

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

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/ml natalizumab.

Natalizumab is een recombinant gehumaniseerd anti- α 4-integrine-antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie in een muriene cellijn is geproduceerd.

Hulpstof met bekend effect

Elke flacon bevat 2,3 mmol (52 mg) natrium. Na verdunning in 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) bevat het geneesmiddel 17,7 mmol (of 406 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Kleurloze, heldere tot iets melkachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TYSABRI is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (MS) in de volgende patiëntengroepen:

- volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een bèta-interferon of glatirameeracetaat.

Deze patiënten kunnen worden gedefinieerd als patiënten die niet hebben gereageerd op een volledige en adequate behandelingskuur met een bèta-interferon of glatirameeracetaat (gewoonlijk na minimaal één jaar behandeling). Patiënten moeten in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal 1 relapse hebben doorgemaakt en op een craniale MRI (Magnetic Resonance Image) moeten minimaal 9 T2-hyperintense laesies of minimaal 1 gadolinium aankleurende laesie aantoonbaar zijn. Een 'non-responder' kan ook worden gedefinieerd als een patiënt met een onveranderd of groter aantal relapses in vergelijking met het jaar daarvoor.

of

- volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar, en met 1 of meer

gadolinium aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significant toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

4.2 Dosering en wijze van toediening

TYSABRI-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 TYSABRI worden behandeld moet de waarschuwingskaart voor patiënten 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 van TYSABRI, 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.

Patiënten kunnen direct van bèta-interferon of glatirameeracetaat op natalizumab overschakelen mits er geen tekenen zijn van relevante behandelingsgerelateerde afwijkingen als neutropenie. Als er tekenen van behandelingsgerelateerde afwijkingen zijn, dan moeten deze weer zijn genormaliseerd, voordat de behandeling met natalizumab wordt gestart.

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 met TYSABRI wordt gestart (zie ook rubriek 4.4).

Dosering

TYSABRI 300 mg wordt elke 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 TYSABRI 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

TYSABRI 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

TYSABRI is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

TYSABRI 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 moet de patiënt tijdens de infusie en tot 1 uur nadat de infusie is voltooid worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van overgevoeligheidsreacties.

TYSABRI mag niet als bolusinjectie worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel 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 immunogecompromiteerde patiënten (inclusief diegenen die momenteel immunosuppressieve therapie ontvangen of die door eerdere therapieën, bijv. mitoxantron of cyclofosfamide, immunogecompromiteerd zijn geraakt, zie ook de rubrieken 4.4 en 4.8).

Combinatie met bèta-interferonen of glatirameeracetaat.

Bekende actieve maligniteiten, behalve bij patiënten met cutaan basaalcelcarcinoom.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Het gebruik van TYSABRI 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 met TYSABRI 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-granulaire neuronopathie (GCN), die is gemeld bij patiënten behandeld met TYSABRI. 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 TYSABRI.

- Gebruik van immunosuppressiva voorafgaand aan het ontvangen van TYSABRI.

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 TYSABRI **en** eerder behandeld met een immunosuppressivum) lopen een significant groter risico op het ontwikkelen van PML.

Bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die met TYSABRI 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 patiënten met een vermeend hoog risico mag behandeling met TYSABRI alleen worden voortgezet wanneer de voordelen opwegen tegen de nadelen. Raadpleeg voor de PML-risicoschattingen bij de verschillende subgroepen patiënten de 'Informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling'.

Het testen op anti-JCV-antilichamen

Het testen op anti-JCV-antilichamen levert ondersteunende informatie op voor risicostratificatie van behandeling met TYSABRI. Testen op anti-JCV-antilichamen in serum voorafgaand aan de start van de TYSABRI-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. De anti-JCV-antilichaamtest mag niet worden verricht tijdens of gedurende minimaal twee weken na plasmaferese vanwege de verwijdering van antilichamen uit het serum.

Zie de 'Informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling' voor nadere informatie over het testen op anti-JCV-antilichamen.

MRI screening op PML

Voorafgaand aan behandeling met TYSABRI 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 TYSABRI behandeld, **en** ze hebben eerder immunosuppressiva gekregen),

of

- Patiënten met een hoge anti-JCV-antilichaamindex die meer dan 2 jaar met TYSABRI 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 TYSABRI zijn behandeld (zie de 'Informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling' 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 TYSABRI behandelde patiënten moeten artsen de ‘Informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling’ raadplegen.

