

immunsuppressiver testes på nytt hver 6. måned fra 6. måned fra og med tidspunktet de har fått behandling i 2 år. Tester for anti-JCV-antistoffer (ELISA) skal ikke brukes til diagnostisering av PML. Bruk av plasmafereose/plasmatskiftning eller i.v. immunoglobulin (IVIg) kan påvirke tolkning av anti-JCV-antistoffester i serum. Testing skal ikke utføres >2 uker etter plasmatskiftning eller <6 måneder etter bruk av IVIg. Se «Informasjon til legen og retningsslinjer for håndtering» for ytterligere informasjon om testing for anti-JCV-antistoffer. MR-undersøkelse: Ny (vanligvis ikke >3 måneder) MR bør foreligge som referanse for behandling initieres, og gjentas minst 1 gang i året. Hyppigere MR (f.eks. hver 3.-6. måned) ved bruk av forkortet protokoll, bør vurderes ved høyere risiko for PML (dvs. pasienter som har alle 3 risikofaktorer eller som har høy anti-JCV-antistoffindeks og som er behandlet med natalizumab) >2 år og som ikke tidligere er behandlet med immunsuppressiver). Risikoen for PML synes å være lav ved indeks <0,9 og øker betydelig ved indeks >1,5 ved behandling med natalizumab i >2 år. Det er ukjent om bytte fra sykdomsmodifiserende behandling med immunsuppressiv effekt til natalizumab gir økt risiko for PML, og pasienten bør derfor overvåkes hyppigere (dvs. som ved bytte fra immunsuppressiver til natalizumab). PML skal vurderes som differensialdiagnose hos alle MS-pasienter som får natalizumab og som utvikler neurologiske symptomer og/eller nye hjernelesjoner sett på MR. Asymptomatisk PML basert på MR og positiv JCV-DNA i cerebrospinalvæsken er sett. Se «Informasjon til legen og retningsslinjer for håndtering» for ytterligere informasjon om håndtering av risiko for PML. Ved mistanke om PML eller JCV-GCN må videre dosering utsettes til PML er utelukket. Det bør avgjøres om symptomene er tegn på neurologisk dysfunksjon og om de er typiske for MS eller forenlig med PML eller JCV-GCN. Ved tvil bør det gjøres ytterligere evaluering, inkl. MR-skanning, fortrinnsvis med kontrast (sammenlignet med MR før behandling), testing av cerebrospinalvæske for JC-virus-DNA og gjentatt neurologisk evaluering iht. «Informasjon til legen og retningsslinjer for håndtering». Doseringen kan gjenopptas når PML og/eller JCV-GCN er utelukket (om nødvendig ved gjentatt klinisk undersøkelse, bildeledende diagnostikk og/eller laboratorieuundersøkelser hvis det fortsatt er klinisk mistanke). Legen bør være spesielt oppmerksom på symptomer som kan tyde på PML eller JCV-GCN og som pasienten selv kanskje ikke merker (f.eks. kognitive eller psykiatriske symptomer eller cerebellart syndrom). Pasienten bør rådes til å informere partner/omsorgspersoner om behandlingen, fordi disse kan legge merke til symptomer som pasienten selv ikke er klar over. Pasienten/legen bør fortsette å følge samme overvåkningsprotokoll og være oppmerksom på ev. nye tegn eller symptomer som kan tyde på PML i ca. 6 måneder etter seponering. Ved utvikling av PML må behandlingen avbrytes permanent. Forbedring er sett etter rekonstitusering av immunsystemet hos immunkompromitterte pasienter med PML. Ingen forskjell i 2-års overlevelse er sett etter PML-diagnose mellom pasienter som fikk plasmatskiftning og de som ikke fikk det. Det er andre vurderinger vedrørende behandling av PML, se «Informasjon til legen og retningsslinjer for håndtering». **IRIS (immunrekonstitusjonssyndrom)**: Oppstår hos nesten alle pasienter med PML etter seponering/fjerning av legemidlet. Kan føre til alvorlige, potensielt dødelige neurologiske komplikasjoner. Overvåking mht. IRIS og egnet behandling av assosiert inflammasjon under restitusering fra PML bør iverksettes (se «Informasjon til legen og retningsslinjer for håndtering» for ytterligere informasjon). **Infeksjoner, inkl. andre opportunistiske infeksjoner**: Andre opportunistiske infeksjoner er hovedsakelig sett hos pasienter med Crohns sykdom som var immunkompromitterte, eller ved signifikant komorbiditet, men økt risiko kan ikke utelukkes hos pasienter under slik komorbiditet. Opportunistiske infeksjoner er også