

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tyruko 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg natalizumab.

Etter fortykning (se pkt. 6.6) inneholder infusjonsvæsken ca. 2,6 mg/ml natalizumab.

Natalizumab er et rekombinant, humanisert anti-alfa4-integrinantistoff som er produsert i en cellelinje fra eggstokkceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Fargeløs, klar til svakt opaliserende oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tyruko er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) for følgende pasientgrupper:

Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling (for unntak og opplysninger om utvaskingsperioder, se pkt. 4.4 og 5.1).

eller

Pasienter med raskt utviklende, alvorlig RRMS, definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumladende lesjoner påvist ved magnetisk resonanstomografi (MR) av hjernen eller en signifikant økning i T2-lesjonmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal igangsettes og kontinuerlig overvåkes av spesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av nevrologiske lidelser, ved sykehus med rask tilgang til MR.

Pasientene som behandles med dette legemidlet må gis pasientkortet og informeres om risikoen forbundet med legemidlet (se også pakningsvedlegget). Etter 2 års behandling bør pasientene igjen informeres om risikoen, særlig om den økte risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati

(PML), og de må informeres sammen med sine omsorgspersoner om tidlige tegn og symptomer på PML.

Ressurser til håndtering av overfølsomhetsreaksjoner og til å utføre MR skal være tilgjengelig.

Noen pasienter kan ha vært eksponert for immunsuppressive legemidler (f.eks. mitoksantron, cyklofosamid, azatioprin). Disse legemidlene kan forårsake langvarig immunsuppresjon, selv etter at legemidlet er seponert. Legen må derfor bekrefte at slike pasienter ikke er immunkompromitterte før behandlingen startes (se pkt. 4.4).

Dosering

Tyruko 300 mg administreres ved intravenøs infusjon én gang hver 4. uke.

Fortsatt behandling må revurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte av behandlingen etter 6 måneder.

Data vedrørende sikkerhet og effekt av natalizumab ved 2 år kommer fra kontrollerte, dobbeltblinde studier. Etter to år bør fortsatt behandling kun overveies etter en revurdering av nytte/risikoforholdet. Pasientene bør informeres på nytt angående risikofaktorene for PML, som behandlingens varighet, bruk av immunsuppressiver før behandling med legemidlet, samt forekomst av antistoffer mot John Cunningham-virus (JCV) (se pkt. 4.4).

Readministrering

Effekt ved readministrering har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4 vedrørende sikkerhet).

Spesielle populasjoner

Eldre

Dette legemidlet anbefales ikke til pasienter over 65 år på grunn av manglende data for denne populasjonen.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det er ikke utført studier for å undersøke effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Elimineringsmekanismen og resultater fra populasjonsfarmakokinetikk tyder på at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av natalizumab hos barn og ungdom opptil 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til intravenøs bruk.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering (se pkt. 6.6).

Etter fortykning (se pkt. 6.6) skal infusjonen administreres over ca. 1 time, og pasientene skal observeres for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner under infusjonen og i 1 time etter avsluttet infusjon.

Etter de første 12 intravenøse dosene, skal pasientene fortsatt observeres under infusjon. Hvis pasientene ikke får noen infusjonsreaksjoner, kan observasjonstiden etter dosering forkortes eller utelates etter klinisk skjønn.

Pasienter som starter behandling med natalizumab på nytt etter et behandlingsopphold ≥ 6 måneder, skal observeres under infusjonen og i 1 time etter avsluttet infusjon for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner ved de første 12 intravenøse infusjonene etter gjenopptatt behandling.

Tyruko 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må ikke administreres som en bolusinjeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner, inkludert immunkompromitterte pasienter (inkludert pasienter som får immunsuppressiv behandling eller pasienter som er immunkompromitterte på grunn av tidligere behandling, se pkt. 4.4 og 4.8).

Kombinasjon med annen sykdomsmodifiserende behandling.

Kjent aktiv malignitet, unntatt pasienter med kutant basalcellekarsinom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Bruk av natalizumab har vært forbundet med en økt risiko for PML, en opportunistisk infeksjon forårsaket av JC-virus, som kan være dødelig eller føre til alvorlig funksjonsnedsettelse. På grunn av denne økte risikoen for å utvikle PML, bør fordelene og risikoen ved behandling revurderes individuelt av legespesialisten og pasienten. Pasienter må overvåkes regelmessig gjennom behandlingen og skal informeres, sammen med sine omsorgspersoner, om tidlige tegn og symptomer på PML. JC-virus forårsaker også granulacellenevropati (GCN), som er rapportert hos pasienter som har fått behandling med natalizumab. Symptomer på JCV-GCN ligner symptomer på PML (dvs. cerebellart syndrom).

Følgende risikofaktorer er forbundet med økt risiko for PML:

- Forekomst av anti-JCV-antistoffer.
- Behandlingsvarighet, særlig utover 2 år. Etter 2 år skal alle pasienter informeres på nytt om risikoen for PML ved bruk av legemidlet.
- Bruk av immunsuppressiver før behandling med legemidlet.

Pasienter som er positive for anti-JCV-antistoffer har økt risiko for å utvikle PML, sammenlignet med pasienter som er negative for anti-JCV-antistoffer. Pasienter som har alle tre risikofaktorene for PML (dvs. de er positive for anti-JCV-antistoffer **og** har fått behandling med natalizumab i mer enn 2 år **og** har tidligere fått immunsuppressiv behandling), har betydelig høyere risiko for PML.

Hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter som får behandling med natalizumab og som ikke tidligere har fått behandling med immunsuppressiver, har nivået av anti-JCV-antistoffrespons (-indeks) sammenheng med risikonivået for PML.

Hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter er det antydnet at forlenget doseringsintervall for natalizumab (gjennomsnittlig doseringsintervall på ca. 6 uker) er forbundet med en lavere risiko for PML sammenlignet med godkjent dosering. Forsiktighet må utvises hvis det benyttes forlenget doseringsintervall, fordi effekten av forlenget doseringsintervall ikke er fastslått og nytte/risikoforholdet forbundet med dette per i dag ikke er kjent (se pkt. 5.1, *Intravenøs administrering hver 6. uke*). For ytterligere informasjon, se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering”.

Hos pasienter som anses å ha høy risiko med denne behandlingen, skal behandlingen kun fortsette hvis nytten er større enn risikoen. Se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for beregning av risiko for PML i de ulike undergruppene av pasienter.

Testing for anti-JCV-antistoffer

Testing for anti-JCV-antistoffer gir understøttende informasjon for klassifisering av risikoen ved behandling med dette legemidlet. Testing for anti-JCV-antistoffer i serum anbefales før behandling initieres og hos pasienter som får legemidlet og har ukjent antistoffstatus. Anti-JCV-antistoffnegative pasienter kan likevel ha risiko for PML, f.eks. på grunn av ny JCV-infeksjon, svingninger i antistoffstatus eller et falskt negativt testresultat. Det anbefales at anti-JCV-antistoffnegative pasienter testes på nytt hver 6. måned. Det anbefales at pasienter med lav indeks som ikke tidligere har fått behandling med immunsuppressiver testes på nytt hver 6. måned fra og med det tidspunktet de har fått behandling i 2 år.

Tester for anti-JCV-antistoffer (ELISA) skal ikke brukes for å diagnostisere PML. Bruk av plasmaferese/plasmautskifting eller intravenøst immunglobulin (IVIg) kan påvirke tolkningen av tester for anti-JCV-antistoffer i serum. Pasienter skal ikke testes for anti-JCV-antistoffer de 2 første ukene etter plasmautskifting fordi antistoffer har blitt fjernet fra serum, eller de 6 første månedene etter bruk av IVIg (dvs. 6 måneder = 5 x halveringstiden for immunglobuliner).

Testing for anti-JCV-antistoffer i serum skal utføres med en CE-merket IVD med tilsvarende tiltenkt formål. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, må testing for anti-JCV-antistoff i serum utføres med en alternativ validert test.

Se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for ytterligere informasjon om testing for anti-JCV-antistoffer.

