

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

TYSABRI 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 murin cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium. Når legemidlet er oppløst i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), inneholder det 17,7 mmol (eller 406 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Fargeløs, klar til svakt opaliserende oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

TYSABRI er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapserende remitterende multippel sklerose for følgende pasientgrupper:

- Voksne pasienter på 18 år eller eldre med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et beta-interferon eller glatirameracetat.

Disse kan defineres som pasienter som ikke har respondert på et fullstendig og adekvat behandlingsregime (vanligvis minst ett års behandling) med et beta-interferon eller glatirameracetat. Pasientene bør ha hatt minst ett anfall foregående år mens de var under behandling, og ha minst ni T2-hyperintense lesjoner påvist ved kranial magnetisk resonanstomografi (MRI) eller minst én gadoliniumforsterkende lesjon. En "ikke-responder" kan også defineres som en pasient med uendret eller økt anfallsfrekvens eller pågående, alvorlige anfall, sammenlignet med foregående år.

eller

- Voksne pasienter på 18 år eller eldre med raskt utviklende alvorlig relapserende remitterende multippel sklerose, definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og

med én eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MRI av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonsmengden sammenlignet med tidligere MRI av nyere dato.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Pasientene som behandles med TYSABRI må gis pasientkortet og informeres om risikoen forbundet med legemidlet (se også pakningsvedlegget). Etter 2 års behandling bør pasientene igjen informeres om risikoen forbundet med TYSABRI, 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 MRI skal være tilgjengelig.

Pasientene kan bytte direkte fra beta-interferon eller glatirameracetat til natalizumab, forutsatt at det ikke foreligger relevante behandlingsrelaterte unormale funn, f.eks. nøytropeni. Hvis det foreligger behandlingsrelaterte unormale funn, må ikke behandling med natalizumab startes før tilstanden er normalisert.

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 med TYSABRI påbegynnes (se også pkt. 4.4).

Dosering

TYSABRI 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, dobbeltblindede 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 TYSABRI, 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

TYSABRI 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.

Pediatrik populasjon

TYSABRI er kontraindisert hos barn under 18 år (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

TYSABRI er til intravenøs bruk.

For instruksjoner vedrørende 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.

TYSABRI må ikke administreres som en bolusinjeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor natalizumab 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, f.eks. mitoksantron eller cyklofosamid, se også pkt. 4.4 og 4.8).

Kombinasjon med beta-interferoner eller glatirameracetat.

Kjent aktiv malignitet, unntatt pasienter med kutant basalcellekarsinom.

Barn og ungdom under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Bruk av TYSABRI 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 TYSABRI-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 TYSABRI. 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 TYSABRI.
- Bruk av immunsuppressiver før behandling med TYSABRI.

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

Hos pasienter som anses å ha høy risiko skal behandling med TYSABRI 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 TYSABRI-behandling. Testing for anti-JCV-antistoffer i serum anbefales før behandling med TYSABRI 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. Testing for anti-JCV-antistoffer skal ikke utføres i løpet av eller mindre enn to uker etter plasmautskifting, fordi antistoffer er blitt fjernet fra serum.

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

MRI-undersøkelse for PML

Før behandling med TYSABRI initieres bør det foreligge en ny (vanligvis ikke eldre enn 3 måneder) MRI, som skal brukes som referanse. Denne bør gjentas minst én gang i året. Hyppigere MRI-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 TYSABRI i mer enn 2 år **og** har tidligere fått immunsuppressiv behandling),
- eller
- Pasienter med en høy anti-JCV-antistoffindeks som har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år og som ikke tidligere har fått immunsuppressiv behandling.

Gjeldende data tyder på at risikoen for PML er lav ved en indeks på 0,9 eller lavere, og øker betydelig ved en indeks på over 1,5 hos pasienter som har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år (se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” for ytterligere informasjon).