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

De arts 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 Informatie en behandelrichtlijnen voor de arts (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 van TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI permanent worden gestaakt.

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

PML en IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

IRIS komt voor bij bijna alle TYSABRI PML patiënten na stopzetten of verwijderen van het geneesmiddel, bijv. door middel van plasmaferese (zie rubriek 5.2). Verondersteld wordt dat IRIS het gevolg is van herstel van de immunofunctie bij patiënten met PML, wat tot ernstige neurologische complicaties kan leiden en fataal kan zijn. Controle op het ontwikkelen van IRIS, dat binnen dagen tot enkele weken na plasmaferese is opgetreden bij patiënten die met TYSABRI werden behandeld en die PML hadden, en de juiste behandeling voor de hiermee gepaard gaande ontsteking tijdens herstel van PML, moet plaats vinden (zie voor meer informatie de informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling van patiënten).

Infecties, waaronder andere opportunistische infecties

Er zijn bij gebruik van TYSABRI andere opportunistische infecties gemeld, voornamelijk bij patiënten met de ziekte van Crohn die immunogecompromiteerd 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 TYSABRI als monotherapie werden behandeld (zie rubriek 4.8).

TYSABRI vergroot het risico op het ontwikkelen van encefalitis en meningitis veroorzaakt door herpes simplex- en varicellazostervirussen. Ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen zijn gemeld in de postmarketingervaringen bij patiënten met multiple sclerose die TYSABRI 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.

Voorschrijvers moeten zich bewust zijn van de kans dat er tijdens de TYSABRI-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 van TYSABRI worden opgeschort totdat een dergelijke infectie op basis van nader onderzoek is uitgesloten.

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

Informatiemateriaal

Alle artsen die overwegen TYSABRI voor te schrijven, moeten ervoor zorgen dat zij vertrouwd zijn met de Informatie en behandelrichtlijnen voor de arts.

Artsen moeten de voordelen en risico's van de TYSABRI-therapie met de patiënt bespreken en een waarschuwingskaart voor patiënten meegeven. Patiënten moeten worden geïnstrueerd dat als zij een infectie ontwikkelen, zij de arts moeten informeren dat zij met TYSABRI 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 TYSABRI, 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 van overgevoeligheid was het grootst bij de eerste infusies en bij patiënten die opnieuw blootgesteld werden aan TYSABRI 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.

Stop bij de eerste symptomen van of aanwijzingen voor overgevoeligheid met het toedienen van TYSABRI en start met adequate behandeling.

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

Gelijktijdige of eerdere behandeling met immunosuppressiva

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

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met immunosuppressieve geneesmiddelen is het risico op PML verhoogd. 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 met TYSABRI (zie rubriek 4.3).

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

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 TYSABRI en een toegenomen incidentie van overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8).

Omdat patiënten die een initiële korte blootstelling aan TYSABRI 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 TYSABRI worden behandeld.

Hepatische reacties

Gevallen van leverbeschadiging zijn als spontane ernstige bijwerking gemeld in de postmarketingfase. Deze leverbeschadiging kan op elk moment in de behandeling optreden, zelfs na de eerste dosis. In sommige gevallen trad de reactie opnieuw op nadat TYSABRI werd hervat. Sommige patiënten met abnormale leverfunctiewaarden in hun medische voorgeschiedenis hadden een exacerbatie van abnormale leverfunctiewaarden terwijl ze TYSABRI gebruikten. 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 tekenen en symptomen voordoen die wijzen op leverbeschadiging, zoals geelzucht en braken. In gevallen van aanzienlijke leverbeschadiging moet de behandeling met TYSABRI worden gestopt.

Stoppen met de TYSABRI-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-out periode 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.