MR-undersøkelse for PML

Før behandling med dette legemidlet initieres, bør det foreligge en ny (vanligvis ikke eldre enn 3 måneder) MR, som skal brukes som referanse. Denne bør gjentas minst én gang i året. Hyppigere MR-undersøkelser (f.eks. hver 3. til 6. måned) ved bruk av en forkortet protokoll, bør vurderes for pasienter med høyere risiko for PML. Dette omfatter:

- Pasienter som har alle tre risikofaktorer for PML (dvs. er anti-JCV-antistoffpositive **og** har fått behandling med dette legemidlet i mer enn 2 år **og** har tidligere fått immunsuppressiv behandling),

eller

- Pasienter med en høy anti-JCV-antistoffindeks som har fått behandling med dette legemidlet i mer enn 2 år og som ikke tidligere har fått immunsuppressiv behandling.

Gjeldende data tyder på at risikoen for PML er lav ved lave indeksverdier og øker betydelig ved høye indeksverdier hos pasienter som har fått behandling med natalizumab i mer enn 2 år. Indeksgrenseverdier for lav/høy risiko for PML avhenger av den spesifikke testen for anti-JCV-antistoffer som brukes (se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for ytterligere informasjon).

Det er ikke utført studier for å evaluere effekt og sikkerhet av natalizumab ved bytte fra sykdomsmodifiserende behandling med immunsuppressiv effekt. Det er ikke kjent om pasienter som bytter fra slik behandling til denne behandlingen har økt risiko for PML, og disse pasientene bør derfor overvåkes hyppigere (dvs. på samme måte som pasienter som bytter fra immunsuppressiver til natalizumab).

PML skal vurderes som en differensialdiagnose hos alle MS-pasienter som får Tyruko og som utvikler neurologiske symptomer og/eller nye hjernelesjoner sett på MR. Tilfeller av asymptomatisk PML basert på MR og positiv JCV-DNA i cerebrospinalvæsken, er rapportert.

Leger henvises til ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for ytterligere informasjon om håndtering av risikoen for PML hos pasienter som får behandling med natalizumab.

Dersom det er mistanke om PML eller JCV-GCN, må videre dosering utsettes til PML er utelukket.

Legen bør evaluere pasienten for å avgjøre om symptomene er tegn på neurologisk dysfunksjon og, hvis dette er tilfelle, hvorvidt disse symptomene er typiske for MS eller er forenlig med PML eller JCV-GCN. Hvis det er tvil, bør det gjøres en ytterligere evaluering, inkludert MR-skanning, fortrinnsvis med kontrast (sammenlignet med MR ved baseline før behandling), testing av cerebrospinalvæske for JC-virus-DNA og gjentatt neurologisk evaluering, som beskrevet i ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” (se Veiledning for opplæring). Når legen har utelukket PML og/eller JCV-GCN (om nødvendig ved gjentatt klinisk undersøkelse, bildedannende diagnostikk og/eller laboratorieundersøkelser hvis det fortsatt er klinisk mistanke), kan behandlingen gjenopptas.

Legen bør være spesielt oppmerksom på symptomer som kan tyde på PML eller JCV-GCN og som pasienten selv kanskje ikke legger merke til (f.eks. kognitive eller psykiatriske symptomer eller cerebellart syndrom). Pasientene bør også rådes til å informere sin partner eller sine omsorgspersoner om behandlingen, fordi de kan legge merke til symptomer som pasienten selv ikke er klar over.

PML er rapportert etter seponering av natalizumab hos pasienter som ikke har funn som tyder på PML ved seponering. Pasienter og leger bør fortsette å følge samme overvåkingsprotokoll og være oppmerksom på eventuelle nye tegn eller symptomer som kan tyde på PML i ca. 6 måneder etter seponering av Tyruko.

Hvis en pasient utvikler PML, må administrering av natalizumab avbrytes permanent.

Etter rekonstitusjon av immunsystemet hos immunkompromitterte pasienter med PML er det sett forbedring.

Basert på en retrospektiv analyse av pasienter som er behandlet med natalizumab etter godkjenning, ble det ikke observert noen forskjell i 2-års overlevelse etter PML-diagnose mellom pasienter som fikk plasmautskifting og de som ikke fikk det. For andre vurderinger omkring behandling av PML, se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering”.

PML og IRIS (immunrekonstitusjonssyndrom)

IRIS oppstår hos nesten alle pasienter med PML som har fått behandling med natalizumab, etter seponering eller fjerning av legemidlet. IRIS antas å skyldes gjenoppretting av immunfunksjonen hos pasienter med PML, noe som kan føre til alvorlige neurologiske komplikasjoner, og som kan være

dødelig. Det bør iverksettes overvåking med tanke på utvikling av IRIS og egnet behandling av assosiert inflammasjon under restitueringen etter PML (se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for ytterligere informasjon).

Infeksjoner, inkludert andre opportunistiske infeksjoner

Andre opportunistiske infeksjoner er rapportert ved bruk av natalizumab, hovedsakelig hos pasienter med Crohns sykdom som var immunkompromitterte, eller ved signifikant komorbiditet. Økt risiko for andre opportunistiske infeksjoner ved bruk av legemidlet hos pasienter uten slik komorbiditet kan imidlertid ikke utelukkes per i dag. Opportunistiske infeksjoner ble også funnet hos MS-pasienter som ble behandlet med natalizumab som monoterapi (se pkt. 4.8).

Denne behandlingen øker risikoen for å utvikle encefalitt og meningitt forårsaket av herpes simplex- og varicella zoster-virus. Alvorlige, livstruende og enkelte fatale tilfeller er rapportert hos MS-pasienter som har fått behandling etter markedsføring (se pkt. 4.8). Hvis herpesencefalitt eller -meningitt oppstår, skal legemidlet seponeres og egnet behandling mot herpesencefalitt eller -meningitt gis.

Akutt retinal nekrose (ARN) er en sjelden virusinfeksjon i retina forårsaket av herpesvirusfamilien (f.eks. varicella zoster). ARN kan utvikle seg svært raskt og kan potensielt føre til blindhet. ARN er observert hos pasienter som bruker natalizumab. Pasienter med øyesymptomer som redusert skarpsyn og røde og smertefulle øyne bør henvises til undersøkelse av retina med tanke på ARN. Dersom diagnosen ARN stilles, bør seponering av dette legemidlet vurderes.

Forskrivende lege bør være klar over muligheten for at andre opportunistiske infeksjoner kan oppstå under behandling, og bør inkludere disse i differensialdiagnosene av infeksjoner som oppstår hos pasienter som er behandlet med natalizumab. Hvis det foreligger mistanke om en opportunistisk infeksjon, skal behandlingen utsettes til slik infeksjon kan utelukkes gjennom ytterligere evaluering.

Hvis en pasient som får behandling med dette legemidlet utvikler en opportunistisk infeksjon, må behandlingen med legemidlet avbrytes permanent.

Veiledning for opplæring

Alle leger som skal forskrive legemidlet må forsikre seg om at de kjenner til ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering”.

Legene må diskutere nytte og risiko av behandlingen med natalizumab med pasienten og gi dem et pasientkort. Pasientene bør informeres om at dersom de utvikler en infeksjon bør de informere legen om at de får behandling med dette legemidlet.

Legene bør informere pasientene om hvor viktig det er at de ikke avbryter doseringen, særlig i de første månedene av behandlingen (se overfølsomhet).

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner har vært forbundet med natalizumab, inkludert alvorlige systemiske reaksjoner (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene oppsto vanligvis under infusjon eller opptil 1 time etter avsluttet infusjon. Risikoen for overfølsomhet var størst i forbindelse med de første infusjonene og hos pasienter som ble reeksponert for behandling etter en innledende kort eksponering (én eller to infusjoner) og en lengre periode (tre måneder eller mer) uten behandling. Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner bør imidlertid tas i betraktning ved alle infusjoner som administreres.

Pasientene skal observeres under infusjonen og i 1 time etter avsluttet infusjon (se pkt. 4.8). Ressurser til håndtering av overfølsomhetsreaksjoner bør være tilgjengelig.

Administrering av dette legemidlet skal avbrytes og egnet behandling igangsettes ved første symptomer eller tegn på overfølsomhet.

Hos pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon må behandling med natalizumab avbrytes permanent.

Samtidig immunsuppressiv behandling

Sikkerhet og effekt av natalizumab ved bruk sammen med andre immunsuppressiver og antineoplastiske midler er ikke fullstendig fastlagt. Bruk av disse midlene samtidig med dette legemidlet kan øke risikoen for infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, og er kontraindisert (se pkt. 4.3).

