van onverklaarde blauwe plekken, rode of paarse puntjes op de huid (zogeheten petechiën), bloeding uit sneetjes in de huid die niet stopt of die sijpelt, langdurige bloeding van het tandvlees of uit de neus, bloed in de urine of ontlasting of bloeding in uw oogwit.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen of jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Tysabri nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

- **U mag dit geneesmiddel niet gebruiken** als u op dit moment wordt behandeld met geneesmiddelen die uw **immuunsysteem** beïnvloeden, waaronder bepaalde andere geneesmiddelen tegen MS.

- Mogelijk kunt u dit geneesmiddel niet gebruiken als u **eerder** bepaalde andere geneesmiddelen heeft gebruikt die uw immuunsysteem beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent**, tenzij u dit met uw arts heeft besproken. Licht uw arts onmiddellijk in als u zwanger bent, als u vermoedt dat u zwanger zou kunnen zijn of als u van plan bent zwanger te worden.

- **Geef geen borstvoeding terwijl u Tysabri gebruikt.** Uw arts zal u helpen beslissen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of met het gebruik van het geneesmiddel.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal een afweging maken tussen het risico voor de baby en het voordeel voor de moeder.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Duizeligheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking, als u hier last van heeft mag u geen voertuig besturen of een machine bedienen.

Tysabri bevat polysorbaat 80 (E 433)
Dit geneesmiddel bevat 3 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Tysabri bevat natrium
Elke injectieflacon met dit geneesmiddel bevat 2,3 mmol (of 52 mg) natrium. Na verdunning voor gebruik bevat dit geneesmiddel 17,7 mmol (of 406 mg) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden als u op een gecontroleerd natriumdieet staat.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Tysabri voor intraveneuze infusie wordt door een arts die ervaring heeft met de behandeling van MS aan u toegediend. Als er geen problemen zijn die zijn veroorzaakt door uw eerdere behandeling kan uw arts u direct van een ander geneesmiddel tegen MS overschakelen op Tysabri.

- Uw arts zal **bloedonderzoek** laten doen om na te gaan of u antilichamen tegen het JC-virus en andere problemen heeft.

- Uw arts zal een **MRI-scan** laten maken, die tijdens de behandeling wordt herhaald.

- **Bij het overschakelen van sommige MS-geneesmiddelen** kan uw arts u adviseren om een bepaalde tijd te wachten om ervoor te zorgen dat het eerdere geneesmiddel grotendeels uit uw lichaam is verdwenen.

- De aanbevolen dosering voor volwassenen is elke 4 weken 300 mg.

- Tysabri moet eerst worden verdund voordat het aan u wordt toegediend. Het wordt via een infuus toegediend in een ader (door middel van een intraveneuze infusie), meestal in uw arm. Dit duurt ongeveer 1 uur.

- Informatie voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over hoe het geneesmiddel moet worden bereid en toegediend, wordt aan het einde van deze bijsluiter gegeven.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Regelmatige toediening van Tysabri is belangrijk, met name gedurende de eerste paar maanden van de behandeling. Het is belangrijk dat u doorgaat met het geneesmiddel zolang u en uw arts van mening zijn dat u er baat bij heeft. Patiënten die één of twee doses Tysabri toegediend kregen en vervolgens een onderbreking van drie maanden of langer in hun behandeling hadden, waren bij het herstarten van de behandeling gevoeliger voor een allergische reactie.

Controle op allergische reacties
Een paar patiënten hebben een allergische reactie op dit geneesmiddel gehad. Uw arts kan controleren op allergische reacties tijdens de toediening en gedurende 1 uur daarna. Zie ook rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen.*

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Als u uw gebruikelijke dosis Tysabri heeft overgeslagen, maak dan zo snel mogelijk met uw arts een nieuwe afspraak voor toediening. U moet daarna elke 4 weken uw dosis Tysabri blijven ontvangen.

Werkt Tysabri altijd?
Bij sommige patiënten die Tysabri gebruiken, kunnen de natuurlijke verdedigingsmechanismen van het lichaam er na een tijd voor zorgen dat het geneesmiddel niet meer goed werkt (het lichaam ontwikkelt antilichamen tegen het geneesmiddel). Uw arts kan dan beslissen of het geneesmiddel bij u niet meer goed werkt door uw bloed te testen en indien nodig de behandeling te staken.

Als u nog andere vragen over het gebruik van Tysabri heeft, neem dan contact op met uw arts. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende zaken opmerkt:

Tekenen van een herseninfectie
- Veranderingen in persoonlijkheid en gedrag, zoals verwardheid, delier of verlies van bewustzijn
- Aanvallen (stuipen)
- Hoofdpijn
- Misselijkheid/braken
- Stijve nek
- Extreme gevoeligheid voor fel licht
- Koorts
- Uitslag (waar dan ook op het lichaam)

Deze klachten kunnen worden veroorzaakt door een infectie van de hersenen (*encefalitis of PML*) of de vliezen eromheen (*meningitis*).

Tekenen van andere ernstige infecties
- Een onverklaarbare koorts
- Ernstige diarree
- Kortademigheid
- Langdurige duizeligheid
- Hoofdpijn
- Gewichtsverlies
- Lusteloosheid
- Verminderd gezichtsvermogen
- Pijn in, of roodheid van het oog (de ogen)

Tekenen van een allergische reactie
- Uitslag met jeuk (galbulten)
- Zwelling van uw gezicht, lippen of tong
- Moeilijkheden met ademhalen
- Pijn op de borst of last van de borst
- Stijging of daling van uw bloeddruk (uw arts of verpleegkundige merkt dit als uw bloeddruk wordt gecontroleerd).

Deze zijn het meest waarschijnlijk tijdens of kort na de toediening.

Tekenen van een mogelijk leverprobleem:
- Vergeling van de huid of het oogwit
- Ongewoon donkere urine
- Afwijkende leverfunctietest

Bespreek het zo spoedig mogelijk met een arts of verpleegkundige als u denkt dat u een infectie heeft. **Toon de Patiëntenkaart** en deze bijsluiter aan elke arts of verpleegkundige die bij uw behandeling betrokken is, niet alleen aan uw neuroloog.