Natriumgehalte in TYSABRI

TYSABRI bevat 2,3 mmol (52 mg) natrium per injectieflacon geneesmiddel. Na verdunning in 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) bevat dit geneesmiddel 17,7 mmol (of 406 mg) natrium. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die op een gecontroleerd natriumdiet staan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

TYSABRI is gecontra-indiceerd in combinatie met bèta-interferonen of glatirameeracetaat (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 TYSABRI 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

Zwangerschap

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit klinische onderzoeken, een prospectief zwangerschapsregister, postmarketinggevallen en de beschikbare literatuur suggereren niet dat blootstelling aan TYSABRI 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 geklassificeerd als ernstige afwijkingen. Het percentage afwijkingen komt overeen met de afwijkingpercentages gemeld in andere zwangerschapsregisters van MS-patiënten. Er is geen bewijs van een specifiek patroon van aangeboren afwijkingen met TYSABRI.

Gevallen uit gepubliceerde literatuur hebben melding gemaakt van voorbijgaande lichte tot matig ernstige trombocytopenie en anemie die was waargenomen bij zuigelingen van vrouwen die waren blootgesteld aan TYSABRI gedurende het derde trimester van hun zwangerschap. Daarom wordt aanbevolen dat pasgeborenen van vrouwen die tijdens het derde trimester van hun zwangerschap aan het geneesmiddel zijn blootgesteld worden bewaakt op potentiële hematologische abnormaliteiten

Als een vrouw tijdens het gebruik van TYSABRI zwanger wordt, moet staken van de behandeling met het geneesmiddel worden overwogen. Bij de afweging van de voordelen en risico's van het gebruik van TYSABRI 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.

Borstvoeding

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

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

Er is geen onderzoek met TYSABRI verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gezien de duizeligheid die vaak wordt gemeld, wordt echter geadviseerd dat patiënten die deze bijwerking ervaren geen voertuigen besturen en geen machines bedienen tot deze bijwerking zich niet meer voordoet.

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%).

De hoogste incidentie van bijwerkingen die zijn vastgesteld in placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met multiple sclerose die natalizumab in de aanbevolen dosis gebruikten, waren duizeligheid, misselijkheid, urticaria en rigors, gerelateerd aan de infusies.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die bij natalizumab werden gemeld en waarvan de incidentie 0,5% groter was dan bij gebruik van een placebo worden hieronder vermeld.

De bijwerkingen worden gemeld volgens de voorkeurstermen van MedDRA volgens de indeling in primaire systeemorgaanklassen van MedDRA. De frequenties werden als volgt gedefinieerd:

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA Systeem/Orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie	Vaak
	Nasofaryngitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Urticaria	Vaak
	Overgevoeligheid	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid	Vaak
	PML (progressieve multifocale leuko-encefalopathie)	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	Vaak
	Nausea	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Rigors	Vaak
	Pyrexie	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde bijwerkingen

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.

Overgevoelighedsreacties

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 TYSABRI 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 éénmalig antilichamen gedetecteerd. Persisterende antilichamen werden in verband gebracht met een aanzienlijke daling in de effectiviteit van TYSABRI 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 multiple sclerose die TYSABRI kregen. De duur van de behandeling met TYSABRI vóór de aanvang liep uiteen van een paar maanden tot verscheidene jaren (zie rubriek 4.4).

In klinisch onderzoek, post-marketing observationeel onderzoek en post-marketing 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 postmarketing fase (zie rubriek 4.4).

Anemie en hemolytische anemie

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

Maligniteiten

Gedurende 2 jaar behandeling werden geen verschillen waargenomen in de incidentiepercentages of in de aard van de maligniteiten tussen patiënten die met natalizumab werden behandeld en patiënten die placebo kregen. Observatie over langere behandelperiodes is echter noodzakelijk voordat een effect van natalizumab op maligniteiten kan worden uitgesloten. Zie rubriek 4.3.

Effecten op laboratoriumonderzoek

In 2 jaar durende gecontroleerde klinische onderzoeken bij MS-patiënten werd behandeling met TYSABRI 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. Tijdens de behandeling met TYSABRI werden kleine dalingen in de waarden voor hemoglobine (gemiddelde daling 0,6 g/dl), hematocriet (gemiddelde daling 2%) en rode bloedcellen (gemiddelde daling $0,1 \times 10^6/l$) 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 (eosinofiëntelling $> 1.500/mm^3$) zonder klinische symptomen. Als in dergelijke gevallen de TYSABRI-therapie werd gestaakt, normaliseerden de verhoogde eosinofiëlenwaarden zich weer.

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

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA23.