I kliniske fase III-studier med intravenøs infusjon av natalizumab hos MS-pasienter ble ikke samtidig behandling av anfall med en kort kur med kortikosteroider forbundet med økt infeksjonshyppighet. Korte kurer med kortikosteroider kan brukes i kombinasjon med dette legemidlet.

Tidligere immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

Pasienter som tidligere har vært behandlet med immunsuppressiver har økt risiko for å utvikle PML. Det er ikke utført studier for å evaluere effekt og sikkerhet av legemidlet ved bytte fra sykdomsmodifiserende behandling med immunsuppressiv effekt. Det er ikke kjent om pasienter som bytter fra slik behandling til dette legemidlet har økt risiko for PML, og disse pasientene bør derfor overvåkes hyppigere (dvs. på samme måte som pasienter som bytter fra immunsuppressiver til dette legemidlet, se "MR-undersøkelse for PML").

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har fått immunsuppressiver, slik at immunfunksjonen får tilstrekkelig tid til å gjenopprettes. Legen må evaluere hvert enkelt tilfelle for å avgjøre om det er tegn på en immunkompromittert tilstand før behandlingen påbegynnes (se pkt. 4.3).

Når pasienter bytter fra en annen sykdomsmodifiserende behandling til dette legemidlet, må halveringstiden og virkningsmekanismen til den foregående behandlingen tas med i vurderingen for å unngå en additiv immuneffekt og samtidig minimere risikoen for reaktivering av sykdommen. Full blodcelletelling (inkludert lymfocytter) anbefales før oppstart av behandling for å sikre at immuneffektene av den foregående behandlingen (dvs. cytopeni) er opphørt.

Pasienter kan bytte direkte fra beta-interferon eller glatirameracetat til natalizumab, forutsatt at det ikke foreligger relevante behandlingsrelaterte unormale funn, f.eks. nøytropeni eller lymfopeni.

Ved bytte fra dimetylfumarat bør utvaskingsperioden være tilstrekkelig lang til at lymfocytallet er gjenopprettet før oppstart av behandling.

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

Teriflunomid elimineres sakte fra plasma. Uten en prosedyre for akselerert eliminasjon kan clearance av teriflunomid fra plasma ta fra flere måneder opptil 2 år. En akselerert eliminasjonsprosedyre, som beskrevet i preparatomtalen for teriflunomid, anbefales, alternativt bør en utvaskingsperiode ikke være kortere enn 3,5 måneder. Forsiktighet vedrørende samtidige immuneffekter er nødvendig når pasienter bytter fra teriflunomid til dette legemidlet.

Alemtuzumab har betydelige, langvarige immunsuppressive effekter. Den faktiske varigheten av disse effektene er ikke kjent, og oppstart av behandling med dette legemidlet etter alemtuzumab anbefales ikke med mindre nytten klart oppveier risikoen for den enkelte pasient.

Immunogenisitet

Sykdomsforverring eller infusjonsrelaterte hendelser kan tyde på utvikling av antistoffer mot natalizumab. I slike tilfeller bør tilstedeværelse av antistoffer undersøkes. Dersom pasienten fortsatt er positiv for antistoffer i en bekreftende test etter minst seks uker, bør behandlingen avbrytes, fordi persisterende antistoffer er forbundet med en vesentlig reduksjon i effekten av natalizumab og en økt forekomst av overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8).

Pasienter som har fått en innledende, kort eksponering for natalizumab og deretter har hatt en lengre periode uten behandling, har høyere risiko for å utvikle anti-natalizumab-antistoffer og/eller overfølsomhet ved gjenopptak av doseringen, og tilstedeværelse av antistoffer bør derfor undersøkes. Dersom resultatet fortsatt er positivt i en bekreftende test etter minst seks uker, bør pasienten ikke få videre behandling med natalizumab (se pkt. 5.1).

Hepatiske hendelser

Etter markedsføring er det rapportert spontane, alvorlige bivirkninger i form av leverskader (se pkt. 4.8). Disse leverskadene kan forekomme når som helst under behandlingen, også allerede etter den første dosen. I noen tilfeller oppsto bivirkningen på nytt etter at behandlingen ble gjenopptatt. Noen pasienter som tidligere har hatt unormale leverprøver har opplevd en forverring av unormale leverprøver under behandling. Pasientene bør overvåkes på egnet måte for svekket leverfunksjon, og må informeres om at de skal kontakte legen hvis det oppstår tegn og symptomer som gir mistanke om leverskade, f.eks. gulsott og oppkast. I tilfeller med betydelig leverskade bør behandlingen med dette legemidlet avbrytes.

Trombocytopeni

Trombocytopeni, inkludert immunologisk trombocytopeni (ITP), er rapportert ved bruk av natalizumab. Forsinket diagnostisering og behandling av trombocytopeni kan føre til alvorlige og livstruende følgetilstander. Pasienter bør instrueres om å umiddelbart rapportere det til legen dersom de får tegn på uvanlig eller langvarig blødning, petekkier eller spontane blåmerker. Hvis det blir funnet trombocytopeni, bør seponering av natalizumab vurderes.

Avbrutt behandling

Dersom det er bestemt at behandlingen med natalizumab skal avbrytes, må legen være klar over at natalizumab fortsatt er i blodet og har farmakodynamiske effekter (f.eks. økt lymfocytall) i ca. 12 uker etter siste dose. Hvis annen behandling startes i løpet av denne perioden, vil dette resultere i samtidig eksponering for natalizumab. For legemidler som interferon og glatirameracetat ble samtidig eksponering av slik varighet ikke forbundet med noen sikkerhetsrisiko i kliniske studier. Det finnes ingen data fra MS-pasienter vedrørende samtidig eksponering for immunsuppressiver. Bruk av disse legemidlene kort tid etter seponering av natalizumab kan føre til en immunsuppressiv tilleggseffekt. Dette bør overveies nøye fra tilfelle til tilfelle, og en utvaskingsperiode for natalizumab kan være aktuelt. Korte steroidkurer for å behandle anfall var ikke forbundet med økt forekomst av infeksjoner i kliniske studier.

Natriuminnhold

Før fortykning inneholder dette legemidlet 52 mg natrium per hetteglass med legemiddel. Dette tilsvarer 2,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Natalizumab er kontraindisert i kombinasjon med annen sykdomsmodifiserende behandling (se pkt. 4.3).

Immuniseringer

I en randomisert, åpen studie med 60 pasienter med relapserende MS var det ingen signifikant forskjell i den humorale immunresponsen mot et recall-antigen (tetanustoksoid), og kun en noe langsommere og redusert humoral immunrespons mot et neoantigen (keyhole limpet hemocyanin) ble observert hos pasienter som ble behandlet med natalizumab i 6 måneder sammenlignet med en ubehandlet kontrollgruppe. Levende vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Hvis en kvinne blir gravid mens hun bruker dette legemidlet, bør seponering vurderes. I en nytte/risikovurdering av bruk av dette legemidlet under graviditet bør det tas hensyn til pasientens kliniske tilstand og mulig tilbakefall av sykdomsaktivitet etter seponering av legemidlet.

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Data fra kliniske studier, fra et prospektivt graviditetsregister, fra tilfeller etter markedsføring og fra tilgjengelig litteratur, tyder ikke på at eksponering for natalizumab har noen effekt på utfallet av graviditeten.

I det avsluttede prospektive graviditetsregisteret for natalizumab var det registrert 355 graviditeter med kjent utfall. Det var 316 levendefødte, hvorav 29 hadde medfødte misdannelser. Av disse 29 var 16 klassifisert som omfattende misdannelser. Frekvensen av misdannelser tilsvarende det som er rapportert i andre graviditetsregistre for MS-pasienter. Det er ikke påvist et spesifikt mønster for medfødte misdannelser i forbindelse med bruk av natalizumab.

Det finnes ingen adekvate og velkontrollerte studier av natalizumabbehandling hos gravide kvinner.

Trombocytopeni og anemi hos spedbarn født av kvinner som ble eksponert for natalizumab under graviditeten er rapportert etter markedsføring. Overvåking av blodplattetall og hemoglobin anbefales hos nyfødte som er født av kvinner som har vært eksponert for natalizumab under graviditeten.