funnet hos MS-pasienter behandlet med natalizumab som monoterapi. Natalizumab øker risikoen for utvikling av encefalitt og meningitt pga. herpes simplex- og varicella zoster-virus. Avbrutte, livstruende og enkelte fatale tilfeller er sett ved MS (fra noen måneder til flere år etter behandlingsoppstart). Ved herpesencefalitt eller -meningitt skal preparatet seponeres og egnet behandling gis. Akutt retinal nekrose (ARN) er sett. Ved redusert skarp syn og røde/smerterfulle øyne bør det henvises til retinaneundersøkelse. ARN kan utvikles svært raskt og kan føre til blindhet. Ved ARN bør seponering vurderes. Andre opportunistiske infeksjoner bør inkluderes i differensialdiagnosene til ev. infeksjoner som oppstår. Ved mistanke om opportunistisk infeksjon skal dosering utsettes til slik infeksjon kan utelukkes ved ytterligere evaluering. Ved utvikling av opportunistisk infeksjon må behandlingen avbrytes permanent. Pasienten bør informere lege om sin behandling ved infeksjon. **Overfølsomhet**: Overfølsomhetsreaksjoner, inkl. alvorlige systemiske reaksjoner (i.v. infusjon), er sett, vanligvis under i.v. infusjon eller innen 1 time etter avsluttet infusjon/infusjon. Størst risiko er sett i forbindelse med de første infusjonene og ved reeksponering for natalizumab etter en innledende, kort eksponering (1 eller 2 infusjoner) og en lengre periode (≥3 måneder) uten behandling. Risiko for overfølsomhetsreaksjoner bør imidlertid tas i betraktning ved alle administreringer. Administrering skal avbrytes og egnet behandling igangsettes ved første symptom eller tegn på overfølsomhet. Ved overfølsomhetsreaksjon må behandlingen avbrytes permanent. Begrenset mengde data for s.c. formulering hos pasienter som ikke tidligere har fått legemidlet. **Samtidig immunsuppressiv behandling**: Se Kontraindikasjoner. Korte kurer med kortikosteroider for behandling av anfall, kan gis samtidig. **Tidligere immunsuppressiv/immunmodulerende behandling**: Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har fått immunsuppressiver pga. økt risiko for PML. Ved bytte fra sykdomsmodifiserende behandling med immunsuppressiv effekt til natalizumab, se «MR-undersøkelse». Hvert enkelt tilfelle må evalueres før behandling påbegynnes, for å avgjøre om det er tegn på en immunkompromittert tilstand. Ved bytte fra annen sykdomsmodifiserende behandling til natalizumab må halveringsstid og virkningsmekanisme til foregående behandling vurderes for å unngå additiv immuneffekt og minimere risiko for reaktivering av sykdommen. Full blodcelletelling (inkl. lymfocytter) anbefales for oppstart med natalizumab for å sikre at ev. cytopeni er opphørt. Direkte bytte fra betainterferon eller glatirameracetat til natalizumab kan gjøres dersom det ikke er relevante behandlingsrelaterte unormale funn, f.eks. nøytropeni eller lymfopeni. Ved bytte fra dimetylfumarat bør utvaskingsperioden være så lang at lymfocytallet er oppgjennrettet for oppstart med natalizumab. Etter seponering av fingolimod vil lymfocytallet normaliseres innen 1-2 måneder etter avsluttet behandling. Utvaskingsperioden bør være så lang at lymfocytallet er gjenopprettet for oppstart med natalizumab. Clearance av teriflunomid fra plasma kan normalt ta fra flere måneder opp til 2 år, og akselerert eliminasjonsprosedyre (iht. preparatomtale for teriflunomid) anbefales, alternativt bør utvaskingsperioden være ≥3,5 måneder. Forsiktighet vedrørende samtidige immuneffekter er nødvendig ved bytte fra teriflunomid til natalizumab. Alemtuzumab har betydelige, langvarige immunsuppressive effekter. Faktisk varighet av effektene er ukjent, og oppstart av natalizumab etter alemtuzumab anbefales ikke med mindre nyten klart oppveier risikoen. **Immunogenitet**: Sykdomsforverring eller injeksjons-/infusjonsrelaterte hendelser etter ca. 6 måneders behandling kan tyde på utvikling av antistoffer mot natalizumab og bør testes. Dersom pasienten fortsatt er positiv for antistoffer ved retesting etter ≥6 uker bør behandlingen avbrytes, da persisterende antistoffer er forbundet med vesentlig redusert effekt og økt