Farmacodynamische effecten

Natalizumab is een selectieve remmer van adhesiemoleculen en bindt aan de $\alpha 4$ -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 $\alpha 4\beta 1$ -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 $\alpha 4\beta 7$ -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 $\alpha 4$ tot expressie bringende 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 $\alpha 4\beta 1$ 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 $\alpha 4\beta 1$ 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 $\alpha 4\beta 1$ 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

De werkzaamheid als monotherapie is beoordeeld in één 2 jaar durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AFFIRM-onderzoek) bij patiënten met relapsing-remitting MS 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 de tabel hieronder aangegeven.

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%
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 $\geq 1,0$ 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 relapsing remitting MS 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 TYSABRI 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.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met TYSABRI in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na herhaalde intraveneuze toediening van een dosis van 300 mg natalizumab aan MS-patiënten was de gemiddelde maximaal waargenomen serumconcentratie $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. De gemiddelde steady-state natalizumab-dalconcentraties tijdens de doseringsperiode varieerden van $23 \mu\text{g/ml}$ tot $29 \mu\text{g/ml}$. De voorspelde tijd tot aan steady-state was ongeveer 36 weken.

Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd op bloedmonsters van meer dan 1.100 MS-patiënten die doses ontvingen die varieerden van 3 tot 6 mg/kg natalizumab. Hiervan ontvingen 581 patiënten een vaste dosis van 300 mg als monotherapie. De gemiddelde $\pm$ SD steady-state-klaring was $13,1 \pm 5,0$ ml/u, met een gemiddelde $\pm$ SD halfwaardetijd van 16 ± 4 dagen. De analyse onderzocht de effecten van geselecteerde covariabelen inclusief lichaamsgewicht, leeftijd, geslacht, lever- en nierfunctie, en aanwezigheid van anti-natalizumab-antilichamen op de farmacokinetiek. Alleen van het lichaamsgewicht en van de aanwezigheid van anti-natalizumab-antilichamen is gebleken dat deze de natalizumab-dispositie beïnvloedden. Van het lichaamsgewicht is gebleken dat het op een minder dan proportionele wijze de klaring beïnvloedde, zodat een verandering van 43% in het lichaamsgewicht resulteerde in een verandering van 31 tot 34% in de klaring. De veranderingen in de klaring waren niet klinisch significant. De aanwezigheid van persisterende anti-natalizumab-antilichamen verhoogde de klaring van natalizumab met ongeveer factor drie, consistent met gereduceerde natalizumab-concentraties in serum waargenomen bij patiënten die persisterend positief bleken te zijn voor deze antilichamen (zie rubriek 4.8).

De farmacokinetiek van natalizumab bij pediatrie MS-patiënten of bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

Het effect van plasma-uitwisseling op de klaring en de farmacodynamiek van natalizumab is onderzocht in een onderzoek met 12 MS-patiënten. Schattingen van de totale verwijdering van natalizumab na 3 cycli van plasma-uitwisseling (na een interval van 5 tot 8 dagen) kwamen uit op ongeveer 70-80%. Dit is vergelijkbaar met de ongeveer 40% die in eerdere onderzoeken werd gezien waarin metingen werden uitgevoerd nadat het gebruik van natalizumab gedurende een vergelijkbare observatieperiode was gestaakt. De invloed van plasma-uitwisseling op het herstel van lymfocytenmigratie en uiteindelijk het klinische nut daarvan is niet bekend.

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 α 4-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 zwangere *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 (E433)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon
4 jaar

Verdunde oplossing

Het verdient 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 8 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 (bromobutyl rubber) en een verzegeling (aluminium) met een afscheurdoopje. 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 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.

- Gebruik een aseptische techniek bij het bereiden van de TYSABRI-oplossing voor intraveneuze (IV) infusie. Verwijder het afscheurdopje van de injectieflacon. Steek de naald van de injectiespuit 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 TYSABRI-oplossing voorzichtig opdat deze volledig wordt gemengd. Niet schudden.
- TYSABRI mag niet worden gemengd 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 8 uur na verdunning. Als het verdunde geneesmiddel bij 2 °C - 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/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 Idec Limited,
Innovation House,
70 Norden Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4AY
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) 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:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<MM/JJJJ>