Andere bijwerkingen
Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- Urineweginfectie
- Pijnlijke keel en loopneus of verstopte neus
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Misselijkheid
- Gewrichtspijn
- Vermoeidheid
- Duizeligheid, misselijkheid, jeuk en rillingen tijdens of kort na het infuus

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- Bloedarmoede (afname van uw rode bloedcellen waardoor uw huid bleek kan worden en waardoor u zich kortademig of energieloos kunt voelen)
- Allergie (*overgevoeligheid*)
- Rillen
- Uitslag met jeuk (*galbulten*)
- Braken (*overgeven*)
- Koorts
- Moeite met ademhalen (*dyspneu*)
- Rood worden van het gezicht of lichaam (*blozen)*
- Herpes infecties
- Ongemak rond de plaats waar u uw infuus heeft gehad. U kunt blauwe plekken, roodheid, pijn, jeuk of zwelling krijgen

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- Ernstige allergie (*anafylactische reactie*)
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)
- Ontstekingsaandoening na het staken van het geneesmiddel
- Zwelling van het gezicht
- Een toename van het aantal witte bloedcellen (eosinofilie)
- Vermindering van het aantal bloedplaatjes
- Snel blauwe plekken krijgen (purpura)

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)
- Herpesinfectie in het oog
- Ernstige bloedarmoede (afname van uw rode bloedcellen waardoor uw huid bleek kan worden en waardoor u zich kortademig of energieloos kunt voelen)
- Ernstige onderhuidse zwelling
- Hoge concentraties bilirubine in het bloed (*hyperbilirubinemie*) die klachten kunnen veroorzaken zoals gele verkleuring van uw ogen of huid, koorts en vermoeidheid

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- Ongebruikelijke infecties (zogenaamde '*opportunistische infecties*')
- Beschadiging van uw lever

Bespreek het zo spoedig mogelijk met uw arts als u denkt dat u een infectie heeft.
U vindt deze informatie ook in de Patiëntenkaart die u van uw arts heeft gekregen.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacon:
Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Verdunde oplossing:
Het verdient aanbeveling de oplossing na verdunning onmiddellijk te gebruiken. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet de verdunde oplossing worden bewaard bij een temperatuur tussen 2 °C tot 8 °C en moet binnen 24 uur na verdunning worden geïnfundeerd.

Gebruik dit middel niet als u merkt dat de vloeistof deeltjes bevat en/of als de vloeistof in de injectieflacon verkleurd is.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
De werkzame stof in dit middel is natalizumab. Elke injectieflacon van 15 ml bevat 300 mg natalizumab (20 mg per ml). Wanneer het is verdund, bevat de oplossing voor infusie ongeveer 2,6 mg per ml natalizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn:
Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat
Natriumchloride (zie rubriek 2 'Tysabri bevat natrium')
Polysorbaat 80 (E 433)
Water voor injecties

Hoe ziet Tysabri eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Tysabri is een heldere, kleurloze tot iets melkachtige vloeistof. Elke doos bevat één glazen injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in handel brengen:

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

България
ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

1. Controleer voorafgaand aan verdunning en toediening de injectieflacon met Tysabri op deeltjes. Als deeltjes worden waargenomen en/of als de vloeistof in de injectieflacon niet kleurloos, helder tot iets melkachtig is, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.

2. Gebruik een aseptische techniek bij het bereiden van het geneesmiddel. Verwijder het afscheurdopje van de injectieflacon. Steek de naald van de spuit in de injectieflacon via het centrum van de rubberen stop en verwijder 15 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

3. Voeg de 15 ml concentraat voor oplossing voor infusie toe aan 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Keer de oplossing voorzichtig om opdat de oplossing volledig wordt gemengd. Niet schudden.

4. Tysabri mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen.

5. Controleer het verdunde geneesmiddel voorafgaand aan toediening op deeltjes en verkleuring. Gebruik het product niet als het is verkleurd of als er vreemde deeltjes worden waargenomen.

6. Het verdunde geneesmiddel moet zo snel mogelijk worden gebruikt, maar in elk geval binnen 24 uur na verdunning. Als het verdunde geneesmiddel bij 2 °C tot 8 °C is opgeslagen (niet in de vriezer bewaren), laat de oplossing dan voorafgaand aan infusie op kamertemperatuur komen.

7. De verdunde oplossing moet gedurende 1 uur intraveneus worden toegediend bij een snelheid van ongeveer 2 ml per minuut.

8. Spoel na voltooiing van de infusie de intraveneuze lijn door met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

9. Elke injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

10. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, dienen de productnaam (Tysabri) en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

11. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
natalizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

Naast deze bijsluiter ontvangt u een Patiëntenkaart. Als u dit middel zelf toedient of als een verzorger het aan u toedient, krijgt u ook een 'Checklist vóór toediening'. In deze documenten staat belangrijke informatie waarvan u op de hoogte moet zijn voor en tijdens uw behandeling met Tysabri.

- Bewaar deze bijsluiter en de Patiëntenkaart. Misschien heeft u ze later weer nodig. Houd de bijsluiter en de Patiëntenkaart tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis van dit geneesmiddel bij u, omdat er zelfs nadat u met de behandeling bent gestopt, bijwerkingen kunnen optreden. Dient u of uw verzorger de behandeling toe? Neem dan vóór elke dosis de 'Checklist vóór toediening' door.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter
1. Wat is Tysabri en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tysabri en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tysabri wordt gebruikt voor de behandeling van multipele sclerose (MS) bij volwassenen. Het bevat de werkzame stof natalizumab. Deze werkzame stof wordt een 'monoklonaal antilichaam' genoemd.

MS veroorzaakt ontstekingen in de hersenen die de zenuwcellen beschadigen. Deze ontsteking ontstaat wanneer witte bloedcellen in de hersenen en het ruggenmerg komen. Dit geneesmiddel voorkomt dat de witte bloedcellen uw hersenen binnendringen. Dit vermindert de zenuwbeschadiging die door MS wordt veroorzaakt.

Klachten van multipele sclerose
De klachten van MS variëren van patiënt tot patiënt, en het is mogelijk dat u er enkele of geen ervaart. Deze kunnen onder meer zijn: problemen met lopen, doof gevoel in het gezicht, de armen of de benen; problemen bij het zien; vermoeidheid; u uit balans voelen of licht in uw hoofd; problemen met uw blaas en darmen; problemen met nadenken of concentreren; depressie; acute of chronische pijn; seksuele problemen; en stijfheid en spierspasmen.
Wanneer de klachten opflakkeren, wordt dit een *relaps* genoemd (ook wel bekend als een exacerbatie of een aanval). Als een relaps optreedt, kan het zijn dat u de klachten plotseling bemerkt, binnen een paar uur, of dat ze gedurende verscheidene dagen langzaam erger worden. Daarna worden gewoonlijk uw klachten geleidelijk aan minder (dit wordt een remissie genoemd).

Hoe Tysabri kan helpen
In onderzoeken werd de toename van de invaliditeit door MS door dit geneesmiddel ongeveer gehalveerd en werd ook het aantal MS-aanvallen met ongeveer twee derde verlaagd. Het kan zijn dat u geen verbetering opmerkt terwijl u wordt behandeld met dit geneesmiddel, maar dan blijft het toch werken om te voorkomen dat uw MS erger wordt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Voordat u met de behandeling met dit geneesmiddel begint, is het belangrijk dat u en uw arts de voordelen hebben besproken die u van deze behandeling kunt verwachten en de risico's die ermee samenhangen.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent **allergisch** voor natalizumab of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- Als bij u de **diagnose PML** (*progressieve multifocale leuko-encefalopathie*) **is gesteld**. PML is een zeldzame infectie van de hersenen.