forekomst av overfølsomhetsreaksjoner. Antistoffer bør også testes hos pasienter som har fått en innledende, kort eksponering for natalizumab og deretter en lengre periode uten behandling, pga. høyere risiko for utvikling av anti-natalizumab-antistoffer og/eller overfølsomhet ved gjenopptatt behandling. Dersom pasienten fortsatt er positiv for antistoffer ved retesting etter ≥6 uker, bør ikke videre natalizumabbehandling gis. **Lever**: Spontane, alvorlige leverskader kan forekomme når som helst under behandlingen, også allerede etter 1. dose. Dette kan også oppstå på nytt etter gjenopptatt behandling. Forverring av unormale leverprøver kan forekomme. Pasientene bør overvåkes mht. svekket leverfunksjon og må informeres om å kontakte lege ved mistanke om leverskade, f.eks. ved gulsott og oppkast. Ved betydelig leverskade bør behandlingen avbrytes. **Trombocytopeni**: Trombocytopeni, inkl. immunologisk trombocytopeni (ITP), er sett. Forsiktig diagnostisering/behandling av trombocytopeni kan gi alvorlige/livstruende følger/tilstander. Pasienter skal umiddelbart rapportere til legen ved ev. tegn på uvanlig/langvarig blødning, petekier eller spontane blåmerker. Ved trombocytopeni bør seponering vurderes. **Seponering**: Natalizumab vil fortsatt ha farmakodynamisk effekt (f.eks. økt lymfocytall) i ca. 12 uker etter siste dose. For legemidler som interferon og glatirameracetat er samtidig eksponering av slik varighet ikke forbundet med noen sikkerhetsrisiko. Bruk av immunsuppressiver kort tid etter seponering av natalizumab kan føre til immunsuppressiv tilleggs effekt og bør overveies nøye. En utvaskingsperiode for natalizumab kan være aktuelt. **Hjelpetoffer**: Injeksjonsvæske: Inneholder <1 mmol (23 mg) natrium pr. dose (300 mg natalizumab), og er så godt som natriumfritt. Konsentrat til infusjonsvæske: Inneholder 52 mg natrium pr. hetteglass, tilsv. 2,6% av WHO's anbefalte maks. daglige inntak for voksne. **Biljøring og bruk av maskiner**: Natalizumab har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil/bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme. **Interaksjoner**: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Skal ikke gis samtidig med annen immunsuppressiv eller sykdomsmodifiserende behandling. **Graviditet, amning og fertilitet**: **Graviditet**: Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitasitet. Data tyder ikke på at behandling har effekt på utfallet av graviditeten. Blodplattell og hemoglobin bør overvåkes av mødre som har vært eksponert for natalizumab under graviditeten, da trombocytopeni og anemi er sett. Skal kun brukes under graviditet ved et klart behov. Seponering bør vurderes hvis graviditet oppstår under behandling. **Nytte-/risikovurdering av bruk under graviditet** bør ta hensyn til pasientens kliniske tilstand og mulig tilbakefall av sykdomsaktivitet ved seponering. **Amning**: Utskilles i morsmelk. Effekt på nyfødte/spedbar er ukjent. Amning skal opphøre under behandling. **Fertilitet**: Redusert fertilitet er sett hos hunner i dyrestudie. Påvirkning av fertilitet hos mennesker anses ikke sannsynlig ved maks. anbefalt dose. **Bivirkninger**: Sikkerhetsprofilen ved s.c. administrering samsvarer med den for i.v. administrering, med unntak av smerte på injeksjonsstedet. Antistoffer mot natalizumab ble funnet hos 10%, persisterende antistoffer hos ca. 6%. **Infeksjoner, inkl. PML, ARN, JCV-GCN og opportunistiske infeksjoner, er rapportert (se Forsiktighetsregler)**. **Svært vanlige (≥1/100)**: Gastrointestinale: Kvalme. Generelle: Fatigue. Infeksjoner: Nasofaryngitt, urinveisinfeksjon. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Neurologiske: Hodepine, svimmelhet. Skader/komplikasjoner: Infusjonsrelatert reaksjon. **Vanlige (≥1/1000 til <1/100)**: Blodlymf: Anemi. Gastrointestinale: Oppkast. Generelle: Feber, frysninger, reaksjon på infusjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet. Hud: Kløe, urtikaria, utslett. Immunsystemet: Overfølsomhet. Infeksjoner: Herpesvirusinfeksjon. Kar: Flushing. Luftveier: Dyspné. Undersøkelser: Antistoffer mot legemidlet påvist, økte leverenzymmer. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)**: Blodlymf: Eosinofili, immunologisk trombocytopeni, trombocytopeni. Generelle: Anksitetsdem. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, immunrekonstitusjonssyndrom. Infeksjoner: Progressiv multifokal leukoencefalopati. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)**: Blodlymf: Hemolytisk anemi, kjerneholdige røde blodceller. Hud: Angioødem. Infeksjoner: Oftalmisk herpes. Lever/galle: Hyperbilirubinemi. **Ukjent frekvens**: Infeksjoner: Herpesmeningoencefalitt, nekrotiserende herpetisk retinopati. JC-virusgranulocellulonevropati. Lever/galle: Leverskade. **Laboratorieverdier**: Økning i antall sirkulerende lymfocytter, monocytter, eosinofiler (eosinofiltall >1,5 × 10⁹/liter er sett), basofiler og kjerneholdige røde blodceller. Mindre reduksjon i hemoglobin, hematokrit og erytrocyttall. Endringene går tilbake til verdiene før behandling, vanligvis innen 16 uker etter siste dosering, og er ikke forbundet med kliniske symptomer. **Overdosering/Forgiftning**: Sikkerhet ved doser >300 mg er ikke tilstrekkelig evaluert. Maks. dose som kan administreres trygt er ikke fastslått. **Behandling**: Seponering og understøttende behandling etter behov. Se Giftinformasjonens anbefalinger for selektive immunsuppressiver L04A A på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper: Klassifisering**: Rekombinant humanisert anti-α4-integrin-antistoff. **Virkningsmekanisme**: Bindes til adhesjonsmolekyler (spesifikt til α4β1-integrin) på leukocytter og blokkerer molekylære interaksjoner med endotelceller i karveggen. Forhindrer dermed transmigrasjon av mononukleære leukocytter over blod-hjerne-barrieren til det parenkymale vevet med inflammasjon. Reduserer inflammasjonsaktiviteten i hjernen ved MS og hemmer ytterligere rekruttering av immunceller til inflammet vev. Dermed reduseres nydannelsen eller forstørringen av MS-lesjoner. **Absorpsjon**: Injeksjonsvæske: C_{max} er 35,44 (22-47,8 µg/ml). T_{max} er 5,8 dager (2-7,9 dager). C_{min} («trough») er sammenlignbar med den for i.v. administrering. Konsentrat til infusjonsvæske: C_{max} er 110±52 µg/ml. C_{min} («trough») ved steady state er 23-29 µg/ml ved dosering hver 4. uke, 60-70% lavere ved dosering hver 6. uke. **Fordeling**: Injeksjonsvæske: V_{dss} er 5,58 liter. Konsentrat til infusjonsvæske: V_{dss} er 5,96 liter. **Halveringstid**: Injeksjonsvæske: 26,8 dager. T_{ss} er ca. 24 uker. Cl er 6,21 ml/time, øker ca. 2,54 × ved tilstedeværelse av persisterende antistoffer. Konsentrat til infusjonsvæske: 28,2 dager. T_{ss} er ca. 24 uker. Cl er 6,1 ml/time, øker ca. 2,45 × ved tilstedeværelse av persisterende antistoffer. **Oppbevaring og holdbarhet**: **Injeksjonsvæske**: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C) og ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares i originalemballasjen i opptil 24 timer ved høyest 25°C. Skal ikke legges tilbake i kjøleskap. Skal ikke fryses. **Konsentrat til infusjonsvæske**: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C) og ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses. Etter fortykning: Brukes umiddelbart, ev. innen 24 timer ved oppbevaring 2-8°C. **Pakninger og priser**: **Injeksjonsvæske**: 2 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte) kr 17036, 10. **Konsentrat til infusjonsvæske**: 1 stk. (hettegl.) kr 17119,50.