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) 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. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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 (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen 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 hieropvolgende 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.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar TYSABRI in de handel wordt gebracht – nadat dit met de nationale bevoegde autoriteiten is besproken en hier overeenstemming over is bereikt – alle artsen die voornemens zijn TYSABRI voor te schrijven worden voorzien van een artsenverpakking met daarin de volgende elementen:

- Samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter
- Informatie voor artsen over TYSABRI
- Waarschuwingskaart voor patiënten
- Formulieren voor aanvang van de behandeling en voor continuering van de behandeling
- Formulier voor stoppen van de behandeling

De informatie voor artsen over TYSABRI moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Dat TYSABRI-therapie moet worden gestart en continu moet worden begeleid door medisch specialisten die ervaren zijn in het diagnosticeren en behandelen van neurologische aandoeningen, in centra waar tijdig toegang is tot MRI.
- Informatie dat bij gebruik van TYSABRI atypische/opportunistische infecties, met name PML, kunnen optreden, inclusief:
 - o dat het risico van PML met de duur van de behandeling toeneemt en dat behandeling langer dan 24 maanden extra risico met zich meebrengt en andere factoren die samenhangen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van PML
 - De aanwezigheid van anti-JCV-antilichamen
 - Hoogte van de antilichaamrespons (index) voor patiënten die niet eerder zijn behandeld met immunosuppressiva
 - Behandeling met immunosuppressiva voorafgaand aan het gebruik van TYSABRI
 - o een stratificatie van het risico op ontwikkelen van PML op basis van de geïdentificeerde risicofactoren en presentatie van het risico op PML in een gegeven tijdsinterval van behandeling alsmede het cumulatieve risico op PML
 - o diagnose en prognose van symptomatische en asympomatische PML
 - differentiatie tussen PML en MS
 - o behandelingsalgoritme PML
 - o de aanbeveling dat patiënten op de volgende tijdstippen een MRI-scan moeten laten maken:
 - binnen 3 maanden voorafgaand aan het begin van de behandeling met TYSABRI
 - jaarlijks tijdens behandeling met TYSABRI
 - frequentere MRI's (bijv. om de 3 tot 6 maanden) voor patiënten met een hoger risico op PML
 - bij het eerste teken van een symptoom dat kan duiden op de mogelijkheid van PML
 - o Beschrijving van MRI-protocollen voor screening in de uitgangssituatie, routinematige screening en screening in geval dat PML wordt vermoed
 - o Het testen op anti-JCV-antilichamen, frequentie van testen, interpretatie van kwalitatieve en kwantitatieve resultaten, seroprevalentie van JCV-antilichamen en seroconversiepercentage in de loop der tijd

- Monitoringstrategie na het stoppen van de behandeling met TYSABRI
- de noodzaak tot het informeren van patiënten over de voordelen en risico's van het gebruik van TYSABRI en het aan de patiënt overhandigen van:
 - een exemplaar van het formulier voor aanvang van de behandeling
 - een waarschuwingskaart voor patiënten inclusief een tekst die door het CHMP is goedgekeurd
- de noodzaak tot informeren van patiënten over het verhoogde risico van PML als de behandeling langer dan 24 maanden wordt voortgezet en het aan de patiënt uitreiken van een exemplaar van het formulier voor continueren van de behandeling
- de mogelijkheid van andere opportunistische infecties
- de noodzaak van het informeren van de nationale bevoegde autoriteiten over gevallen van PML
- Informatie over de volgende bijwerkingen:
 - infusiegerelateerde bijwerkingen
 - overgevoeligheidsreacties
 - vorming van antilichamen
- Informatie over een register of ander bewakingssysteem dat in de lidstaat wordt opgezet en hoe patiënten hierin moeten worden opgenomen

Het formulier voor aanvang van de behandeling moet de volgende onderdelen bevatten:

- dat het doel van het formulier voor aanvang van de behandeling is: het bieden van informatie over PML en IRIS aan patiënten
- informatie over PML en IRIS inclusief het risico op ontwikkelen van PML tijdens behandeling met TYSABRI gestratificeerd op eerdere behandeling met immunosuppressiva en JC-virusinfectie
- 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
- bevestiging dat de patiënt de risico's van PML begrijpt en dat de patiënt een exemplaar van het formulier en een waarschuwingskaart voor patiënten heeft ontvangen
- gegevens van de patiënt, handtekening en datum
- naam van de voorschrijvend arts, handtekening en datum
- datum waarop met de behandeling is begonnen

Het formulier voor continuering 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.