- Als u een **ernstig probleem met uw immuunsysteem** heeft. Dit kan het gevolg zijn van een ziekte (zoals HIV) of door het gebruik van een geneesmiddel dat u gebruikt of in het verleden heeft gebruikt (zie hieronder).

- Als u **geneesmiddelen gebruikt die invloed hebben op uw immuunsysteem**, waaronder bepaalde andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van MS. Deze geneesmiddelen kunnen niet samen met Tysabri worden gebruikt.

- Als u een vorm van **kanker heeft** (tenzij het een vorm van huidkanker is die *basaalcelcarcinoom* wordt genoemd).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
U moet met uw arts bespreken of Tysabri de meest geschikte behandeling voor u is. Doe dit voordat u Tysabri gaat gebruiken en wanneer u dit geneesmiddel al meer dan twee jaar krijgt.

Gegevens bijhouden
Om goed alle gegevens van dit geneesmiddel te kunnen terugvinden, moet uw arts of apotheker de naam en het partijnummer van het product dat u heeft gekregen, noteren in uw patiëntendossier. Het kan ook nuttig zijn om zelf deze gegevens ergens te noteren, voor het geval iemand u in de toekomst vraagt naar deze informatie.

Mogelijke herseninfectie (PML)
Sommige mensen die dit geneesmiddel krijgen (minder dan 1 op de 100) hebben een zeldzame herseninfectie gehad die PML (*progressieve multifocale leuko-encefalopathie*) wordt genoemd. PML kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden.

- Voordat de behandeling wordt gestart, **wordt bij alle patiënten een bloedtest gedaan** door de arts op besmetting met het JC-virus. JC-virus is een veel voorkomend virus waarvan u normaal gesproken niet ziek wordt. PML wordt echter in verband gebracht met een toename van het JC-virus in de hersenen. De oorzaak voor deze toename bij sommige patiënten die met Tysabri worden behandeld, is niet duidelijk. Voor en tijdens de behandeling zal uw arts uw bloed testen om te controleren of u antilichamen tegen het JC-virus heeft, wat een teken is dat u besmet bent met het JC-virus.

- Uw arts zal een **magnetische kernspinresonantie (MRI-scan)** regelen, die tijdens de behandeling zal worden herhaald om PML uit te sluiten.

- **De klachten van PML** kunnen lijken op die van een MS-relaps (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). U kunt ook PML krijgen tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling met Tysabri.

  Vertel het uw arts zo snel mogelijk indien u merkt dat uw MS verslechtert, of als u nieuwe klachten opmerkt terwijl u met Tysabri wordt behandeld of tot 6 maanden na de behandeling.

- **Vertel uw partner of verzorgers** waar ze op moeten letten (zie ook rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Sommige klachten zijn wellicht moeilijk zelf te ontdekken, zoals veranderingen in uw stemming of gedrag, geheugenstoornissen, verwardheid, spraak- en communicatiestoornissen. Als u een van deze klachten krijgt, **moet u mogelijk verder worden onderzocht**. Blijf letten op klachten gedurende de 6 maanden na het stoppen met Tysabri.

- Bewaar de Patiëntenkaart die u van uw arts heeft gekregen. Die bevat deze informatie. Laat deze aan uw partner of verzorgers zien.

- Dient u of uw verzorger de behandeling toe? Neem dan **vóór elke dosis** de 'Checklist vóór toediening' door.

Drie dingen kunnen uw risico op PML doen toenemen met Tysabri**.** Als u twee of meer van deze risicofactoren heeft, neemt het risico verder toe:

- **Als u antilichamen tegen het JC-virus** in uw bloed **heeft**. Dit is een teken dat het virus in uw lichaam zit. U wordt voor en tijdens de behandeling met Tysabri getest.

- **Als u langere tijd** met Tysabri **wordt behandeld,** met name als u al meer dan twee jaar wordt behandeld.

- **Als u een geneesmiddel heeft gebruikt dat een *immunosuppressivum* wordt genoemd**, dat de activiteit van uw immuunsysteem vermindert.

Een andere aandoening die JCV-GCN (*JC-virus granulairecelneuronopathie*) wordt genoemd, wordt ook door het JC-virus veroorzaakt en is opgetreden bij sommige patiënten die dit geneesmiddel kregen. De klachten van JCV-GCN lijken op die van PML.

Voor patiënten met een lager risico op PML is het mogelijk dat uw arts het onderzoek regelmatig herhaalt om te controleren of:

- U nog steeds geen antilichamen tegen het JC-virus in uw bloed heeft.

- Als u al meer dan 2 jaar bent behandeld, en u nog steeds een lagere hoeveelheid antilichamen tegen het JC-virus in uw bloed heeft.

Als iemand PML krijgt
PML kan worden behandeld en de behandeling met Tysabri zal worden gestopt. Sommige mensen **krijgen** echter **een reactie** als Tysabri uit het lichaam wordt verwijderd. Deze reactie (bekend als **IRIS** (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) kan ertoe leiden dat uw aandoening erger wordt, inclusief achteruitgang van de hersenfunctie.

Kijk uit voor andere infecties
Sommige andere infecties dan PML kunnen ook ernstig zijn en kunnen het gevolg zijn van virussen, bacteriën en andere oorzaken.

Vertel het onmiddellijk aan een arts of verpleegkundige als u denkt dat u een infectie heeft (zie ook rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*).

Veranderingen in bloedplaatjes
Natalizumab kan het aantal bloedplaatjes in het bloed verminderen. Bloedplaatjes zorgen voor een korstje op een wond. Dit kan leiden tot een aandoening die trombocytopenie heet (zie rubriek 4), waarbij het kan zijn dat uw bloed niet snel genoeg stolt om bloeding te stoppen. Dit kan leiden tot blauwe plekken en andere, ernstigere problemen zoals overmatige bloeding. U moet onmiddellijk met uw arts praten als u last heeft van onverklaarde blauwe plekken, rode of paarse puntjes op de huid (zogeheten petechiën), bloeding uit sneetjes in de huid die niet stopt of die sijpelt, langdurige bloeding van het tandvlees of uit de neus, bloed in de urine of ontlasting of bloeding in uw oogwit.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen of jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Tysabri nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

- **U mag dit geneesmiddel niet gebruiken** als u op dit moment wordt behandeld met geneesmiddelen die uw **immuunsysteem** beïnvloeden, waaronder bepaalde andere geneesmiddelen tegen MS.