Sist endret: 01.06.2022
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: Injeksjonsvæske 05/2022, konsentrat til infusjonsvæske 12/2023

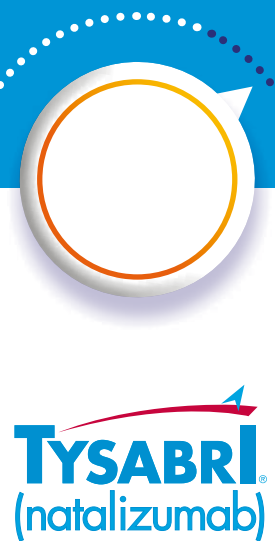


Biogen Norway AS • Vitaminveien 1 A, 0485 Oslo
postboks 4305 Nydalen, 0402 Oslo • Tlf: +47 23 40 01 00 • www.biogen.no

Biogen-183153 - januar 2024

RISIKOSTRATIFISERING

Algoritme for beregning av risiko for PML hos pasienter som behandles med TYSABRI®



Anti-JCV-antistoffstatus

NEGATIV ANTISTOFFSTATUS

0,1/1000 pasienter

POSITIV ANTISTOFFSTATUS

BEREGNET PML-RISIKO PR. 1000 PASIENTER

Eksponering for natalizumab	Pasienter som ikke tidligere har brukt immunsuppressiver				Pasienter som tidligere har brukt immunsuppressiver
	Ingen indeksverdi	Antistoffindeks ≤ 0,9	Antistoffindeks > 0,9 ≤ 1,5	Antistoffindeks > 1,5	
1-12 måneder	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 måneder	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 måneder	2	0,2	0,8	3	4
37-48 måneder	4	0,4	2	7	8
49-60 måneder	5	0,5	2	8	8
61-72 måneder	6	0,6	3	10	6

Pasienter som er negative for antistoffer mot JC-virus

Basert på data fra hele verden er risikoen for å få PML 0,1/1000 hvis du ikke har antistoffer mot JC-virus (det vil si at PML har forekommet hos 1 av 10 000 pasienter).

Pasienter som er positive for antistoffer mot JC-virus

Hvis du har antistoffer mot JC-virus, varierer risikoen for at du utvikler PML med hvor lenge du har fått behandling med TYSABRI, nivået av antistoffer mot JC-virus i blodet og om du tidligere har fått behandling med immunsuppressiver.

Referanse:

Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multipel sklerose som behandles med TYSABRI, sendt 19.02.2021