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(FEN)

Elke injectieflacon van 15 ml met concentraat bevat 300 mg natalizumab (20 mg/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 (E433) en water voor injectie.

Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie
1 x 15 ml injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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 DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/06/346/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE EN PRODUCTCODES

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

TYSABRI 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie
natalizumab
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Verdunnen voor gebruik. Na verdunning niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter..

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE EN PRODUCTCODES

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

15 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

TYSABRI 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie natalizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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 waarschuwingskaart voor patiënten, die belangrijke informatie bevat waarvan u op de hoogte moet zijn voordat aan u TYSABRI (zeg: Tie-sa-brie) wordt toegediend en tijdens uw behandeling met TYSABRI.

- Bewaar deze bijsluiter en de waarschuwingskaart voor patiënten. Misschien heeft u ze later weer nodig. Houd de bijsluiter en de waarschuwingskaart voor patiënten tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis TYSABRI 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 of verpleegkundige.

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 bevat de werkzame stof natalizumab. Deze werkzame stof wordt een monoklonaal antilichaam genoemd. Deze antilichamen binden zich aan eiwitten in het lichaam waardoor het schadelijke effect van dat eiwit wordt weggenomen.

TYSABRI wordt gebruikt voor de behandeling van multiple sclerose (MS). MS veroorzaakt ontstekingen in de hersenen die de zenuwcellen beschadigen. TYSABRI voorkomt dat de cellen die de ontsteking veroorzaken uw hersenen binnendringen. Dit vermindert de zenuwbeschadiging die door MS wordt veroorzaakt.

Wat zijn de symptomen van multipale sclerose?

De symptomen van MS variëren van patiënt tot patiënt, en het is mogelijk dat u er enkele of geen ervaart.

De symptomen 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 symptomen 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 symptomen plotseling bemerkt, binnen een paar uur, of dat ze gedurende verscheidene dagen langzaam erger worden. Daarna worden gewoonlijk uw symptomen geleidelijk aan minder (dit wordt een remissie genoemd).

In klinisch onderzoek werd de progressie van de invaliderende effecten van MS door TYSABRI ongeveer gehalveerd en werd ook het aantal MS-aanvallen met ongeveer tweederde verlaagd. Dus wanneer u TYSABRI krijgt, kan het zijn dat u geen verbetering opmerkt, maar dan blijft TYSABRI 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 TYSABRI begint, is het belangrijk dat u en uw arts de voordelen hebben besproken die u van deze behandeling mag verwachten en de risico's die ermee samenhangen.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als uw arts u heeft verteld dat u aan PML lijdt (progressieve multifocale leuko-encefalopathie). PML is een zeldzame infectie van de hersenen.
- Als uw arts u laat weten dat u een ernstig probleem met uw immuunsysteem heeft (bijvoorbeeld als gevolg van een ziekte als HIV, of door het gebruik van een geneesmiddel dat u gebruikt of heeft gebruikt, bijv. mitoxantron of cyclofosfamide).
- Als u bèta-interferon of glatirameeracetaat gebruikt. Deze geneesmiddelen voor MS kunnen niet samen met TYSABRI worden gebruikt (zie 'Gebruik van TYSABRI samen met andere geneesmiddelen', hieronder).
- Als u een actieve vorm van kanker heeft (tenzij het een vorm van huidkanker is die basaalcelcarcinoom wordt genoemd).
- Als u jonger bent dan 18 jaar.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Infecties

Breng uw arts **onmiddellijk** op de hoogte als u enige soort van infectie heeft of denkt te hebben (zie bijwerkingen). Afgezien van PML kunnen andere infecties ook ernstig zijn en het gevolg zijn van virussen, bacteriën of andere oorzaken.

Er hebben zich gevallen voorgedaan van een zeldzame herseninfectie die PML (progressieve multifocale leuko-encefalopathie) wordt genoemd en die is opgetreden bij patiënten die met TYSABRI zijn behandeld. PML kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden.