- Mogelijk kunt u dit geneesmiddel niet gebruiken als u **eerder** geneesmiddelen heeft gebruikt die uw immuunsysteem beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent**, tenzij u dit met uw arts heeft besproken. Licht uw arts onmiddellijk in als u zwanger bent, als u vermoedt dat u zwanger zou kunnen zijn of als u van plan bent zwanger te worden.

- **Geef geen borstvoeding terwijl u Tysabri gebruikt.** Uw arts zal u helpen beslissen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of met het gebruik van het geneesmiddel.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal een afweging maken tussen het risico voor de baby en het voordeel voor de moeder.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Duizeligheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking, als u hier last van heeft, mag u geen voertuig besturen of een machine bedienen.

Tysabri bevat polysorbaat 80 (E 433)
Dit geneesmiddel bevat 0,4 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit. Dit komt overeen met 0,8 mg per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Tysabri bevat natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 300 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Tysabri-injecties worden aan u voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van MS. Als er geen tekenen van problemen zijn die zijn veroorzaakt door uw eerdere behandeling, kan uw arts u direct van een ander geneesmiddel tegen MS overschakelen op Tysabri.

- Uw arts zal **bloedonderzoek** laten doen om na te gaan of u antilichamen tegen het JC-virus of andere problemen heeft.

- Uw arts zal een **MRI-scan** laten maken, die tijdens de behandeling wordt herhaald.

- **Bij het overschakelen van sommige MS-geneesmiddelen** kan uw arts u adviseren om een bepaalde tijd te wachten om ervoor te zorgen dat het eerdere geneesmiddel grotendeels uit uw lichaam is verdwenen.

- Het kan zijn dat uw arts met u overlegt of u de injecties buiten het ziekenhuis of de dokterspraktijk kan krijgen, bijvoorbeeld thuis, als dat mogelijk is bij uw medische toestand. Deze injecties kunnen worden gegeven door een professionele zorgverlener, door u zelf of door een verzorger. Dit kan alleen als u aan bepaalde criteria voldoet. **U moet nog wel naar de kliniek of het ziekenhuis blijven komen voor afspraken, onder andere voor regelmatige bloedonderzoeken en MRI-scans**.

- Besluit uw arts dat u het geneesmiddel zelf mag toedienen (of dat uw verzorger het mag toedienen)? Een professionele zorgverlener kijkt dan toe tijdens het geven van de eerste twee doses (elke dosis bestaat uit 2 injecties).

- De professionele zorgverlener geeft u of uw verzorger uitgebreide instructies en laat u zien hoe u het geneesmiddel moet klaarmaken en injecteren, voordat u of uw verzorger de eerste keer de spuiten gebruikt.

- Besluit uw arts dat u of uw verzorger het geneesmiddel mag toedienen? Let er dan op dat u **vóór iedere dosis** de Patiëntenkaart leest. Daarop staat de lijst met klachten die kunnen wijzen op PML, die u moet doornemen. Ook moet u vóór iedere dosis de ‘Checklist vóór toediening’ doornemen. Krijgt u nieuwe klachten of worden klachten erger? Dien dan de dosis niet toe en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- De aanbevolen dosering voor volwassenen is elke 4 weken 300 mg.

- Elke dosis wordt gegeven als **twee injecties** onder de huid, in uw bovenbeen, buik (ten minste 6 centimeter bij de navel vandaan) of achterkant van uw arm. (De achterkant van uw arm mag alleen worden gebruikt als een professionele zorgverlener of verzorger de injectie geeft.) Dit duurt maximaal 30 minuten.

- Informatie over hoe het geneesmiddel moet worden bereid en toegediend, wordt aan het einde van deze bijsluiter gegeven.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Regelmatige toediening van dit geneesmiddel is belangrijk, met name gedurende de eerste paar maanden van de behandeling. Het is belangrijk dat u doorgaat met het geneesmiddel zolang u en uw arts van mening zijn dat u er baat bij heeft. **Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel zonder dit eerst met uw arts te overleggen.** Patiënten die één of twee doses Tysabri toegediend kregen en vervolgens een onderbreking van 3 maanden of langer in hun behandeling hadden, waren bij het herstarten van de behandeling gevoeliger voor een allergische reactie.

Controle op allergische reacties
Een paar patiënten hebben een allergische reactie op dit geneesmiddel gehad. Uw arts kan controleren op allergische reacties tijdens de injecties en gedurende 1 uur daarna. Dient u dit geneesmiddel zelf toe of dient een verzorger het aan u toe, en krijgt u een allergische reactie? Stop dan met de injectie en zoek onmiddellijk medische hulp. Zie ook rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen.*

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Als u uw gebruikelijke dosis Tysabri heeft overgeslagen, maak dan zo snel mogelijk met uw arts een nieuwe afspraak voor toediening. U moet daarna elke 4 weken uw dosis Tysabri blijven ontvangen. Voor de volledige dosis moeten twee spuiten worden toegediend. Het is belangrijk dat **allebei de spuiten** worden toegediend en dat u ze volgens het voorgeschreven toedieningsschema krijgt. Dient u de injecties zelf toe of dient een verzorger ze aan u toe, en heeft u een dosis overgeslagen of maar één spuit gehad? Neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts voor advies.

Werkt Tysabri altijd?
Bij sommige patiënten die Tysabri gebruiken, kunnen de natuurlijke verdedigingsmechanismen van het lichaam er na een tijd voor zorgen dat het geneesmiddel niet meer goed werkt (het lichaam ontwikkelt antilichamen tegen het geneesmiddel). Uw arts kan dan beslissen of het geneesmiddel bij u niet meer goed werkt door uw bloed te testen en indien nodig de behandeling te staken.

Als u nog andere vragen over het gebruik van Tysabri heeft, neem dan contact op met uw arts. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Subcutaan (onder de huid) wordt op het etiket van de spuit afgekort als SC.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende zaken opmerkt:

Tekenen van een herseninfectie
- Veranderingen in persoonlijkheid en gedrag, zoals verwardheid, delier of verlies van bewustzijn
- Aanvallen (stuipen)
- Hoofdpijn
- Misselijkheid/braken
- Stijve nek
- Extreme gevoeligheid voor fel licht
- Koorts
- Uitslag (waar dan ook op het lichaam)

Deze klachten kunnen worden veroorzaakt door een infectie van de hersenen (*encefalitis of PML*) of de vliezen eromheen (*meningitis*).

Tekenen van andere ernstige infecties
- Een onverklaarbare koorts
- Ernstige diarree
- Kortademigheid
- Langdurige duizeligheid
- Hoofdpijn
- Gewichtsverlies
- Lusteloosheid
- Verminderd gezichtsvermogen
- Pijn in, of roodheid van het oog (de ogen)

Tekenen van een allergische reactie
- Uitslag met jeuk (*galbulten*)
- Zwelling van uw gezicht, lippen of tong

- Moeilijkheden met ademhalen
- Pijn op de borst of last van de borst
- Stijging of daling van uw bloeddruk (uw arts of verpleegkundige merkt dit als uw bloeddruk wordt gecontroleerd).