*Kjære helsepersonell brev sendt fra Biogen mai 2022

Tidlig påvisning av PML er forbundet med forberedt utfall*

- PML som er klinisk asymptomatisk ved diagnosestidspunktet har større andel unilobære PML-lesjoner (mer lokalisert PML), enn symptomatisk PML. Asymptomatisk PML ser ut til å medføre mindre funksjonsnedsettelse og har høyere overlevelsesrate.
- Hyppigere MRI-undersøkelser (f.eks. hver 3.–6. måned) ved bruk av en forkortet MRI-protokoll (FLAIR, T2-vektet og diffusjonsvektet avbildning) skal vurderes hos pasienter med høyere risiko for PML.
- Hos pasienter som ikke tidligere har fått immunsuppressiver og er anti-JCV-antistoffpositive, har nivået av anti-JCV-antistoffrespons (-indeks) sammenheng med risikonivået for PML.
- Gjeldende data tyder på at risikoen for PML er lav ved en indeksverdi på ≤ 0,9, og øker betydelig ved verdier over 1,5 hos pasienter som har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år.
- Pasienter med høyere risiko for PML inkluderer de som:
 - er anti-JCV-antistoffpositive, har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år og som tidligere har fått immunsuppressiver, eller
 - har høy anti-JCV-antistoffrespons (-indeks), har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år og som ikke tidligere har fått immunsuppressiver.
- Pasienter som har lav anti-JCV-antistoffindeks og som ikke tidligere har brukt immunsuppressiver, bør testes på nytt hver 6. måned fra og med det tidspunktet de har fått behandling i 2 år.

Tysabri Biogen

C Immunsuppressivt middel.