Dette legemidlet skal kun brukes under graviditet hvis det er klart behov for det. Hvis en kvinne blir gravid mens hun bruker natalizumab, bør seponering av natalizumab vurderes.

Amming

Natalizumab skilles ut i morsmelk hos mennesker. Effekten av natalizumab på nyfødte/spedbarn er ukjent. Amming skal opphøre ved behandling med natalizumab.

Fertilitet

Redusert fertilitet ble observert hos hunnmarssvin i én studie ved doser som overskrider human dose. Natalizumab påvirket ikke fertilitet hos hanndyr. Det anses som usannsynlig at natalizumab vil påvirke fertilitet hos mennesker ved maksimal anbefalt dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tyruko har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme etter administrering av natalizumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I placebokontrollerte studier med 1617 MS-pasienter som ble behandlet med natalizumab i opptil 2 år (placebo: 1135), oppsto bivirkninger som førte til seponering av behandlingen hos 5,8 % av pasientene som ble behandlet med natalizumab (placebo: 4,8 %). I løpet av studieperioden på 2 år ble det rapportert bivirkninger hos 43,5 % av pasientene som ble behandlet med natalizumab (placebo: 39,6 %).

I kliniske studier med 6786 pasienter som ble behandlet med natalizumab (intravenøs infusjon og subkutan injeksjon), var de hyppigst rapporterte bivirkningene forbundet med administrering av natalizumab hodepine (32 %), nasofaryngitt (27 %), fatigue (23 %), urinveisinfeksjon (16 %), kvalme (15 %), artralgi (14 %) og svimmelhet (11 %).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som oppsto i kliniske studier, sikkerhetsstudier etter markedsføring og ved spontanrapportering, er angitt i tabell 1 nedenfor. Innenfor hver organsystemklasse er de angitt under følgende overskrifter: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

MedDRA Organsystemklasse	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Nasofaryngitt Urinveisinfeksjon	Herpesinfeksjon	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Oftalmisk herpes	Herpetisk meningoencefalitt JC-virusgranulacellenevropati Nekrotiserende herpetisk retinopati
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>		Overfølsomhet	Anafylaktisk reaksjon Immunrekonstitusjonssyndrom		
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Anemi	Trombocytopeni i Immunologisk trombocytopeni (ITP) Eosinofili	Hemolytisk anemi Kjerneholdige røde blodceller	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Hyperbilirubinemi	Lever-skade
<i>Undersøkelser</i>		Økte leverenzymmer Forekomst av Legemiddel-spesifikt antistoff			
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	Infusjonsrelatert reaksjon				

MedDRA Organsystemklasse	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Dyspné			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme	Oppkast			
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Fatigue	Feber Frysninger Reaksjon på infusjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet	Ansiktsødem		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Kløe Utslett Urtikaria		Angioødem	
<i>Karsykdommer</i>		Flushing			
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svimmelhet Hodepine				
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Artralgi				

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I kontrollerte kliniske utprøvinger over 2 år med MS-pasienter, ble et infusjonsrelatert tilfelle definert som en bivirkning som oppsto under infusjon eller innen 1 time etter avsluttet infusjon. Disse oppsto hos 23,1 % av MS-pasientene som ble behandlet med natalizumab (placebo: 18,7 %). Bivirkninger som ble rapportert hyppigere for natalizumab enn for placebo omfattet svimmelhet, kvalme, urtikaria og rigor.

Overfølsomhetsreaksjoner

I kontrollerte kliniske utprøvinger over 2 år med MS-pasienter, oppsto overfølsomhetsreaksjoner hos opptil 4 % av pasientene. Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner oppsto hos mindre enn 1 % av pasientene som fikk natalizumab. Overfølsomhetsreaksjoner oppsto vanligvis i løpet av infusjonen eller innen én time etter avsluttet infusjon (se pkt. 4.4). Etter markedsføring er det rapportert overfølsomhetsreaksjoner som har oppstått med ett eller flere av følgende symptomer: hypotensjon, hypertensjon, brystmerter, ubehag i brystet, dyspné, angioødem, i tillegg til mer vanlige symptomer, som utslett og urtikaria.

Immunogenisitet

Det kan utvikle seg antistoffer mot natalizumab under behandling med natalizumab. Persisterende antistoffer ble forbundet med en betydelig reduksjon i effekten av natalizumab og en økt forekomst av overfølsomhetsreaksjoner. Ytterligere infusjonsrelaterte reaksjoner forbundet med persisterende antistoffer omfattet rigor, kvalme, oppkast og flushing (se pkt. 4.4).

Hvis det etter ca. 6 måneders behandling foreligger mistanke om persisterende antistoffer, enten pga. redusert effekt eller pga. infusjonsrelaterte hendelser, kan dette påvises og bekreftes med en ny test 6 uker etter den første positive testen. Gitt at effekten kan reduseres eller forekomsten av overfølsomhetsreaksjoner eller infusjonsrelaterte reaksjoner kan øke hos en pasient med persisterende antistoffer, bør behandlingen avbrytes hos pasienter som utvikler persisterende antistoffer.

Infeksjoner, inkludert PML og opportunistiske infeksjoner

I kontrollerte kliniske utprøvinger over 2 år med MS-pasienter, var infeksjonsfrekvensen ca. 1,5 per pasientår både hos pasienter som ble behandlet med natalizumab og placebo. Infeksjonene var vanligvis av lignende type hos pasientene i begge behandlingsgruppene. Ett tilfelle av *cryptosporidium*-diaré ble rapportert i kliniske MS-studier. I andre kliniske studier ble det rapportert tilfeller av ytterligere opportunistiske infeksjoner, noen med dødelig utfall. De fleste pasientene avbrøt ikke natalizumabbehandlingene ved infeksjoner og ble restituert etter egnet behandling.

I kliniske studier forekom herpesinfeksjoner (varicella zoster-virus, herpes simplex-virus) litt hyppigere hos pasienter som ble behandlet med natalizumab enn hos pasienter som fikk placebo. Etter markedsføring er det rapportert alvorlige, livstruende og enkelte fatale tilfeller av encefalitt og meningitt forårsaket av herpes simplex eller varicella zoster hos pasienter med multipel sklerose som får natalizumab. Varigheten av behandlingen med natalizumab før utbruddet varierte fra noen måneder til flere år (se pkt. 4.4).

Rapportering av bivirkninger etter markedsføring viser at sjeldne tilfeller av akutt retinal nekrose (ARN) er observert hos pasienter som bruker natalizumab. Enkelte tilfeller har oppstått hos pasienter med herpesinfeksjon (f.eks. herpesmeningitt eller -encefalitt) i sentralnervesystemet (CNS). Alvorlige tilfeller av ARN, som berører enten ett eller begge øyne, har ført til blindhet hos noen pasienter. I disse tilfellene ble pasientene behandlet med antiviralia og i noen tilfeller operasjon (se pkt. 4.4).

Det er rapportert tilfeller av PML i kliniske utprøvinger, observasjonsstudier etter markedsføring og passiv overvåking etter markedsføring. PML fører vanligvis til alvorlig uførhet eller død (se pkt. 4.4). Tilfeller av JCV-GCN er også rapportert ved bruk av natalizumab etter markedsføring. Symptomer på JCV-GCN ligner symptomer på PML.

Hepatiske hendelser

Etter markedsføring er det rapportert spontane tilfeller av alvorlig leverskade, økning i leverenzymmer og hyperbilirubinemi (se pkt. 4.4).

Anemi og hemolytisk anemi

Sjeldne, alvorlige tilfeller av anemi og hemolytisk anemi er rapportert hos pasienter som ble behandlet med natalizumab i observasjonsstudier etter markedsføring.

Malignitet

I løpet av behandlingsperioden på to år ble det ikke observert noen forskjeller i hyppigheten eller typen av malignitet mellom pasienter som ble behandlet med natalizumab og de som fikk placebo. Observasjon over lengre behandlingsperioder er imidlertid nødvendig før eventuell effekt av natalizumab på utvikling av malignitet kan utelukkes (se pkt. 4.3).