PML skal vurderes som en differensialdiagnose hos alle MS-pasienter som får TYSABRI og som utvikler neurologiske symptomer og/eller nye hjernelesjoner sett på MRI. Tilfeller av asymptomatisk PML basert på MRI 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 TYSABRI.

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 nevrologisk 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 MRI-skanning, fortrinnsvis med kontrast (sammenlignet med MRI ved baseline før behandling), testing av cerebrospinalvæske for JC-virus-DNA og gjentatt nevrologisk evaluering, som beskrevet i ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” (se Veiledning). 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 doseringen med TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI.

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

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

PML og IRIS (“Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome”)

IRIS oppstår hos nesten alle TYSABRI-behandlede pasienter med PML etter seponering eller fjerning av legemidlet, f.eks. ved plasmautskifting (se pkt. 5.2). IRIS antas å skyldes gjenoppretting av immunfunksjonen hos pasienter med PML, noe som kan føre til alvorlige nevrologiske komplikasjoner, og som kan være dødelig. Det bør iverksettes overvåking med tanke på utvikling av IRIS, som har oppstått i løpet av få dager til flere uker etter plasmautskifting hos TYSABRI-behandlede pasienter med PML, 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 TYSABRI, 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 TYSABRI som monoterapi (se pkt. 4.8).

TYSABRI 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 TYSABRI etter markedsføring (se pkt. 4.8). Hvis herpesencefalitt eller -meningitt oppstår, skal legemidlet seponeres og egnet behandling mot herpesencefalitt eller -meningitt gis.

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

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

Veiledning

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

Legene må diskutere nytte og risiko av TYSABRI-behandlingen 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 TYSABRI.

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 TYSABRI, 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 TYSABRI 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.

Ved første symptomer eller tegn på overfølsomhet må administrasjonen av TYSABRI avbrytes og egnet behandling igangsettes.

Hos pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon må TYSABRI-behandlingen avbrytes permanent.

Samtidig eller tidligere immunsuppressiv behandling

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

Pasienter som tidligere har vært behandlet med immunsuppressiver har økt risiko for å utvikle 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 med TYSABRI påbegynnes (se pkt. 4.3).

I kliniske fase III-studier med MS-pasienter, ble samtidig behandling av anfall med en kort kur med kortikosteroider ikke forbundet med økt infeksjonshyppighet. Korte kurer med kortikosteroider kan brukes i kombinasjon med TYSABRI.

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 TYSABRI og en økt forekomst av overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8).

Pasienter som har fått en innledende, kort eksponering for TYSABRI 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 TYSABRI.

Hepatiske hendelser

Etter markedsføring er det rapportert spontane, alvorlige bivirkninger i form av leverskader. 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 med TYSABRI ble gjenopptatt. Noen pasienter som tidligere har hatt unormale leverprøver har opplevd en forverring av unormale leverprøver under behandling med TYSABRI. 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 TYSABRI avbrytes.

Avbryte behandling med TYSABRI

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 i TYSABRI

TYSABRI inneholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium per hetteglass med legemiddel. Når legemidlet er oppløst i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), inneholder det 17,7 mmol (eller 406 mg) natrium per dose. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

TYSABRI er kontraindisert i kombinasjon med beta-interferoner eller glatirameracetat (se pkt. 4.3).

Immuniseringer

I en randomisert, åpen studie med 60 pasienter med relapsende 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 TYSABRI i 6 måneder sammenlignet med en ubehandlet kontrollgruppe. Levende vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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 TYSABRI har noen effekt på utfallet av graviditeten.

I det avsluttede prospektive graviditetsregisteret for TYSABRI 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 tilsvarer 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 TYSABRI.

I publisert litteratur er det rapportert tilfeller av forbigående mild til moderat trombocytopeni og anemi hos spedbarn født av kvinner som var eksponert for TYSABRI i tredje trimester av graviditeten. Det anbefales derfor at nyfødte av kvinner som har vært eksponert for legemidlet i tredje trimester av graviditeten overvåkes for mulige hematologiske avvik.