ATC-nr.: L04A A23

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 150 mg: Hver ferdigfylte sprøyte (1 ml) inneh.: Natalizumab 150 mg, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, natriumklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **1 KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 300 mg:** 1 ml inneh.: Natalizumab 20 mg, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, natriumklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapsende remitterende multipel sklerose (RRMS) for følgende pasientgrupper: - Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst 1 sykdomsmodifiserende behandling (for unntak og opplysninger om utvaskingsperioder, se Forsiktighetsregler). - Pasienter med rask utviklende, alvorlig, RRMS, definert ved ≥2 funksjonsnedsettende anfall i løpet av 1 år, og med ≥1 gadoliniuminduserte lesjoner påvist ved MR av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonsmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato. **Dosering:** Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Før behandlingsstart skal nytte/risiko diskuteres med pasienten (se også pakningsvedlegget) og pasientkortet gis. Ved tidligere eksponering for immunsuppressiver (f.eks. mitoksantron, syklofosfamid, azatioprin) må det bekreftes at pasienten ikke er immunkompromittert før behandlingsstart. Fortsett behandling må vurderes nye dersom det ikke er tegn på terapeutisk nytte etter 6 måneder. Fortsett behandling >2 år bør kun overveies etter vurdering av nytte-/risikoforholdet. Effekt ved readministrering er ikke fastslått. Ressurser til å håndtere overfølsomhetsreaksjoner og utføre MR skal være tilgjengelig. Bytte av administreringsvei (i.v./s.c.) skal gjøres 4 uker etter forrige dose. **Injeksjonsvæske (s.c.):** Behandling skal igangsettes og overvåkes kontinuerlig av spesialist med erfaring fra diagnosestatering og behandling av neurologiske lidelser, med rask tilgang til MR. Hjemmebehandling anbefales ikke. Skal administreres av helsepersonell, og pasienter skal overvåkes for tidlige tegn/symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). **Voksne:** 300 mg (2 ferdigfylte sprøyter à 150 mg) som s.c. injeksjon hver 4. uke. **Konsentrat til infusjonsvæske (i.v.):** Behandling skal igangsettes og overvåkes kontinuerlig av spesialist med erfaring fra diagnosestatering og behandling av neurologiske lidelser, ved sykehus med rask tilgang til MR. **Voksne:** 300 mg som i.v. infusjon 1 gang hver 4. uke. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt lever-/nyrefunksjon:** Studier ikke utført. **Barn og ungdom <18 år:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått. **Eldre >65 år:** Anbefales ikke pga. manglende data. **Tilberedning/Håndtering:** **Konsentrat til infusjonsvæske:** Skal fortynnes med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml infusjonsvæske ved aseptisk teknikk for administrering, se pakningsvedlegget. **Administrering:** **Injeksjonsvæske:** Skal kun gis s.c. av helsepersonell. Ikke beregnet til i.v. infusjon. De 2 injeksjonene skal gis like etter hverandre uten vesentlig opphold (maks. 30 minutter). Se pakningsvedlegget for ytterligere instruksjoner. Ved de 6 første dosene skal pasienter som ikke tidligere har fått natalizumab observeres for tegn/symptomer på injeksjonsreaksjoner, inkl. overfølsomhet, under og i 1 time etter injeksjon. Hos pasienter som står på natalizumab og allerede har fått minst 6 doser, uavhengig av administreringsmåte for disse, kan observasjonstiden på 1 time etter injeksjon forkortes/utelates iht. klinisk skjønn på påfølgende s.c. injeksjoner dersom det ikke er sett injeksjonsreaksjoner. **Konsentrat til infusjonsvæske:** Gis i.v. over ca. 1 time med en hastighet på ca. 2 ml/minutt. Skal ikke gis som bolusinjeksjon. Pasienten skal observeres for tegn/symptomer på overfølsomhetsreaksjoner under infusjon og i 1 time etter avsluttet infusjon. Etter de første 12 dosene skal pasienten fortsatt observeres under infusjon, men dersom det ikke oppstår injeksjonsreaksjoner kan observasjonstiden etter dosering forkortes/utelates iht. klinisk skjønn. Ved gjenopptak av behandling etter opphold ≥6 måneder skal pasienten igjen observeres for tegn/symptomer på overfølsomhetsreaksjoner under infusjon og i 1 time etter avsluttet infusjon ved de første 12 infusjonene. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner, inkl. immunkompromitterte pasienter (inkl. pasienter som får immunsuppressiv behandling eller som er immunkompromitterte pga. tidligere behandling). Kombinasjon med annen sykdomsmodifiserende behandling. Kjent aktiv malignitet, unntatt kutant basalellekarsinom. **Forsiktighetsregler:** Forskrivende lege må kjenne til dokumentert «Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering». Pasienten skal informeres om risikoen forbundet med Tysabri. Pasienten bør informeres om viktigheten av å ikke avbryte doseringen, særlig i de første behandlingsmånedene. **Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML):** Behandlingen er forbundet med økt risiko for PML, en opportunistisk infeksjon forårsaket av John-Cunningham (JC)-virus, som kan være dødelig eller føre til alvorlig funksjonsnedsettelse. Pga. den økte risikoen for utvikling av PML bør nytte-/risiko ved behandling vurderes individuelt av spesialist og pasient. Pasienten må overvåkes regelmessig under behandlingen og pasient/omsorgspersoner skal informeres om tidlige tegn/symptomer på PML. JC-virus forårsaker også granulacellenevrontopati (GCN), som er sett ved behandling med natalizumab. Symptomer på JCV-GCN ligner symptomer på PML (dvs. cerebellart syndrom). Risikoen for PML øker ved forekomst av anti-JCV-antistoffer, med behandlingsvarigheten (særlig >2 år) og ved bruk av immunsuppressiver for behandling med Tysabri. Etter 2 år skal alle pasienter informeres på nytt om risikoen for PML. Anti-JCV-antistoffpositive pasienter har høyere risiko for PML enn anti-JCV-antistoffnegative. Pasienter med alle 3 risikofaktorer har betydelig høyere risiko for PML. Hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter som behandles med natalizumab og som ikke tidligere er behandlet med immunsuppressiver, har nivået av anti-JCV-antistoffrespons (-indeks) sammenheng med risikonivået for PML. Hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter er forlenget doseringsintervall (gjennomsnittlig ca. 6 uker) antydning å være forbundet med lavere risiko for PML sammenlignet med godkjent dosering (basert på data for i.v. administrering, data for s.c. administrering er ikke tilgjengelig). Forsiktighet må utvises ved behandling med forlenget doseringsintervall, da effekten ikke er fastslått og nytte-/risikoforholdet pr. i dag er ukjent. Se «Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering» for ytterligere informasjon. Hos pasienter som anses å ha høy risiko 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 ulike undergrupper av pasienter. **Testing for anti-JCV-antistoffer:** Testing for anti-JCV-antistoffer i serum gir understøttende informasjon for klassifisering av risiko ved behandling, og anbefales for behandlingsoppstart og hos pasienter som behandles og har ukjent antistoffstatus. Anti-JCV-antistoffnegative pasienter kan likevel ha risiko for PML, f.eks. pga. ny JCV-infeksjon, svingninger i antistoffstatus eller falskt negativt testresultat. Anti-JCV-antistoffnegative pasienter bør testes hver 6. måned. Pasienter med lav indeks som ikke tidligere er behandlet med

TYSABRI
(natalizumab)