Effekter på laboratorieprøver

I kontrollerte kliniske studier over 2 år med MS-pasienter, var behandling med natalizumab forbundet med økning i sirkulerende lymfocytter, monocytter, eosinofile, basofile og kjerneholdige røde blodceller. Det ble ikke sett forhøyede verdier av nøytrofile. Økningen fra baseline for lymfocytter, monocytter, eosinofile og basofile var i området 35-140 % for de enkelte celledypene, men gjennomsnittlig celledtall holdt seg innenfor normalområdet ved administrering som intravenøs infusjon. Ved behandling med den intravenøse formen av natalizumab ble det observert mindre reduksjoner i hemoglobin (gjennomsnittlig reduksjon 0,6 g/dl), hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon 2 %) og antall røde blodceller (gjennomsnittlig reduksjon $0,1 \times 10^6$ /liter). Alle endringer i hematologiske parametre gikk tilbake til verdiene før behandling, vanligvis innen 16 uker etter siste dose av natalizumab, og endringene var ikke forbundet med kliniske symptomer. Etter markedsføring har det også vært rapportert eosinofili (eosinofiltall $> 1,5 \times 10^9$ /liter) uten kliniske symptomer. I

tilfellene der behandlingen ble seponert, gikk de forhøyede eosinofilnivåene tilbake til opprinnelig nivå.

Trombocytopeni

Etter markedsføring er trombocytopeni og immunologisk trombocytopeni (ITP) rapportert med frekvensen mindre vanlig.

Pediatrisk populasjon

Alvorlige bivirkninger ble evaluert hos 621 pediatriske MS-pasienter som var inkludert i en metaanalyse (se også pkt. 5.1). Gitt begrensningene til disse dataene, ble det ikke funnet nye bivirkningssignaler i denne pasientpopulasjonen. Ett tilfelle av herpesmeningitt ble rapportert i metaanalysen. Ingen tilfeller av PML ble funnet i metaanalysen, men PML er rapportert etter markedsføring hos pediatriske pasienter som er behandlet med natalizumab.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Sikkerheten ved doser høyere enn 300 mg er ikke tilstrekkelig evaluert. Maksimal mengde natalizumab som kan administreres trygt, er ikke fastslått.

Det er ingen kjent antidot for overdoser av natalizumab. Behandling består av seponering av legemidlet og understøttende behandling etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04A A23

Tyruko er et biotilsvarende «biosimilar» legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamiske effekter

Natalizumab er en selektiv adhesjonsmolekylhemmer som bindes til alfa4-subenheten av humane integriner, som er sterkt uttrykt på overflaten av alle leukocytter, med unntak av nøytrofile. Natalizumab bindes spesifikt til alfa4beta1-integrinet og blokkerer interaksjonen med kognatreseptoren, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), binder til osteopontin og et variantdomene ("alternatively spliced") av fibronektin, CS-1 (connecting segment-1). Natalizumab blokkerer interaksjonen mellom alfa4beta7-integrin og MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). Blokkering av disse molekylære interaksjonene forhindrer transmigrasjon av mononukleære leukocytter over endotelet til det parenkymale vevet med inflammasjon. En annen virkningsmekanisme av natalizumab kan være å undertrykke pågående inflammasjonsreaksjoner i sykt vev ved å hemme interaksjonen mellom alfa4-uttrykkende leukocytter og deres ligander i ekstracellulær matriks og på parenkymale celler. Slik kan natalizumab undertrykke inflammasjonsaktivitet på sykdomsstedet og hemme ytterligere rekruttering av immunceller til inflammet vev.

Ved MS antas lesjoner å oppstå når aktiverte T-lymfocytter krysser blod-hjernebarrieren. Leukocyttnigrering over blod-hjernebarrieren omfatter interaksjon mellom adhesjonsmolekyler på inflammatoriske celler og endotelceller i karveggen. Interaksjonen mellom alfa4beta1 og bindingsstedet er en viktig del av patologisk inflammasjon i hjernen, og blokkering av disse interaksjonene fører til redusert inflammasjon. Under normale forhold uttrykkes ikke VCAM-1 i hjernens parenkym. I nærvær av proinflammatoriske cytokiner blir imidlertid VCAM-1 oppregulert på endotelceller og muligens på gliaceller i nærheten av inflammasjonsstedene. Ved inflammasjon i sentralnervesystemet (CNS) ved MS er det interaksjonen mellom alfa4beta1 og VCAM-1, CS-1 og osteopontin som medierer den sterke adhesjonen og transmigrasjonen av leukocytter til hjernens parenkym, og som kan få den inflammatoriske kaskaden i CNS-vevet til å vare. Blokkering av de molekylære interaksjonene mellom alfa4beta1 og bindingsstedene reduserer inflammasjonsaktiviteten i hjernen ved MS og hemmer ytterligere rekruttering av immunceller til inflammet vev. Dermed reduseres nydannelsen eller forstørringen av MS-lesjoner.

Klinisk effekt

Klinisk studie AFFIRM

Effekten som monoterapi er evaluert i én randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie over 2 år (AFFIRM-studien) med pasienter med RRMS som hadde opplevd minst ett klinisk anfall i løpet av året før inklusjon og hadde en score på mellom 0 og 5 på "Kurtzke Expanded Disability Status Scale" (EDSS). Median alder var 37 år, og median sykdomsvarighet var 5 år. Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 og fikk natalizumab 300 mg (n = 627) eller placebo (n = 315) hver 4. uke, opptil 30 infusjoner. Nevrologisk evaluering ble utført hver 12. uke og ved mistenkt anfall. MR-evaluering av T1-vektede gadolinium (Gd)-ladende lesjoner og T2 hyperintense lesjoner ble utført hvert år.

Studiens innhold og resultater er vist i tabell 2.

Tabell 2. AFFIRM-studien: Hovedtrekk og resultater		
Design	Monoterapi; randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert parallellgruppe-studie i 120 uker	
Pasienter	RRMS (McDonald-kriterier)	
Behandling	Placebo / Natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uke	
Endepunkt etter 1 år	Anfallsfrekvens	
Endepunkt etter 2 år	Progresjon iht. EDSS	
Sekundære endepunkter	Parametre som er avledet av anfallsfrekvensen / Parametre som er avledet av MR	
Pasienter	Placebo	Natalizumab
Randomiserte	315	627
Gjennomført 1 år	296	609
Gjennomført 2 år	285	589
Alder, år, median (variasjon)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-historie, år, median (variasjon)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tid siden diagnose, år, median (variasjon)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Anfall foregående 12 måneder, median (variasjon)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS ved baseline, median (variasjon)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTATER		
Årlig anfallsfrekvens		
Etter ett år (primært endepunkt)	0,805	0,261
Etter to år	0,733	0,235
Ett år	Frekvensratio 0,33 KI _{95%} 0,26; 0,41	
To år	Frekvensratio 0,32 KI _{95%} 0,26; 0,40	
Ingen anfall		
Etter ett år	53 %	76 %
Etter to år	41 %	67 %

Tabell 2. AFFIRM-studien: Hovedtrekk og resultater		
Funksjonsnedsettelse		
Andel med progresjon ¹ (Bekreftet ved 12 uker; primærresultat)	29 %	17 %
	Hasardratio 0,58, KI _{95%} 0,43; 0,73, p < 0,001	
Andel med progresjon ¹ (Bekreftet ved 24 uker)	23 %	11 %
	Hasardratio 0,46, KI _{95%} 0,33; 0,64, p < 0,001	
MR (0–2 år)		
Median %-vis endring i volum av T2- hyperintense lesjoner	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
Gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner	11,0	1,9 (p < 0,001)
Gjennomsnittlig antall T1 hypointense lesjoner	4,6	1,1 (p < 0,001)
Gjennomsnittlig antall Gd-ladende lesjoner	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ Progresjon av funksjonsnedsettelse ble definert som en økning på EDSS på minst 1,0 poeng fra en EDSS-verdi ved baseline på > = 1,0 vedvarende i 12 eller 24 uker eller en økning på EDSS på minst 1,5 poeng fra en EDSS-verdi ved baseline på 0 vedvarende i 12 eller 24 uker.		

I undergruppen av pasienter som ble behandlet for indikasjonen raskt utviklende RRMS (pasienter med 2 eller flere anfall og 1 eller flere Gd+-lesjoner), var den årlige anfallsfrekvensen 0,282 i gruppen behandlet med natalizumab (n = 148) og 1,455 i placebogruppen (n = 61) (p < 0,001). Hasardratio for progresjon av funksjonsnedsettelse var 0,36 (95 % KI: 0,17, 0,76) p = 0,008. Disse resultatene ble oppnådd ved en *post hoc*-analyse og bør tolkes med forsiktighet. Ingen informasjon om alvorlighetsgraden av anfallene før inklusjon av pasientene i studien er tilgjengelig.