- De symptomen van PML kunnen lijken op die van een MS-relapse (bijv. zwakte of veranderingen in het zien). Indien u gelooft dat uw MS verslechtert, of als u nieuwe symptomen opmerkt terwijl u met TYSABRI wordt behandeld of tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling met TYSABRI, dan is het zeer belangrijk dat u dit zo snel mogelijk met uw arts bespreekt.
- Bespreek uw behandeling met uw partner of verzorgers en informeer ze hierover. Er kunnen symptomen optreden waarvan u zich mogelijk zelf niet bewust bent, zoals veranderingen in uw stemming of gedrag, geheugenstoornissen, spraak- en communicatiestoornissen, die uw arts mogelijk verder moet onderzoeken om PML uit te sluiten. U moet zich ervan bewust blijven dat symptomen tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling met TYSABRI kunnen optreden.

- U vindt deze informatie ook in de waarschuwingskaart voor patiënten die u van uw arts heeft gekregen. Het is belangrijk dat u deze waarschuwingskaart voor patiënten bewaart en aan uw partner of verzorgers laat zien.

PML is gerelateerd aan een ongecontroleerde stijging van het JC-virus in de hersenen, hoewel de reden voor deze stijging bij sommige patiënten die met TYSABRI worden behandeld niet bekend is. Een aandoening die JCV-GCN (JC-virus granulaire neuronopathie) wordt genoemd, wordt ook door het JC-virus veroorzaakt en is opgetreden bij sommige patiënten die TYSABRI kregen. De symptomen van JCV-GCN lijken op die van PML. Het JC-virus is een algemeen voorkomend virus waarmee veel mensen geïnfecteerd raken, maar gewoonlijk veroorzaakt dit geen merkbare ziekte.

Het kan zijn dat uw arts uw bloed onderzoekt om te controleren of u antilichamen tegen het JC-virus heeft voordat u met de behandeling met TYSABRI begint. Deze antilichamen zijn een teken dat u met het JC-virus besmet bent. Uw arts kan dit bloedonderzoek herhalen terwijl u met TYSABRI wordt behandeld om te controleren of er iets veranderd is.

Het risico van PML neemt bij gebruik van TYSABRI toe:

- als u antilichamen tegen het JC-virus in uw bloed heeft.
- naarmate u langer wordt behandeld, met name als u al meer dan twee jaar wordt behandeld.
- als u al eerder een geneesmiddel heeft ingenomen dat een immunosuppressivum wordt genoemd. Deze geneesmiddelen verminderen de activiteit van uw immuunsysteem.

Als u de drie hierboven beschreven risicofactoren allemaal heeft, dan is de kans dat u PML ontwikkelt groter.

Als u niet eerder met immunosuppressiva bent behandeld en al 2 jaar of langer TYSABRI krijgt, kan de hoogte van uw anti-JCV-antilichaamrespons samenhangen met het risico op PML.

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

- als u geen antilichamen tegen het JC-virus in uw bloed heeft OF
- als u al meer dan 2 jaar bent behandeld en u heeft een lagere hoeveelheid JCV-antilichamen in uw bloed.

Voordat u met het gebruik van TYSABRI begint en nogmaals nadat u TYSABRI gedurende meer dan twee jaar heeft gebruikt, moet u met uw arts bespreken of TYSABRI de meeste geschikte behandeling voor u is.

Bij patiënten met PML is de kans groot dat een bijwerking met de naam IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) optreedt na behandeling voor PML, wanneer TYSABRI uit uw lichaam wordt verwijderd. IRIS kan ertoe leiden dat uw aandoening erger wordt, inclusief achteruitgang van de hersenfunctie.

Allergische reacties

Bij een paar patiënten is een allergische reactie op TYSABRI opgetreden. Uw arts controleert u tijdens en tot 1 uur na de infusie op allergische reacties.

Werkt TYSABRI altijd?

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast TYSABRI nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- U **mag** TYSABRI **niet** gebruiken als u wordt behandeld met andere medicijnen tegen MS, zoals bèta-interferonen of glatirameeracetaat.
- Mogelijk kunt u TYSABRI niet gebruiken als u momenteel bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem beïnvloeden of deze al eerder heeft gebruikt, bijv. mitoxantron of cyclofosfamide.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Gebruik** TYSABRI **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. U moet met uw arts bespreken of u kiest voor het geven van borstvoeding of het gebruik van TYSABRI.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van TYSABRI op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u echter duizelig bent, een vaak voorkomende bijwerking, dan mag u geen voertuig besturen of een machine bedienen.