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

Amming

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

Fertilitet

Redusert fertilitet ble observert hos hunnmarsvin i én studie ved doser som overskrider human dose. Natalizumab påvirker 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

Det er ikke gjennomført studier av påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner ved bruk av TYSABRI. Fordi svimmelhet er hyppig rapportert, må imidlertid pasienter som opplever denne bivirkningen frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner til dette har gått over.

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 %).

Bivirkningene som ble rapportert med høyest forekomst i placebokontrollerte studier med pasienter med multippel sklerose som fikk anbefalt dose av natalizumab, var svimmelhet, kvalme, urtikaria og stivhet forbundet med infusjon.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som ble rapportert for natalizumab med en forekomst på 0,5 % høyere enn det som ble rapportert for placebo, er vist nedenfor.

Reaksjoner er rapportert som foretrukne termer i henhold til MedDRAs konvensjoner og klassifisering av organsystem. Frekvensen ble definert som følger:

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRAs organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Nasofaryngitt	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Urtikaria	Vanlige
	Overfølsomhet	Mindre vanlige
Neurologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Vanlige
	Kvalme	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Rigor	Vanlige
	Pyreksi	Vanlige
	Fatigue	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsreaksjoner

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 TYSABRI. 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

Antistoffer mot natalizumab ble funnet hos 10 % av pasientene i 2-årige kontrollerte kliniske studier med MS-pasienter. Persisterende anti-natalizumab antistoffer (én positiv test som var reproducerbar ved retesting minst 6 uker senere) ble utviklet hos ca. 6 % av pasientene. Antistoffer ble påvist ved bare ett tilfelle hos ytterligere 4 % av pasientene. Persisterende antistoffer ble forbundet med en betydelig reduksjon i effekten av TYSABRI og en økt forekomst av overfølsomhetsreaksjoner. Ytterligere infusjonsrelaterte reaksjoner forbundet med persisterende antistoffer omfattet rigor, kvalme, oppkast og rødme (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 natalizumabbehandling 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 multippel sklerose som får TYSABRI. Varigheten av behandlingen med TYSABRI før utbruddet varierte fra noen måneder til flere år (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 TYSABRI 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 TYSABRI 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 for 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 TYSABRI 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 celletypene, men gjennomsnittlig celletall holdt seg innenfor normalområdet. Under behandlingen med TYSABRI 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 legemidlet, 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 TYSABRI-behandlingen ble seponert, gikk de forhøyede eosinofilnivåene tilbake til opprinnelig nivå.

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

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04A A23

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 molekulære 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. Leukocytmmigrering 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

Effekten som monoterapi er evaluert i én randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie over 2 år (AFFIRM-studien) med pasienter med relapserende remitterende MS 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 TYSABRI 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. MRI-evaluering av T1-vektede gadolinium (Gd)-forsterkende lesjoner og T2 hyperintense lesjoner ble utført hvert år.

Studiens innhold og resultater er vist i tabellen nedenfor.

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 MRI	
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 %
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	
MRI (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-forsterkende 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 $\geq 1,0$ 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 relapserende remitterende MS (pasienter med 2 eller flere anfall og 1 eller flere Gd+-lesjoner), var den årlige anfallsfrekvensen 0,282 i gruppen behandlet med TYSABRI (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.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TYSABRI i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved multipel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