Deze zijn het meest waarschijnlijk tijdens of kort na de injectie.

Tekenen van een mogelijk leverprobleem:
- Vergeling van de huid of het oogwit
- Ongewoon donkere urine
- Afwijkende leverfunctietest

Bespreek het zo spoedig mogelijk met een arts of verpleegkundige als u denkt dat u een infectie heeft. **Toon de Patiëntenkaart** en deze bijsluiter aan elke arts of verpleegkundige die bij uw behandeling betrokken is, niet alleen aan uw neuroloog.

Andere bijwerkingen
Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- Urineweginfectie
- Pijnlijke keel en loopneus of verstopte neus
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Misselijkheid
- Gewrichtspijn
- Vermoeidheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- Bloedarmoede (afname van uw rode bloedcellen waardoor uw huid bleek kan worden en waardoor u zich kortademig of energieloos kunt voelen)
- Allergie (*overgevoeligheid*)
- Rillen
- Uitslag met jeuk (*galbulten*)
- Braken (*overgeven*)
- Koorts
- Moeite met ademhalen (*dyspneu*)
- Rood worden van het gezicht of lichaam (*blozen)*
- Herpesinfecties
- Ongemak rond de plaats waar u de injectie heeft gehad. U kunt blauwe plekken, roodheid, pijn, jeuk of zwelling krijgen

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- Ernstige allergie (*anafylactische reactie*)
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)
- Ontstekingsaandoening na het staken van het geneesmiddel
- Zwelling van het gezicht
- Een toename van het aantal witte bloedcellen (*eosinofilie*)
- Vermindering van het aantal bloedplaatjes
- Snel blauwe plekken krijgen (purpura)

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)
- Herpesinfectie in het oog
- Ernstige bloedarmoede (afname van uw rode bloedcellen waardoor uw huid bleek kan worden en waardoor u zich kortademig of energieloos kunt voelen)
- Ernstige onderhuidse zwelling
- Hoge concentraties bilirubine in het bloed (*hyperbilirubinemie*) die klachten kunnen veroorzaken zoals gele verkleuring van uw ogen of huid, koorts en vermoeidheid

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- Ongebruikelijke infecties van de hersenen en de ogen
- Beschadiging van uw lever

Bespreek het zo spoedig mogelijk met uw arts als u denkt dat u een infectie heeft.
U vindt deze informatie ook in de Patiëntenkaart die u van uw arts heeft gekregen.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
De spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De voorgevulde spuiten kunnen bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard gedurende een gecombineerde periode van maximaal 24 uur. Hierbij hoort ook de tijd om ze op kamertemperatuur te laten komen voor toediening. De spuiten kunnen worden teruggeplaatst in de koelkast en gebruikt vóór de uiterste houdbaarheidsdatum die vermeld wordt op het etiket en de doos. De datum en het tijdstip waarop de verpakking uit de koelkast wordt genomen, moeten op de doos genoteerd worden. Gooi de spuiten weg als ze langer dan 24 uur buiten de koelkast zijn geweest. Gebruik geen externe warmtebronnen zoals warm water om de voorgevulde spuiten op te warmen.

Gebruik dit middel niet als u merkt dat de vloeistof deeltjes bevat en/of als de vloeistof in de spuit verkleurd is.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
De werkzame stof in dit middel is natalizumab.
Elke 1 ml voorgevulde spuit bevat 150 mg natalizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn:
Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat
Natriumchloride (zie rubriek 2 ‘Tysabri bevat natrium’)
Polysorbaat 80 (E 433)

Water voor injecties

Hoe ziet Tysabri eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Tysabri is een kleurloze tot lichtgele, bijna doorschijnende tot melkachtige (parelachtige) vloeistof.
Elke doos bevat twee spuiten.
Tysabri is verkrijgbaar in verpakkingen met 2 voorgevulde spuiten of 6 voorgevulde spuiten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in handel brengen:

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

България
ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

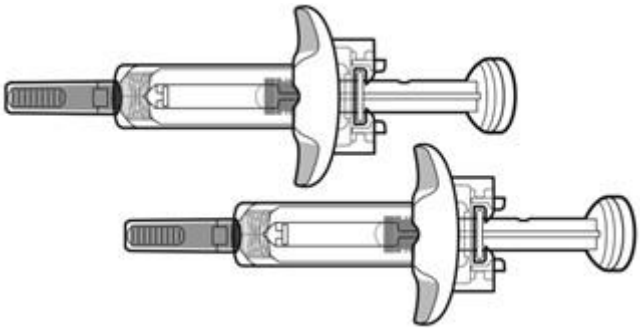
Tysabri 150 mg

oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

natalizumab

subcutaan gebruik

Volledige dosis = twee voorgevulde spuiten



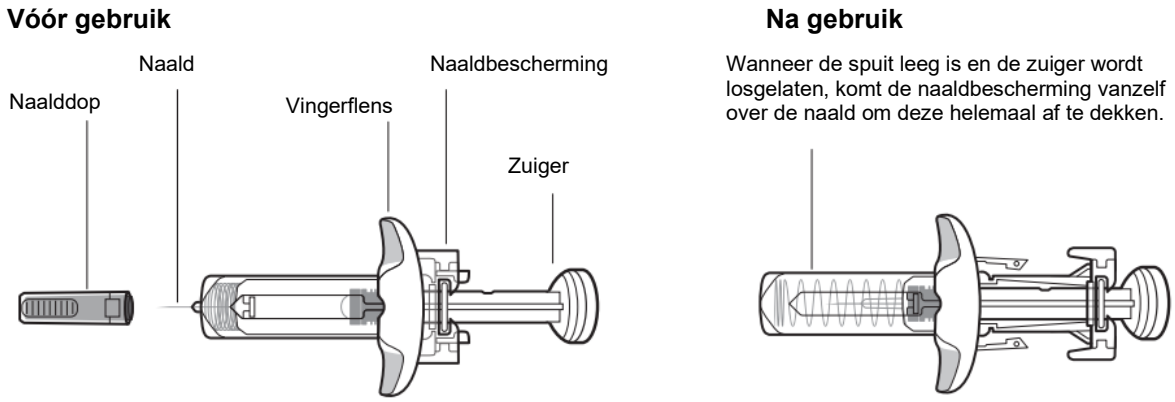
In deze ‘Instructies voor gebruik’ staat informatie over hoe u moet injecteren met de voorgevulde spuit met Tysabri. De voorgevulde spuit met Tysabri wordt in deze ‘Instructies voor gebruik’ ook wel ‘spuit’ genoemd.