TYSABRI bevat natrium

Elke flacon TYSABRI 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 natriumdiet staat.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

TYSABRI wordt door een arts die ervaring heeft met de behandeling van MS aan u toegediend.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

- De aanbevolen dosering voor volwassenen is elke 4 weken 300 mg.
- TYSABRI moet voordat het aan u wordt toegediend eerst worden verdund. 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 TYSABRI moet worden bereid en toegediend wordt aan het einde van deze bijsluiter gegeven.
- Het is belangrijk dat u doorgaat met het geneesmiddel zolang u en uw arts van mening zijn dat u er baat bij heeft. Een continue toediening van TYSABRI is belangrijk, met name gedurende de eerste paar maanden van de behandeling. 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 hervatten van de behandeling gevoeliger voor een allergische reactie.

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.

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.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? 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:

Symptomen van ernstige infecties, waaronder:

- Een onverklaarbare koorts
- Ernstige diarree
- Kortademigheid
- Langdurige duizeligheid
- Hoofdpijn
- Gewichtsverlies
- Lusteloosheid

Een groep symptomen veroorzaakt door een ernstige infectie van de hersenen, waaronder:

- Veranderingen in persoonlijkheid en gedrag, zoals verwarring, delirium, verlies van bewustzijn, ataques (stuipen), hoofdpijn, misselijkheid/braken, stijve nek, extreme gevoeligheid voor fel licht, koorts, uitslag (waar dan ook op het lichaam).

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

Tekenen van een allergische reactie op TYSABRI, tijdens of kort na uw infusie:

- Uitslag met jeuk (galbulten)
- Zwelling van uw gezicht, lippen of tong
- Moeilijkheden met ademen
- 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).

Tekenen van een mogelijk leverprobleem:

- Vergeling van de huid of het oogwit
- Ongewoon donkere urine.

Bij het gebruik van TYSABRI kunnen ook andere bijwerkingen optreden.

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven op volgorde van hoe vaak ze in klinisch onderzoek zijn gemeld:

Vaak voorkomende bijwerkingen die bij maximaal 1 op de 10 personen kunnen optreden:

- Urineweginfectie
- Pijnlijke keel en loopneus of verstopte neus
- Rillen
- Uitslag met jeuk (galbulten)
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Misselijkheid
- Zich ziek voelen (overgeven)

- Gewrichtspijn
- Koorts
- Vermoeidheid

Soms voorkomende bijwerkingen die bij maximaal 1 op de 100 personen kunnen optreden:

- Ernstige allergie (overgevoeligheid)
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Zelden voorkomende bijwerkingen die bij maximaal 1 op de 1.000 personen kunnen optreden:

- Ongebruikelijke infecties (zogenaamde 'opportunistische infecties')
- Ernstige bloedarmoede (afname van uw rode bloedcellen waardoor uw huid bleek kan worden en waardoor u zich kortademig of energieloos kunt voelen)

Besprek het zo spoedig mogelijk met uw arts als u denkt dat u een infectie heeft.

Toon de waarschuwingskaart voor patiënten en deze bijsluiter aan elke arts die bij uw behandeling betrokken is, niet alleen aan uw neuroloog.

U vindt deze informatie ook in de waarschuwingskaart voor patiënten 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 is te vinden 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 (2°C - 8°C).

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 8 uur na verdunning worden geïnfundeed.

Gebruik dit middel niet als u deeltjes waarneemt in de vloeistof 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/ml). Wanneer het is verdund, bevat de oplossing voor infusie ongeveer 2,6 mg/ml natalizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat

Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat

Natriumchloride (zie rubriek 2 'TYSABRI bevat natrium')
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injectie

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

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot 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

Lietuva

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 00 52 50

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

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

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

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 de TYSABRI-oplossing voor intraveneuze (IV) infusie. Verwijder het afscheurdopje van de injectieflacon. Steek de naald van de injectiespuit 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 TYSABRI-oplossing voorzichtig om opdat de oplossing volledig wordt gemengd. Niet schudden.
4. TYSABRI mag niet worden gemengd 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 8 uur na verdunning. Als het verdunde geneesmiddel bij 2°C - 8°C is opgeslagen (niet invriezen), 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/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. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.