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 23-29 mikrog/ml. Forventet tid til steady state var ca. 36 uker.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført på prøver fra over 1100 MS-pasienter som fikk doser av natalizumab i området 3-6 mg/kg. Av disse fikk 581 pasienter en fast dose på 300 mg som monoterapi. Gjennomsnittlig \pm SD clearance ved steady state var $13,1 \pm 5,0$ ml/time, med en gjennomsnittlig \pm SD halveringstid på 16 ± 4 dager. I analysene ble effekten av utvalgte kovariater (inkludert kroppsvekt, alder, kjønn, lever- og nyrefunksjon og tilstedeværelse av anti-natalizumab-antistoffer) på farmakokinetikken undersøkt. Kun kroppsvekt og tilstedeværelse av anti-natalizumab-antistoffer ble funnet å påvirke natalizumabfordelingen. Det ble funnet at kroppsvekt påvirket clearance mindre enn proporsjonalt, slik at en endring i kroppsvekt på 43 % førte til en endring i clearance på 31-34 %. Endringen i clearance var ikke klinisk signifikant. Forekomsten av persisterende anti-natalizumab-antistoffer økte clearance av natalizumab ca. 3 ganger. Dette er i samsvar med de reduserte serumkonsentrasjonene av natalizumab som ble observert hos pasienter som var persisterende antistoffpositive (se pkt. 4.8).

Farmakokinetikken til natalizumab hos pediatriske MS-pasienter eller pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

Effekten av plasmautskifting på natalizumabclearance og -farmakodynamikk ble undersøkt i en studie med 12 MS-pasienter. Den anslåtte totale mengden natalizumab som var fjernet etter tre plasmautskiftinger (med intervall på 5-8 dager) var ca. 70-80 %. Dette kan sammenlignes med ca. 40 % som er sett i tidligere studier, der målingene ble gjort etter seponering av natalizumab over en lignende observasjonsperiode. Virkningen av plasmautskifting på restitusjonen av lymfocyttmigrering og den endelige kliniske nytten er ukjent.

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 bevegelsesmønster 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 marssvin og to med *cynomolgus*-aper. Disse studiene ga ingen bevis på teratogene effekter eller effekter på veksten til avkommet. I én studie med marssvin 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 blodplattell, økt miltvekt og redusert lever- og thymusvekt. Disse endringene ble forbundet med økt ekstramedullær hematopoese i milten, thymusatrofi og redusert hematopoese i leveren. Blodplattellet 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80 (E 433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

TYSABRI må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Fortynnet oppløsning

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

Bruksanvisning:

- Undersøk hetteglasset med TYSABRI 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 TYSABRI infusjonsvæske 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 TYSABRI-oppløsningen for å blande fullstendig. Må ikke ristes.
- TYSABRI må 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 8 timer etter fortynning. Hvis det fortynnete legemidlet oppbevares ved 2 °C–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/minutt.
- Etter avsluttet infusjon skylles infusjonsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Hetteglasset er kun til engangsbruk.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/346/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juni 2006

Dato for siste fornyelse:

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(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) 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(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release:

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

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)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

På grunnlag av hvordan pasienter som behandles med TYSABRI 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.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen må, etter diskusjon og avtale med nasjonale legemiddelmyndigheter i hvert medlemsland der TYSABRI markedsføres, sørge for at alle leger som har planer om å forskrive TYSABRI, får en legepakke som inneholder følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg
- Informasjon til legen om TYSABRI
- Pasientkort
- Skjemaer for igangsetting av behandling og fortsatt behandling
- Skjema for seponering av behandling

Informasjonen til legen om TYSABRI skal inneholde følgende hovedelementer:

- At TYSABRI-behandling skal igangsettes og overvåkes kontinuerlig av legespesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av nevrologiske lidelser, ved sykehus med nødvendig tilgang til MRI
- Informasjon om at atypiske/opportunistiske infeksjoner, særlig PML, kan oppstå ved bruk av TYSABRI, og omfatter:
 - o At risikoen for PML øker med varigheten av behandlingen, og at behandling utover 24 måneder medfører ytterligere risiko, og andre faktorer som er forbundet med en økt risiko for utvikling av PML
 - Forekomst av anti-JC-virus-antistoffer
 - Nivå av antistoffrespons (-indeks) hos pasienter som ikke tidligere har fått immunsuppressiv behandling
 - Behandling med immunsuppressiver før behandling med TYSABRI
 - o En klassifisering av risikoen for å utvikle PML basert på risikofaktorene som er funnet og angivelse av PML-risikoen i et gitt tidsintervall av behandlingen, samt den kumulative risikoen for PML
 - o Diagnostisering av og prognose for symptomatisk og asymptomatisk PML
 - differensiering mellom PML og MS
 - o Algoritme for håndtering av PML
 - o Anbefaling om at det bør utføres MRI-skanninger på følgende tidspunkter:
 - Innen 3 måneder før oppstart av behandling med TYSABRI
 - Årlig under behandling med TYSABRI
 - Hyppigere MRI-undersøkelser (f.eks. hver 3. til 6. måned) hos pasienter med høy risiko for PML
 - Ved første tegn på symptomer som kan tyde på PML
 - o Beskrivelse av MRI-protokoller for undersøkelser ved baseline, rutinemessige undersøkelser og ved mistanke om PML
 - o Testing for anti-JCV-antistoffer, hyppighet av testing, tolking av kvalitative og kvantitative resultater, prevalens av JCV-antistoffer i serum og frekvens av serokonvertering over tid
 - o Plan for overvåking etter seponering av TYSABRI

- o Behovet for å informere pasientene om nytte og risiko forbundet med TYSABRI og gi dem:
 - en kopi av skjema for igangsetting av behandling
 - et pasientkort med en kjernetekst som er avtalt med CHMP
- o Hvis behandlingen skal fortsettes i mer enn 24 måneder, må pasientene informeres om den økte risikoen for PML og få en kopi av skjemaet for fortsatt behandling
- o Mulighet for andre opportunistiske infeksjoner
- o Nødvendigheten av å informere nasjonale legemiddelmyndigheter om alle tilfeller av PML
- Informasjon om følgende bivirkninger:
 - o Infusjonsreaksjoner
 - o Overfølsomhetsreaksjoner
 - o Antistoffdannelse
- Informasjon om alle registrerings- eller overvåkingssystemer som er satt opp i medlemslandet og hvordan pasienter skal registreres

Skjemaet for igangsetting av behandling skal inneholde følgende elementer:

- At formålet med skjemaet for igangsetting av behandling er å gi pasienten informasjon om PML og IRIS
- Informasjon om PML og IRIS, inkludert risikoen for å utvikle PML under behandling med TYSABRI, klassifisert iht. tidligere behandling med immunsuppressiver og JC-virus-infeksjon
- Bekreftelse på at legen har diskutert risikoen for PML og risikoen for IRIS hvis behandlingen seponeres etter mistanke om PML
- Bekreftelse på at pasienten forstår risikoen for PML og at de har fått en kopi av skjemaet og pasientkortet
- Informasjon om pasienten, underskrift og dato
- Forskriverens navn, underskrift og dato
- Dato da behandlingen startet

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TYSABRI 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
natalizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat; dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat; natriumklorid; polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker.

Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 x 15 ml hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk.
Fortynnes før infusjon.
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 (2 °C–8 °C). 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**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/346/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TYSABRI 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
natalizumab
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Fortynnes før infusjon. Skal ikke ristes etter fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

15 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TYSABRI 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 som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må kjenne til før du får TYSABRI og under behandlingen med TYSABRI.

- 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 TYSABRI, fordi bivirkninger kan oppstå også etter at du har avsluttet behandlingen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- 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 TYSABRI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TYSABRI
3. Hvordan du bruker TYSABRI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TYSABRI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TYSABRI er og hva det brukes mot

TYSABRI inneholder virkestoffet natalizumab. Dette virkestoffet kalles et monoklonalt antistoff. Disse antistoffene virker ved å binde seg til proteiner i kroppen, slik at den skadelige effekten av dette proteinet opphører.