Lees deze ‘Instructies voor gebruik’ voordat u de voorgevulde spuit met Tysabri voor het eerst gaat gebruiken, en elke keer dat u een nieuwe voorraad krijgt. Het kan zijn dat er nieuwe informatie is.

Deze informatie is geen vervanging voor een gesprek met uw professionele zorgverlener over uw medische aandoening of uw behandeling.

Onderdelen van de spuit met Tysabri

De vingerflens niet verwijderen. De vingerflens zorgt ervoor dat u de spuit steviger kunt vasthouden tijdens het geven van de injectie.



Belangrijk om te weten voordat u Tysabri injecteert

Tysabri wordt geleverd in een voorgevulde spuit (in deze instructies ‘spuit’ genoemd). In elk doosje met Tysabri zitten twee spuiten. U moet allebei de spuiten gebruiken, binnen 30 minuten na elkaar, om uw volledige dosis te krijgen.

- Dient u Tysabri zelf toe, of dient een verzorger Tysabri aan u toe? Dan moet uw professionele zorgverlener u of uw verzorger laten zien hoe u de spuiten moet klaarmaken en injecteren voordat u of uw verzorger ze voor het eerst gebruikt. Dient u de injecties zelf toe of dient een verzorger ze aan u toe, en heeft u of uw verzorger een dosis overgeslagen of maar één spuit geïnjecteerd? Neem dan contact op met uw apotheker of uw behandelend arts.
- De spuiten zijn alleen bedoeld voor onderhuidse injectie (rechtstreeks in het vetlaagje onder de huid).
- Elke spuit kan maar één keer gebruikt worden (spuit voor eenmalig gebruik). De spuiten kunnen niet opnieuw worden gebruikt.
- Deel uw spuiten niet met anderen, ook al hebben zij dezelfde ziekte als u. Als u spuiten deelt, kunt u een infectie aan elkaar doorgeven.

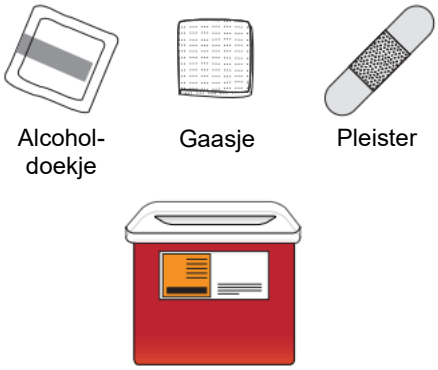
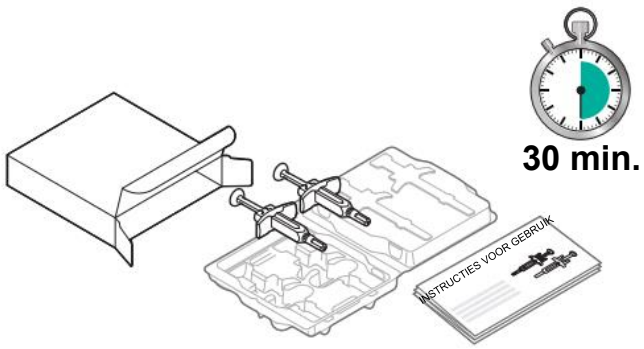
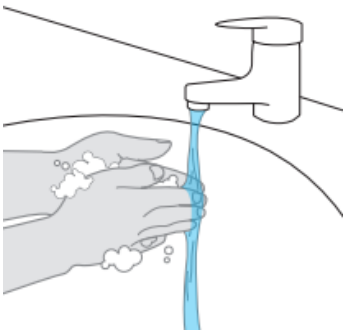
Opmerking voor professionele zorgverleners:

Patiënten moeten **tijdens de subcutane injecties en gedurende 1 uur na afloop worden geobserveerd** op verschijnselen en klachten van injectiereacties, met inbegrip van overgevoeligheid. **Na de eerste zes doses Tysabri,** ongeacht de toedieningsweg, moeten patiënten na subcutane injectie worden geobserveerd al naargelang het klinisch oordeel.

Hoe bewaart u Tysabri?

- Houd de spuit en alle geneesmiddelen buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Bewaar de spuiten in de koelkast (2 °C tot 8 °C).
- **Als het nodig is, kunnen spuiten bewaard worden bij kamertemperatuur (beneden de 30 °C), gedurende in totaal maximaal 24 uur. Zijn de spuiten langer dan 24 uur buiten de koelkast geweest? Gebruik ze dan niet.**
- Laat de spuiten in de oorspronkelijke verpakking zitten om ze te beschermen tegen zonlicht.
- Bewaar de spuiten niet in de vriezer en ook niet bij een temperatuur boven de 30 °C.
- De spuiten kunnen worden teruggelegd in de koelkast en kunnen worden gebruikt tot aan de uiterste houdbaarheidsdatum die is te vinden op het etiket en op de buitenverpakking.

Voorbereiden op het injecteren van Tysabri

1. Verzamel de spullen. • Leg de spullen die u nodig heeft bij elkaar op een schone, vlakke ondergrond in een goed verlichte ruimte.	
2. Neem 2 spuiten uit de koelkast en wacht 30 minuten. • Neem het doosje **met TWEE spuiten** uit de koelkast en laat de spuiten ten minste 30 minuten op kamertemperatuur komen (beneden de 30 °C). Gebruik **geen** externe warmtebronnen, zoals warm water, om de spuiten op te warmen.	
3. Was en droog uw handen. • Was uw handen goed met water en zeep. Droog daarna uw handen af.	

4. Controleer de spuiten.

a. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op allebei de spuiten (gedeelte a op de afbeelding).

De spuit **niet meer** gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum.

b. Controleer de spuiten om te zien of ze beschadigd of gebarsten zijn (gedeelte b op de afbeelding).

De spuit **niet** gebruiken als deze beschadigd of gebarsten is.

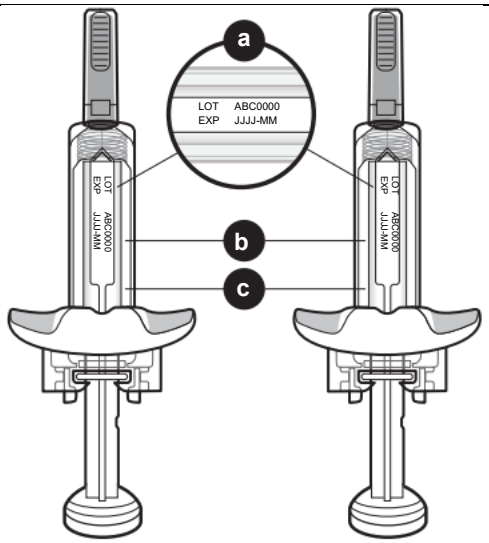
c. Controleer of het geneesmiddel in beide spuiten kleurloos tot lichtgeel is, bijna doorschijnend tot melkachtig (parelachtig) en of er geen zichtbare deeltjes in zitten (gedeelte c op de afbeelding).