Observasjonsprogram for natalizumab

Interimanalysen av resultatene (pr. mai 2015) fra en pågående fase 4-, multisenter-, enarmet observasjonsstudie, observasjonsprogram for natalizumab (n = 5770), viste at pasienter som byttet fra beta-interferon (n = 3255) eller glatirameracetat (n = 1384) til natalizumab hadde en vedvarende signifikant reduksjon i årlig anfallsfrekvens (p < 0,0001). Gjennomsnittlig EDSS-score var stabil over en periode på 5 år. I overensstemmelse med effektresultatene som ble observert for pasienter som byttet fra beta-interferon eller glatirameracetat til natalizumab, ble det for pasienter som byttet fra fingolimod (n = 147) til dette legemidlet observert en signifikant reduksjon i årlig anfallsfrekvens, og denne var stabil over en periode på 2 år. Gjennomsnittlig EDSS-score forble omtrent den samme fra baseline til år 2. Det begrensede pasientantallet og den kortere varigheten av natalizumabeksponering for denne undergruppen av pasienter bør tas med i vurderingen ved tolkning av disse dataene.

Pediatrik populasjon

En metaanalyse ble utført med data innhentet etter markedsføring fra 621 pediatriske MS-pasienter behandlet med natalizumab (median alder 17 år, variasjon 7 til 18 år, 91 % ≥ 14 år). Hos en begrenset undergruppe av pasienter som hadde tilgjengelige data før behandling (158 av de 621 pasientene), ble det i denne analysen vist en reduksjon i årlig anfallsfrekvens fra 1,466 (95 % KI 1,337, 1,604) før behandling til 0,110 (95 % KI 0,094, 0,128).

Forlenget doseringsintervall

I en forhåndsspesifisert, retrospektiv analyse av amerikanske anti-JCV-antistoffpositive pasienter der natalizumab ble administrert intravenøst ble risikoen for PML sammenlignet for pasienter som ble behandlet med godkjent doseringsintervall og pasienter behandlet med forlenget doseringsintervall (gjennomsnittlig doseringsintervall på ca. 6 uker), de siste 18 månedene av behandlingen. De fleste (85 %) pasientene som ble behandlet med forlenget doseringsintervall hadde fått den godkjente doseringen i ≥ 1 år før de byttet til forlenget doseringsintervall. Analysen viste en lavere risiko for

PML hos pasienter behandlet med forlenget doseringsintervall (hasardratio = 0,06, 95 % KI for hasardratio = 0,01 til 0,22).

Effekt er modellert for pasienter som bytter til lengre doseringsintervall etter ≥ 1 år med godkjent dosering av dette legemidlet intravenøst, og som ikke hadde anfall i året før doseringsbytte. Statistisk modellering og simulering av farmakokinetikk/farmakodynamikk indikerer at risikoen for sykdomsaktivitet hos MS-pasienter som bytter til lengre doseringsintervall kan være høyere hos pasienter med doseringsintervaller på ≥ 7 uker. Ingen prospektive kliniske studier er gjennomført for å validere disse funnene.

Effekten av natalizumab ved administrering med forlenget doseringsintervall er ikke fastslått, og nytte/risikoforholdet ved bruk av forlenget doseringsintervall er derfor ikke kjent (se “*Intravenøs administrering hver 6. uke*”).

Intravenøs administrering hver 6. uke

Effekt og sikkerhet ble evaluert i en prospektiv, randomisert, intervensjons-, kontrollert, åpen, bedømmerblindet, internasjonal fase 3-studie (NOVA, 101MS329), som inkluderte pasienter med relapserende remitterende MS i henhold til McDonald-kriteriene fra 2017, som fikk natalizumab intravenøst hver 6. uke. Studien var designet for å estimere en effektforskjell mellom dosering hver 6. uke og hver 4. uke.

499 pasienter i alderen 18–60 år ble randomisert i studien. Disse hadde en EDSS-score på $\leq 5,5$ ved screening, fikk minst 1 års behandling med natalizumab intravenøst hver 4. uke og var klinisk stabile (ingen anfall siste 12 måneder, ingen gadolinium (Gd)-ladende T1-lesjoner ved screening). I studien ble pasienter som byttet til behandling hver 6. uke etter minst ett år med intravenøs behandling med natalizumab hver 4. uke, vurdert mot pasienter som fortsatte med intravenøs behandling hver 4. uke.

Behandlingsgruppene med dosering hver 6. uke og hver 4. uke var ved baseline like med hensyn til de demografiske parametrene alder, kjønn, varighet av eksponering for natalizumab, land, kroppsvekt, anti-JCV-status og antall anfall siste år før første dose, antall anfall under behandling med natalizumab, antall tidligere sykdomsmodifiserende behandlinger og type tidligere sykdomsmodifiserende behandlinger.

Tabell 3. NOVA-studien: Hovedtrekk og resultater		
Design	Monoterapi; fase 3b, prospektiv, randomisert, intervensjons-, kontrollert, åpen, bedømmerblindet, internasjonal studie	
Pasienter	RRMS (McDonald-kriterier)	
Administrering av behandling (del 1)	Natalizumab hver 4. uke 300 mg i.v.	Natalizumab hver 6. uke 300 mg i.v.
Randomisert	248	251
RESULTATER		
mITT ^a -populasjon for del 1 i uke 72	242	247
Nye/nylig forstørrede T2-lesjoner fra baseline til uke 72		
Pasienter med antall lesjoner = 0	189 (78,1 %)	202 (81,8 %)
= 1	7 (3,6 %)	5 (2,0 %)
= 2	1 (0,5 %)	2 (0,8 %)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8 %)
manglende observasjon	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Justert gjennomsnitt for nye/nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner (primært endepunkt)*	0,05 (0,01, 0,22)	0,20 (0,07, 0,63)
95 % KI ^{b,c}	p = 0,0755	
Andel pasienter som utviklet nye/nylig forstørrede T2-lesjoner	4,1 %	4,3 %

Tabell 3. NOVA-studien: Hovedtrekk og resultater		
Andel pasienter som utviklet T1-hypointense lesjoner	0,8 %	1,2 %
Andel pasienter som utviklet Gd-ladende lesjoner	0,4 %	0,4 %
Justert årlig anfallsfrekvens	0,00010	0,00013
Andel pasienter uten anfall**	97,6 %	96,9 %
Andel uten EDSS-forverring bekreftet i uke 24	92 %	90 %
<p>^a mITT-populasjon, som omfattet alle randomiserte deltakere som fikk minst 1 dose studiebehandling (natalizumab med standard doseringsintervall eller natalizumab med forlenget doseringsintervall) og hadde minst ett resultat etter baseline fra følgende evalueringer av klinisk effekt: MR-evaluering av effekt, anfall, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI-skala.</p> <p>^b Estimert ved bruk av negativ binomial regresjon med behandling som klassifisering og kroppsvekt ved baseline (≤ 80 vs. > 80 kg), varighet av eksponering for natalizumab ved baseline (≤ 3 vs. > 3 år) og region (Nord-Amerika, Storbritannia, Europa og Israel samt Australia) som kovariater.</p> <p>^c Observerte lesjoner er tatt med i analysene uavhengig av mellomliggende hendelser, og manglende verdier grunnet effekt eller sikkerhet (6 pasienter byttet til dosering hver 4. uke og 1 pasient på dosering hver 6. uke og 1 pasient på dosering hver 4. uke seponerte behandlingen) er imputert etter dårligste tilfelle hos pasienter på behandling ved samme studiebesøk i samme behandlingsgruppe eller via multippel imputering.</p> <p>[*] Den numeriske forskjellen sett i nye/nylig forstørrede lesjoner mellom de to behandlingsgruppene var forårsaket av et høyt antall lesjoner som forekom hos to pasienter i gruppen med dosering hver 6. uke – én pasient som utviklet lesjoner tre måneder etter seponering av behandlingen og en annen pasient som ble diagnostisert med asymptomatisk PML i uke 72.</p> <p>^{**} Anfall – kliniske anfall ble definert som nye eller tilbakevendende nevrologiske symptomer som ikke var forbundet med feber eller infeksjon, av minst 24 timers varighet.</p>		

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter gjentatt intravenøs administrasjon av en dose på 300 mg natalizumab til MS-pasienter var den observerte gjennomsnittlige maksimale serumkonsentrasjonen 110 ± 52 mikrog/ml. I løpet av behandlingsperioden var gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner ("trough") av natalizumab ved steady state i området 23 til 29 mikrog/ml ved dosering hver 4. uke. Gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner ved dosering hver 6. uke var til enhver tid ca. 60 til 70 % lavere enn ved dosering hver 4. uke. Forventet tid til steady state var ca. 24 uker. Populasjonsfarmakokinetisk analyse omfattet 12 studier og 1781 personer som fikk doser fra 1 til 6 mg/kg og faste doser på 150/300 mg.