TYSABRI brukes til å behandle multippel sklerose (MS). MS forårsaker betennelse i hjernen, som skader nervecellene. TYSABRI hindrer at cellene som forårsaker betennelsen kommer inn i hjernen din. Dette gjør at nerveskaden forårsaket av MS blir mindre.

Hva er symptomene på multippel sklerose?

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

Symptomene kan omfatte: problemer med å gå, nummenhet i ansikt, armer eller bein, problemer med å se, 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 langsom utvikling over flere dager. Symptomene dine vil så vanligvis forbedres gradvis (dette kalles en remisjon).

I kliniske forsøk har TYSABRI omtrent halvert forverringen av funksjonsnedsettelsen som er forårsaket av MS, og redusert antallet MS-angrep med omtrent to tredeler. Når du får TYSABRI, er det ikke sikkert du kan merke noen forbedringer, men det kan hende at TYSABRI likevel virker ved å forhindre at din MS blir verre.

2. Hva du må vite før du bruker TYSABRI

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

Bruk ikke TYSABRI

- dersom du er allergisk overfor natalizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom legen din har fortalt deg at du har PML (progressiv multifokal leukoencefalopati). PML er en sjelden infeksjon i hjernen.
- dersom legen din forteller deg at du har alvorlige problemer med immunforsvaret (på grunn av sykdom, f.eks. HIV, eller på grunn av et legemiddel du bruker eller tidligere har brukt, f.eks. mitoksantron eller cyklofosfamid).
- dersom du bruker enten beta-interferon eller glatirameracetat. Disse legemidlene brukes ved MS og kan ikke brukes sammen med TYSABRI (se avsnittet "Andre legemidler og TYSABRI" nedenfor).
- dersom du har en aktiv kreftsykdom (med mindre det er en type hudkreft som kalles basalcellekarsinom).
- dersom du er under 18 år.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker TYSABRI.

Infeksjoner

Si fra til legen **umiddelbart** hvis du har, eller tror du har, en eller annen form for infeksjon (se bivirkninger). Enkelte andre infeksjoner enn PML kan også være alvorlige og kan skyldes virus eller bakterier, eller ha andre årsaker.

Det har forekommet tilfeller av en sjelden hjerneinfeksjon som kalles PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) hos pasienter som har fått TYSABRI. PML kan føre til alvorlig uførhet eller død.

- Symptomene på PML kan ligne et MS-anfall (f.eks. svekkelse eller synsendringer). Det er derfor svært viktig at du kontakter legen din så snart som mulig hvis du tror at din MS blir verre eller hvis du legger merke til nye symptomer, mens du får behandling med TYSABRI eller i opptil 6 måneder etter at behandlingen med TYSABRI er avsluttet.
- Snakk med partneren din eller dine omsorgspersoner, og informer dem om behandlingen. Det kan oppstå symptomer som du selv ikke legger merke til, som endringer i humør eller atferd, hukommelsessvikt og vanskeligheter med å snakke og kommunisere. Dette må kanskje legen din undersøke ytterligere for å kunne utelukke PML. Du bør være oppmerksom på symptomer som kan oppstå i opptil 6 måneder etter at behandlingen med TYSABRI er avsluttet.
- Du finner også denne informasjonen i pasientkortet du har fått av legen din. Det er viktig at du tar vare på dette pasientkortet og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

PML er forbundet med en ukontrollert økning av JC-virus i hjernen, men årsaken til denne økningen hos noen pasienter som behandles med TYSABRI er ukjent. En tilstand som kalles JCV-GCN (JC-virus-granulacellenevrontopati) er også forårsaket av JC-virus, og har forekommet hos enkelte pasienter som har fått TYSABRI. Symptomene på JCV-GCN ligner symptomene på PML. JC-virus er

et vanlig virus som mange mennesker er smittet av, men det forårsaker vanligvis ikke noen merkbar sykdom.