De spuit **niet** gebruiken als er deeltjes te zien zijn in de vloeistof.

De spuit **niet** gebruiken als deze vóór gebruik is gevallen. Is een van deze dingen het geval? Stel dan uw professionele zorgverlener op de hoogte.

Het kan zijn dat u luchtbelletjes ziet in het geneesmiddel. Dit is normaal.

Opmerking: het kan zijn dat het geneesmiddel er anders uitziet als het eenmaal een tijdje uit de koelkast is. Dit is normaal.



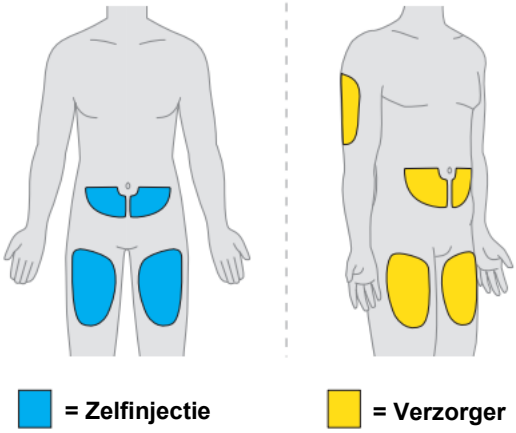
5. Kies de plaats voor de 1e injectie.

a. Gebruik een van de volgende plaatsen voor de injectie:

- Buik (ten minste 6 centimeter bij de navel vandaan)

- Voorkant van het bovenbeen

- Achterkant van de bovenarm (alleen als een verzorger de injecties toedient)



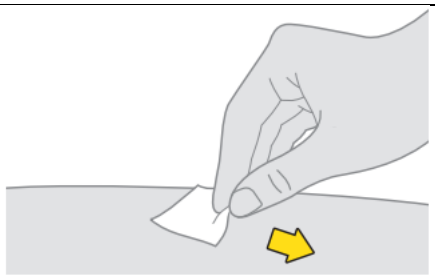
b. **Injecteer niet** in een gebied waar de huid gevoelig, rood of geïnfecteerd is of in een gebied met blauwe plekken of littekens.

c. Gebruik steeds een andere plaats (wissel plaatsen af) voor de volgende injectie.

6. Maak de 1e injectieplaats schoon.

a. Veeg de huid schoon met een alcoholdoekje.

b. Laat de injectieplaats drogen aan de lucht voordat u de dosis inspuit.



Niet op het schoongemaakte gebied blazen. Het gebied ook **niet** droogwapperen of aanraken.

De 1e spuit injecteren

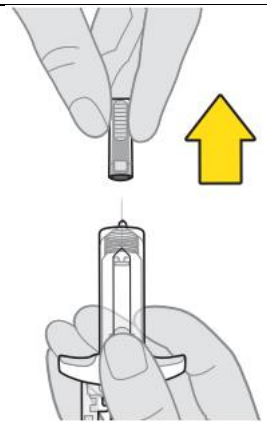
7. Verwijder de dop van de naald.

a. Houd de cilinder van de spuit met één hand vast, met de naald omhoog gericht.

b. Pak met uw andere hand de naalddop stevig vast en trek hem recht van de naald af.

c. Gooi de naalddop daarna meteen weg.

Opmerking: het kan zijn dat u een druppeltje vloeistof ziet bij de punt van de naald. Dit is normaal.

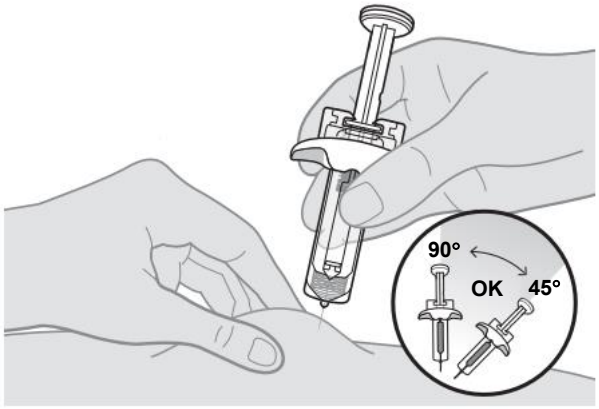


- De naald **niet** aanraken en de dop **niet** weer op de naald doen. U zou zichzelf hierbij aan de naald kunnen prikken.
- Trek **niet** aan de zuiger.

8. Steek de naald in de 1e injectieplaats.

a. Knijp de huid rondom de schoongemaakte injectieplaats samen.

b. Houd met uw andere hand de spuit vast alsof het een potlood is. Steek de naald met een snelle beweging, alsof u een dartpijltje gooit, onder een hoek van 45 tot 90 graden in de huid, tot de naald helemaal onder de huid zit.

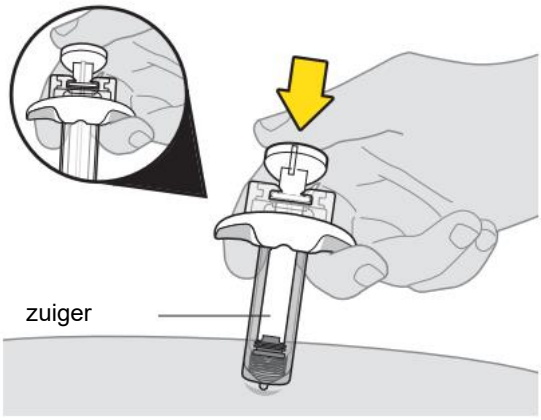


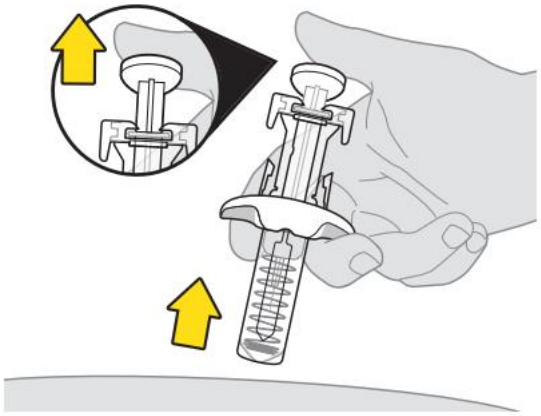
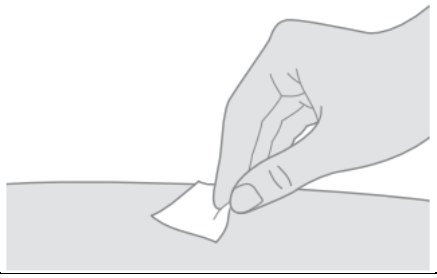
9. Geef de 1e injectie.

a. Wanneer de naald in de huid zit, laat u de samengeknepen huid los.

b. Duw de zuiger langzaam helemaal omlaag tot hij niet verder kan, om al het geneesmiddel te injecteren.