Distribusjon

Mediant distribusjonsvolum ved steady state var 5,96 liter (4,59–6,38 liter, 95 % konfidensintervall).

Eliminasjon

Estimert median lineær clearance for populasjonen var 6,1 ml/time (5,75–6,33 ml/time, 95 % konfidensintervall) og estimert median halveringstid var 28,2 dager. Det 95. persentilintervallet for terminal halveringstid er fra 11,6 til 46,2 dager.

I populasjonsanalysene med 1781 pasienter ble effekten av utvalgte kovariater (inkludert kroppsvekt, alder, kjønn, tilstedeværelse av anti-natalizumab-antistoffer og formulering) på farmakokinetikken undersøkt. Kun kroppsvekt, tilstedeværelse av anti-natalizumab-antistoffer og formuleringen brukt i fase 2-studier ble funnet å påvirke natalizumabfordelingen. Clearance av natalizumab økte med kroppsvekt på en måte som var mindre enn proporsjonal, slik at en endring i kroppsvekt på +/-43 % førte til en endring i clearance på kun -33 % til 30 %. Tilstedeværelsen av persisterende anti-natalizumab-antistoffer økte clearance av natalizumab ca. 2,45 ganger. Dette er i samsvar med de reduserte serumkonsentrasjonene av natalizumab som ble observert hos pasienter som var persisterende antistoffpositive.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til natalizumab hos pediatriske MS-pasienter har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til natalizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til natalizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

I samsvar med den farmakologiske aktiviteten til natalizumab ble endret bevegemønster for lymfocytter observert som økning i hvite blodceller og økt miltvekt i de fleste studier *in vivo*. Disse endringene var reversible, og så ikke ut til å ha noen toksikologiske konsekvenser.

I studier med mus ble det ikke vist noen økt vekst eller metastasering av melanom og lymfoblastiske leukemikreftceller ved administrasjon av natalizumab.

Ingen klastogene eller mutagene effekter av natalizumab ble observert i Ames test eller human kromosomavvikstest. Det ble ikke vist noen effekt av natalizumab på proliferasjon/cytotoksisitet av alfa4-integrin-positive tumorcellelinjer *in vitro*.

Det ble observert redusert fertilitet hos hunnmarssvin i én studie med høyere doser enn human dose. Natalizumab påvirket ikke fertiliteten til hannene.

Effekten av natalizumab på reproduksjon ble vurdert i fem studier, tre med marsvin og to med *cynomolgus*-aper. Disse studiene ga ingen bevis på teratogene effekter eller effekter på veksten til avkommet. I én studie med marsvin ble det registrert en liten reduksjon i overlevelsen til avkommet. I en studie med aper ble antallet aborter fordoblet i gruppen som fikk natalizumab 30 mg/kg sammenlignet med tilhørende kontrollgrupper. Dette var resultatet av en høy forekomst av abort i de behandlede gruppene i første kohort som ikke ble observert i andre kohort. Det er ikke registrert noen effekt på abortfrekvensen i noen andre studier. En studie av drektige *cynomolgus*-aper viste natalizumabrelaterte endringer hos fosteret som omfattet mild anemi, redusert blodplattetall, økt miltvekt og redusert lever- og thymusvekt. Disse endringene ble forbundet med økt ekstramedullær hematopoese i milten, thymusatrofi og redusert hematopoese i leveren. Blodplattetallet ble også redusert hos avkom av mordyr som ble behandlet med natalizumab frem til fødselen. Det var imidlertid ingen bevis på anemi hos dette avkommet. Alle endringene ble observert ved høyere doser enn human dose, og var reversible etter clearance av natalizumab.

Hos *cynomolgus*-aper behandlet med natalizumab frem til fødselen, ble lave nivåer av natalizumab funnet i brystmelken hos noen dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Histidin
Histidinmonohydroklorid
Polysorbat 80 (E 433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Ingen uforlikeligheter har blitt observert med polypropylensprøyte, poser av polyvinylklorid, polyetylen eller polypropylen eller med infusjonsslanger av polyvinylklorid eller polyuretan.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Fortynnet oppløsning

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, bør oppløsningen, fra et mikrobiologisk synspunkt, brukes umiddelbart. Hvis den fortynnede oppløsningen ikke brukes umiddelbart, må den oppbevares ved 2 °C–8 °C og infunderes innen 24 timer etter fortynning. Oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk er brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 ml konsentrat i et hetteglass (glass type I) med propp (brombutylgummi) og forsegling (aluminium) med "flip-off"-hette.

Pakningsstørrelse: Eske med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Bruksanvisning

- Undersøk hetteglasset for partikler før fortynning og administrasjon. Dersom det observeres partikler og/eller væsken i hetteglasset ikke er fargeløs eller klar til svakt opaliserende, må ikke hetteglasset brukes.

- Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning av oppløsningen til intravenøs (i.v.) infusjon. Ta ”flip-off”-hetten av hetteglasset. Stikk kanylen inn i hetteglasset gjennom midten av gummiproppen og trekk ut 15 ml konsentrat til infusjonsvæske.
- Tilsett de 15 ml av konsentratet til 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Snu forsiktig på oppløsningen for å blande fullstendig. Må ikke ristes.
- Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker.
- Undersøk det fortynnete legemidlet visuelt for partikler eller misfarging før administrasjon. Bruk ikke oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder partikler.
- Det fortynnete legemidlet skal brukes så snart som mulig, og innen 24 timer etter fortynning. Hvis det fortynnete legemidlet oppbevares ved 2 °C til 8 °C (skal ikke fryses), la oppløsningen varmes til romtemperatur før infusjon.
- Den fortynnete oppløsningen skal infunderes intravenøst i løpet av 1 time ved en hastighet på ca. 2 ml per minutt.
- Etter avsluttet infusjon skylles infusjonsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Hetteglasset er kun til engangsbruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz GmbH
 Biochemiestrasse 10
 6250 Kundl
 Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/23/1745/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Polpharma Biologics S.A.
Ul. Trzy Lipy 3
80-172 Gdańsk
Polen

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release:

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østerrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

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

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner i medlemslandet der Tyruko markedsføres, som forventes å forskrive/bruke Tyruko, har tilgang til / får følgende opplæringsmaterieil:

- Opplæringsmaterieil til lege:
 - Preparatomtale
 - Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering
- Informasjonspakke til pasient:
 - Pakningsvedlegg
 - Pasientkort
 - Skjema for oppstart av behandling og skjema for fortsettelse av behandling
 - Skjema for avslutning av behandling

Dette opplæringsmateriellet skal inneholde følgende hovedelementer:

Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering:

- Bakgrunnsinformasjon om den økte risikoen for atypiske/opportunistiske infeksjoner, spesielt PML, som kan forekomme ved behandling med Tyruko, inkludert en detaljert diskusjon av data (inkludert **epidemiologi, etiologi og patologi**) som gjelder utviklingen av PML hos pasienter som behandles med Tyruko.
- Informasjon knyttet til **identifiseringen av risikofaktorer** for PML forbundet med Tyruko, inkludert detaljer om algoritme for beregning av risiko for PML som oppsummerer risikoen for PML ut fra risikofaktor (ut fra anti-John Cunningham-virus (JCV)-antistoffstatus, tidligere behandling med immunsuppressiver og varighet av behandlingen (ut fra antall behandlingsår)), og stratifiserer denne risikoen ved en indeksverdi når dette er relevant.
- **Informasjon om utvidelse av doseringsintervallet for reduksjon av PML-risiko**, inkludert en påminnelse om den godkjente doseringsplanen.
- Inkludering av **veiledning for overvåking** ved bruk av MR og antistoffer mot JCV basert på risiko for PML, inkludert anbefalt tidsplan, protokoller og tolkning av resultater.
- Detaljer vedrørende **diagnostisering av PML**, inkludert hovedpunkter, klinisk vurdering (inkludert MR og laboratorietesting) og differensiering mellom PML og MS.
- Anbefalinger for **behandling** ved tilfeller av mistenkt PML, inkludert vurdering av effekten av plasmaferese/plasmautskifting og behandling av assosiert IRIS (immun rekonstitusjonsassosiert inflammatorisk syndrom).
- Detaljer om **prognosen** ved PML, inkludert informasjon om forbedret utfall som er sett ved asymptomatiske tilfeller av PML.