Legen din kan ta en blodprøve for å undersøke om du har antistoffer mot JC-viruset før du starter behandlingen med TYSABRI. Disse antistoffene er et tegn på at du er blitt smittet av JC-virus. Legen din kan gjenta denne blodprøven mens du får behandling med TYSABRI for å undersøke om noe er endret.

Risikoen for PML når du får TYSABRI er høyere:

- hvis du har antistoffer mot JC-viruset i blodet.
- jo lenger du får behandling, særlig hvis du har fått behandling i mer enn to år.
- hvis du tidligere har tatt et såkalt immunhemmende legemiddel. Denne type legemiddel svekker immunforsvaret.

Hvis du har alle de tre risikofaktorene som er beskrevet ovenfor, er risikoen for å få PML høyere.

Hvis du ikke tidligere har fått behandling med immunhemmende legemidler og du har fått TYSABRI i minst 2 år, kan nivået ditt av antistoffer mot JC-viruset ha sammenheng med risikoen for å få PML.

Hos personer med lavere risiko for PML, kan legen gjenta testen med jevne mellomrom for å undersøke om noe er endret:

- hvis du ikke har antistoffer mot JC-viruset i blodet ELLER
- hvis du har fått behandling i mer enn 2 år og du har et lavere nivå av antistoffer mot JC-viruset i blodet.

Du bør diskutere med legen om TYSABRI er den mest egnede behandlingen for deg før du starter behandlingen med TYSABRI eller dersom du har brukt TYSABRI i mer enn to år.

Hos pasienter med PML er det sannsynlig at det oppstår en reaksjon som kalles IRIS ("Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome" eller immunrekonstitusjonssyndrom) etter behandling mot PML, når TYSABRI fjernes fra kroppen. IRIS kan føre til at tilstanden din blir verre, og omfatter også forverret hjernefunksjon.

Allergiske reaksjoner

Noen få pasienter har fått en allergisk reaksjon på TYSABRI. Legen kontrollerer om du får allergiske reaksjoner under infusjonen og i 1 time etterpå.

Virker TYSABRI alltid?

Hos noen få pasienter som bruker TYSABRI, kan kroppens naturlige forsvar over tid forhindre TYSABRI fra å virke på riktig måte (kroppen utvikler antistoffer mot TYSABRI). Legen din kan avgjøre om TYSABRI virker på riktig måte for deg eller ikke ved å ta en blodprøve. Om nødvendig stoppes TYSABRI-behandlingen.

Andre legemidler og TYSABRI

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

- Du **må ikke** bruke TYSABRI hvis du får behandling med andre legemidler mot MS, f.eks. beta-interferoner eller glatirameracetat.
- Det er ikke sikkert at du kan bruke TYSABRI hvis du får eller tidligere har fått behandling med legemidler som påvirker immunforsvaret, f.eks. mitoksantron eller cyklofosamid.

Graviditet og amming

Rådfør deg 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 TYSABRI hvis du er gravid, med mindre du har diskutert dette med legen din først. Informer legen din straks dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller hvis du planlegger å bli gravid.
- **Du skal ikke** amme mens du bruker TYSABRI. Rådfør deg med legen din om du bør velge å amme eller bruke TYSABRI.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke undersøkt om TYSABRI påvirker evnen til å kjøre og bruke maskiner. Hvis du opplever svimmelhet, en vanlig bivirkning, må du imidlertid ikke kjøre eller bruke maskiner.

TYSABRI inneholder natrium

Hvert hetteglass med TYSABRI inneholder 2,3 mmol (eller 52 mg) natrium. Etter fortynning 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 du bruker TYSABRI

TYSABRI blir gitt til deg av en lege som har erfaring med behandling av MS.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

- Den anbefalte dosen til voksne er 300 mg gitt én gang hver 4. uke.
- TYSABRI 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 administrasjon av TYSABRI finnes bakerst i dette pakningsvedlegget.
- Det er viktig å fortsette med legemidlet så lenge du selv og legen din er enige om at det hjelper deg. Sammenhengende behandling med TYSABRI er viktig, særlig i de første månedene av behandlingen. Grunnen til dette er at pasienter som hadde fått én eller to doser med TYSABRI og deretter hadde et avbrudd i behandlingen på tre måneder eller mer, hadde større sannsynlighet for å få en allergisk reaksjon når behandlingen ble startet på nytt.