Zorg dat u de zuiger helemaal omlaag heeft geduwd, zodat u al het geneesmiddel inspuit en de



naaldbescherming over de naald komt.	
10. Verwijder de naald uit de injectieplaats. • Wanneer de spuit leeg is, laat dan de zuiger los en trek de spuit recht uit de huid, totdat de hele naald bedekt is door de naaldbescherming. Als de naaldbescherming niet vanzelf over de naald heen komt, doe dan **niet** de dop weer op de naald. Gooi de spuit weg in de naaldencontainer en neem contact op met uw professionele zorgverlener voor hulp.	
11. Controleer de plaats van de injectie en verzorg de huid. • Breng zo nodig een gaasje of een pleister aan op de plaats van de injectie.	

De 2e spuit injecteren

12. Kies de plaats voor de 2e injectie.

a. Kies een ander gebied voor de injectie. U kunt een van de volgende plaatsen gebruiken voor de injectie:

- Buik (ten minste 6 centimeter bij de navel vandaan)

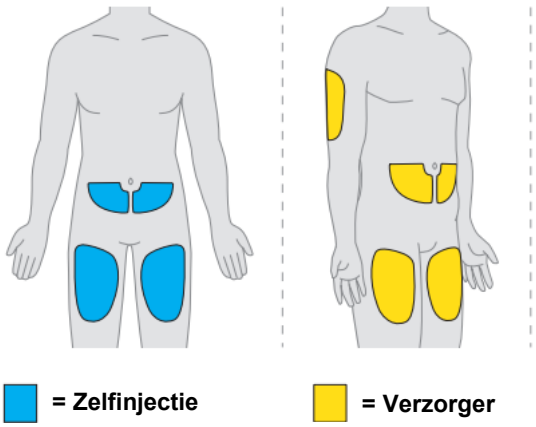
- Voorkant van het bovenbeen

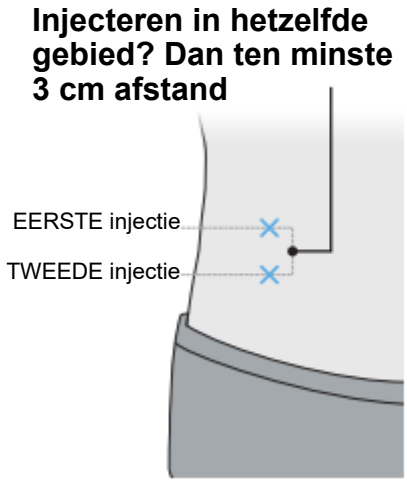
- Achterkant van de bovenarm (alleen als een verzorger de injectie toedient)

b. Injecteer **niet** in een gebied van het lichaam waar de huid gevoelig, rood of geïnfecteerd is of in een gebied met blauwe plekken of littekens.

c. Gebruik steeds een andere plaats (wissel plaatsen af) voor de volgende injectie.

d. Als u hetzelfde gebied op uw lichaam gaat gebruiken, zorg dan dat de 2e injectieplaats ten minste 3 cm bij de eerste injectieplaats vandaan is.



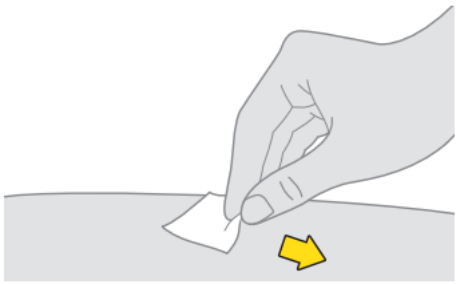


13. Maak de 2e injectieplaats schoon.

a. Veeg de huid schoon met een alcoholdoekje.

b. Laat de injectieplaats drogen aan de lucht voordat u de dosis inspuit.

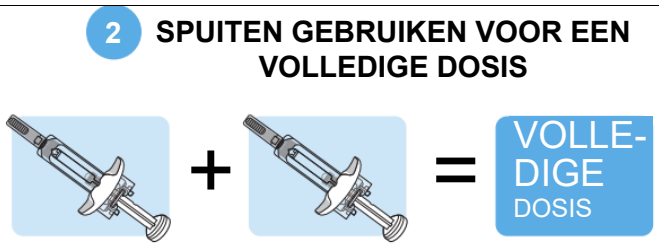
Niet op het schoongemaakte gebied blazen. Het gebied ook **niet** droogwapperen of aanraken.



14. Geef de 2e injectie.

a. **Herhaal stap 7-11 om de TWEEDE spuit te injecteren** zodat u uw volledige dosis krijgt.

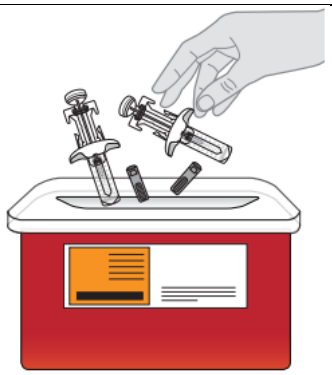
Geef de injecties meteen na elkaar, zonder veel tijd ertussen. De tweede injectie moet uiterlijk 30 minuten na de eerste injectie worden toegediend.



Tysabri weggooien

15. Gooi beide spuiten weg.

- Gooi de twee gebruikte spuiten meteen na gebruik weg in een naaldencontainer.



Gooi de gebruikte naaldencontainer of gebruikte spuiten **niet** weg bij het huishoudelijk afval.

Heeft u geen naaldencontainer? Dan kunt u er een vragen bij uw professionele zorgverlener. Of u kunt een eigen bak gebruiken die:

- gemaakt is van hard plastic,
- kan worden afgesloten met een goed sluitende, prikbestendige deksel zodat scherp afval er niet uit kan steken,
- rechtop staat en stevig blijft staan tijdens gebruik,
- niet lekt, en
- voorzien is van een duidelijk etiket met een waarschuwing dat de container gevaarlijk afval bevat.

Is uw naaldencontainer bijna vol? Volg dan de voorschriften op die in uw gemeente gelden voor de afvoer van scherpe voorwerpen. Op die manier wordt uw scherpe afval op de juiste wijze afgevoerd. Er kunnen nationale of plaatselijke voorschriften zijn over de manier waarop u gebruikte spuiten moet weggooien.

Gooi uw gebruikte naaldencontainer niet weg bij het huishoudelijk afval, behalve als dat is toegestaan volgens de voorschriften in uw gemeente.

Uw gebruikte naaldencontainer niet recyclen.