- En påminnelse om at uavhengig av forekomsten eller fraværet av risikofaktorer for PML, skal økt klinisk årvåkenhet med tanke på PML opprettholdes hos alle pasienter som behandles med Tyruko og i 6 måneder etter **avsluttet behandling**.
- En påminnelse om at nytte/risikoprofilen for Tyruko-behandling skal diskuteres med pasienten, og kravet om å gi informasjonspakken til pasienten.

Pasientkort:

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

Skjemaer for oppstart og fortsettelse av behandling:

- Informasjon om PML og IRIS, inkludert risikoen for å utvikle PML under behandling med Tyruko, stratifisert etter tidligere behandling med immunsuppressiver og JCV-infeksjon.
- Bekreftelse på at legen har diskutert risikoen for PML og risikoen for IRIS hvis behandlingen seponeres etter mistanke om PML, og bekreftelse på at pasienten forstår risikoen for PML og at de har fått en kopi av skjemaet og pasientkortet.
- Informasjon om pasienten og forskrivers navn.

Skjemaet for fortsettelse av behandling skal inneholde elementene i skjemaet for oppstart av behandling, samt et utsagn om at risikoen for PML øker med varigheten av behandlingen, og at behandling utover 24 måneder medfører ytterligere risiko.

Skjema for avslutning av behandling:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tyruko 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
natalizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker.
Se vedlegget for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
300 mg / 15 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Intravenøs bruk etter fortynning.
Skal ikke ristes etter fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/23/1745/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tyruko 300 mg sterilt konsentrat
natalizumab

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Intravenøs bruk etter fortynning. Skal ikke ristes.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg / 15 ml

6. ANNET

Tilleggsinformasjon som skal angis på den faste delen av klistreetiketten:

PC

Informasjon som skal angis på klistreetikett:

Tyruko 300 mg

natalizumab

15 ml

PC

EXP

Lot

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tyruko 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning natalizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Tyruko er og hva det brukes mot

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

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

Symptomer på multippel sklerose

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

De kan omfatte: problemer med å gå, nummenhet i ansikt, armer eller bein, problemer med synet, tretthet, en følelse av manglende balanse eller ørhet, blære- og tarmproblemer, problemer med å tenke og konsentrere seg, depresjon, akutte eller kroniske smerter, seksuelle problemer, stivhet og muskelspasmer. Når symptomene blusser opp, kalles det et *anfall* (også kalt en forverring eller et angrep). Når det oppstår et anfall, kan du merke symptomene plutselig, innen noen få timer, eller merke en langsam utvikling over flere dager. Symptomene dine vil så vanligvis forbedres gradvis (dette kalles en remisjon).

Hvordan Tyruko kan hjelpe

I studier har dette legemidlet omtrent halvert utviklingen av funksjonsnedsettelse som er forårsaket av MS, og redusert antallet MS-angrep med omtrent to tredeler. Mens du behandles med dette legemidlet

er det ikke sikkert du kan merke noen forbedring, men det kan hende at det likevel virker ved å forhindre at din MS blir verre.

2. Hva du må vite før du får Tyruko

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

Du må ikke få Tyruko:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Mulig hjerneinfeksjon (PML)

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

- Før oppstart av behandling sørger legen for at det **tas blodprøver av alle pasienter** for testing for JC-virusinfeksjon. JC-virus er et vanlig virus som vanligvis ikke gjør deg syk. PML er imidlertid forbundet med en økning av JC-virus i hjernen. Årsaken til denne økningen hos enkelte pasienter som får behandling med Tyruko, er ikke klar. Før og under behandling vil legen teste blodet ditt for å sjekke om du har antistoffer mot JC-virus, som er et tegn på at du er smittet av JC-virus.
- Legen din vil ordne med **magnetresonansavbildning (MR-undersøkelse)**, som vil bli gjentatt under behandlingen for å utelukke PML.
- **Symptomene på PML** kan ligne et MS-anfall (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*). Du kan også få PML opptil 6 måneder etter at behandlingen med Tyruko er avsluttet.
- **Informér legen så snart som mulig** hvis du legger merke til at MS-sykdommen din blir verre eller hvis du legger merke til nye symptomer mens du får behandling med Tyruko eller i opptil 6 måneder etterpå.
- **Informér partneren din eller dine omsorgspersoner** om hva de skal være oppmerksomme på (se også avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*). Noen symptomer kan være vanskelige for deg å legge merke til selv, som endringer i humør eller atferd, forvirring, og vanskeligheter med å snakke og kommunisere. Hvis du opplever noe av dette, **trenger du kanskje flere tester**. Fortsett å være oppmerksom på symptomer i opptil 6 måneder etter at behandlingen med Tyruko er avsluttet.

- Ta vare på pasientkortet du har fått av legen. Det inneholder denne informasjonen. Vis det til din partner eller dine omsorgspersoner.

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

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

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

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

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

Hvis noen får PML

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

Vær oppmerksom på andre infeksjoner

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

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

Endringer i blodplater

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Tyruko

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

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

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

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

Legen vil ta hensyn til risikoen for barnet og nytten for moren.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Tyruko inneholder natrium

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

3. Hvordan Tyruko blir gitt

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

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

Hvis du slutter å bruke Tyruko

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

Sjekke for allergiske reaksjoner

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

Dersom du har glemt å få Tyruko

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

Vil Tyruko alltid virke?

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

Tegn på en infeksjon i hjernen

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

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

Tegn på andre alvorlige infeksjoner

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

Tegn på en allergisk reaksjon

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

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

Tegn på mulige leverproblemer

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

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

Andre bivirkninger

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

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

Vanlige (oppstår hos opptil 1 av 10 personer)

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

Mindre vanlige (oppstår hos opptil 1 til 100 personer)

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

Sjeldne (oppstår hos opptil 1 av 1 000 personer)

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

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

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

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Tyruko

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Uåpnet hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fortynnet oppløsning:

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tyruko

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

Andre innholdsstoffer er:

Natriumklorid (se avsnitt 2 «Tyruko inneholder natrium»)

Histidin

Histidinmonohydroklorid

Polysorbat 80 (E 433)

Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Tyruko ser ut og innholdet i pakningen

Tyruko er en fargeløs, klar til lettopalescerende oppløsning (sterilt konsentrat).

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1. Undersøk hetteglasset med Tyruko for partikler før fortynning og administrasjon. Dersom det observeres partikler og/eller væsken i hetteglasset ikke er fargeløs eller klar til svakt opaliserende, må ikke hetteglasset brukes.
2. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning av legemidlet. Ta ”flip-off”-hetten av hetteglasset. Stikk kanylen inn i hetteglasset gjennom midten av gummiproppen og trekk ut 15 ml konsentrat til infusjonsvæske.
3. Tilsett de 15 ml av konsentratet til 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Snu forsiktig på oppløsningen for å blande fullstendig. Må ikke ristes.
4. Tyruko skal ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker.
5. Undersøk det fortynnete legemidlet visuelt for partikler eller misfarging før administrasjon. Bruk ikke oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder partikler.
6. Det fortynnete legemidlet skal brukes så snart som mulig, og innen 24 timer etter fortynning. Hvis det fortynnete legemidlet oppbevares ved 2 °C til 8 °C (skal ikke fryses), la oppløsningen varmes til romtemperatur før infusjon.
7. Den fortynnete oppløsningen skal infunderes intravenøst i løpet av 1 time ved en hastighet på ca. 2 ml per minutt.
8. Etter avsluttet infusjon skylles infusjonsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
9. Hetteglasset er kun til engangsbruk.
10. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet protokollføres.
11. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.