Dersom du har glemt å få TYSABRI

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

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege har fortalt deg. Rådfør deg med lege hvis du er usikker.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om TYSABRI.

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:

Symptomer på alvorlig infeksjon, som kan være:

- Feber av ukjent årsak
- Kraftig diaré
- Kortpustethet

- Langvarig svimmelhet
- Hodepine
- Vekttap
- Likegyldighet

En gruppe symptomer forårsaket av en alvorlig infeksjon i hjernen. Dette kan være:

- 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 i hjernehinnen (*meningitt*).

Tegn på allergi mot TYSABRI, under eller kort tid etter infusjonen:

- 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).

Tegn på mulige leverproblemer:

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

TYSABRI kan også gi andre bivirkninger.

Bivirkningene er oppført nedenfor etter hvor hyppig de er rapportert i kliniske studier:

Vanlige bivirkninger som kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer:

- Urinveisinfeksjon
- Sår hals og rennende eller tett nese
- Skjelving
- Kløende utslett (elveblest)
- Hodepine
- Svimmelhet
- Kvalme
- Oppkast
- Leddsmerter
- Feber
- Utmattelse (fatigue)

Mindre vanlige bivirkninger som kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer:

- Alvorlig allergi (overfølsomhet)
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Sjeldne bivirkninger som kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer:

- Uvanlige infeksjoner (såkalte "opportunistiske infeksjoner")
- Alvorlig anemi (nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre at huden din blir blek og at du blir kortpustet eller føler at du mangler energi)

Kontakt lege så snart som mulig dersom du tror du har en infeksjon.

Vis pasientkortet og dette pakningsvedlegget til alle leger som behandler deg, ikke bare til nevrologen din.

Du finner også informasjon om dette i pasientkortet du har fått av legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 TYSABRI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Uåpnet hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fortynnet oppløsning:

Bør brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom den fortynnete oppløsningen ikke brukes umiddelbart, må den oppbevares ved 2 °C–8 °C og infunderes innen 8 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 TYSABRI

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

Andre innholdsstoffer er:

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat,

Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat,

Natriumklorid (se avsnitt 2 ”TYSABRI inneholder natrium”),

Polysorbat 80 (E 433),

Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan TYSABRI ser ut og innholdet i pakningen

TYSABRI er en klar, fargeløs til lett ugjennomsiktig væske.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biogen Idec Limited

Innovation House

70 Norden Road

Maidenhead

Berkshire

SL6 4AY

Storbritannia

Tilvirker

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmark

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 00 52 50

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1. Undersøk hetteglasset med TYSABRI 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 TYSABRI infusjonsvæske 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.
3. Tilsett de 15 ml av konsentratet til 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Snu forsiktig på TYSABRI-oppløsningen for å blande fullstendig. Må ikke ristes.
4. TYSABRI må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker.
5. Undersøk det fortynnede legemidlet visuelt for partikler eller misfarging før administrasjon. Bruk ikke oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder partikler.
6. Det fortynnede legemidlet skal brukes så snart som mulig, og innen 8 timer etter fortynning. Hvis det fortynnede legemidlet oppbevares ved 2 °C–8 °C (skal ikke fryses), la oppløsningen varmes til romtemperatur før infusjon.
7. Den fortynnede oppløsningen skal infunderes intravenøst i løpet av 1 time ved en hastighet på ca. 2 ml/minutt.
8. Etter avsluttet infusjon skylles infusjonsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
9. Hetteglasset er kun til engangsbruk.
10. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.