

En brosjyre for helsepersonell

BEHANDLING MED TYSABRI[®] (natalizumab)



INNHOOLD

Hva er TYSABRI® (natalizumab)?	4
Virkningsmekanisme	5
Klinisk effekt	6
Dosering / brukerveiledning	10
TYSABRI 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	10
TYSABRI 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte	12
Sikkerhetsinformasjon	16
Kontraindikasjoner	16
Interaksjoner	16
Advarsler	17
Bivirkninger	24
Utvalgte bivirkninger	26
Fertilitet, graviditet og amming	28
Farmakologiske egenskaper	29
Andre opplysninger	32



HVA ER TYSABRI® (natalizumab)?

TYSABRI (natalizumab) er et monoklonalt antistoff som brukes til å behandle multipel sklerose (MS). MS forårsaker betennelse i hjernen, som skader nervecellene. TYSABRI hindrer at cellene som forårsaker betennelsen kommer inn i hjernen. Dette gjør at nerveskaden forårsaket av MS blir mindre. TYSABRI inneholder virkestoffet natalizumab og er tilgjengelig i to administrasjonsformer: intravenøs infusjon og subkutan injeksjon.

TYSABRI 300 mg konsentrat til infusjonsvæske fortynnes med 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske før intravenøs administrering. TYSABRI injeksjonsvæske finnes som ferdigfylte sprøyter (150 mg) til subkutan injeksjon.

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

Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling.

Eller:

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



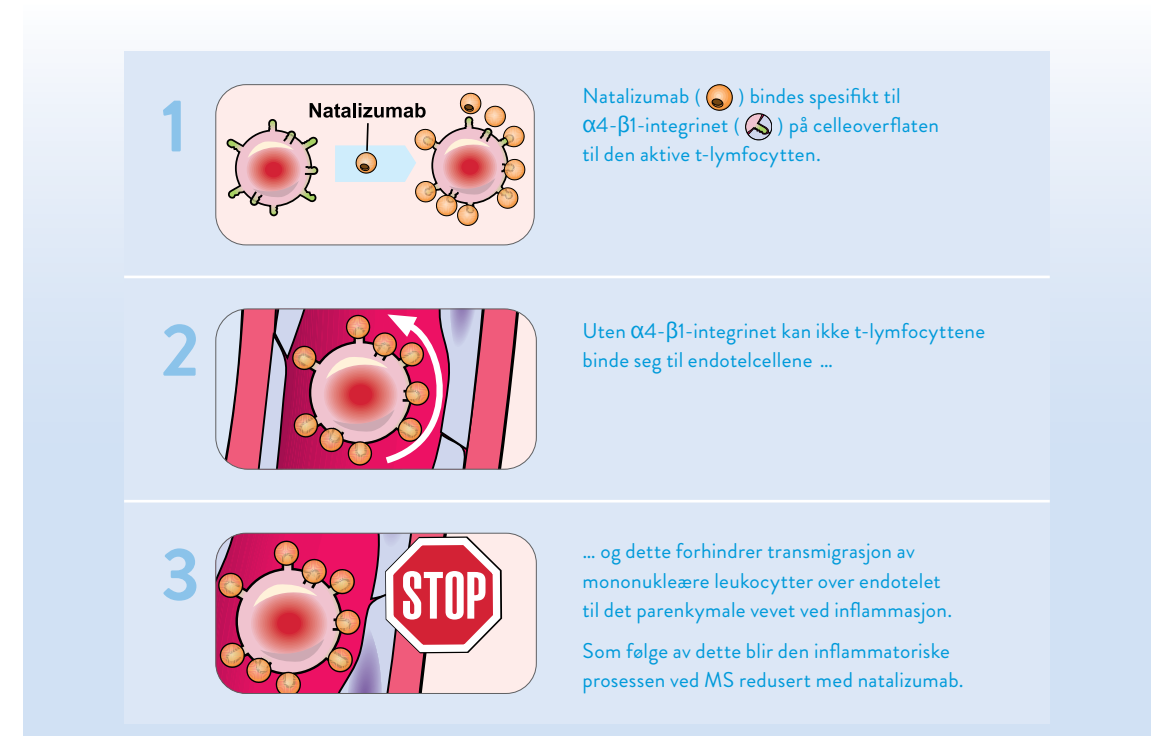
Denne brosjyren inneholder informasjon om behandling av multipel sklerose (MS) med legemidlet TYSABRI. Ytterligere informasjon om TYSABRI finnes i preparatomtalen og pakningsvedlegget. (www.legemiddelsok.no eller www.felleskatalogen.no)

Les mer om TYSABRI på www.tysabri.no



VIRKNINGSMEKANISME

TYSABRI bindes til adhesjonsmolekyler (spesifikt til $\alpha4\beta1$ -integrinet) på leukocytter og blokkerer molekulære interaksjoner med endotelceller i karveggen. Den forhindrer dermed transmigrasjon av mononukleære leukocytter over blod-hjerne-barrieren til det parenkymale vevet med inflammasjon. Inflammasjonsaktiviteten i hjernen ved MS blir da redusert som igjen ytterligere hemmer rekrutteringen av immunceller til betent vev. Dermed reduseres nydannelsen eller forstørrelsen av MS-lesjoner.



Illustrasjon utarbeidet av Biogen

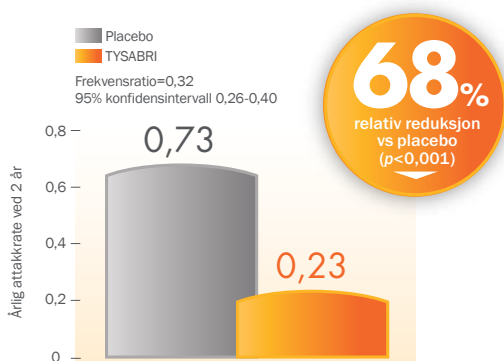




KLINISK EFFEKT

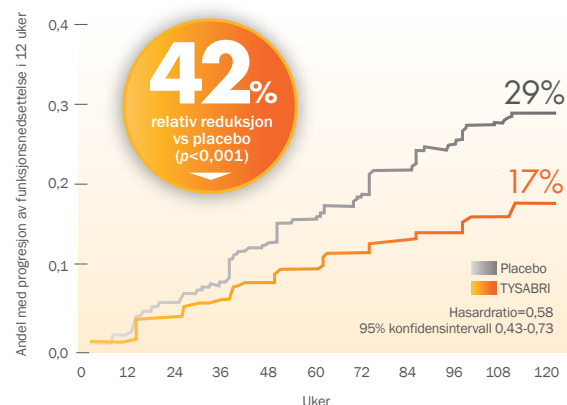
Effekten av TYSABRI gitt som monoterapi ved intravenøs infusjon er evaluert i én randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie over 2 år (AFFIRM-studien) med pasienter med RRMS som hadde opplevd minst ett klinisk anfall i løpet av året før inklusjon og hadde en score på mellom 0 og 5 på "Kurtzke Expanded Disability Status Scale" (EDSS).

Reduksjon i årlig attackfrekvens i AFFIRM-studien



Figur tilpasset fra referanse 1

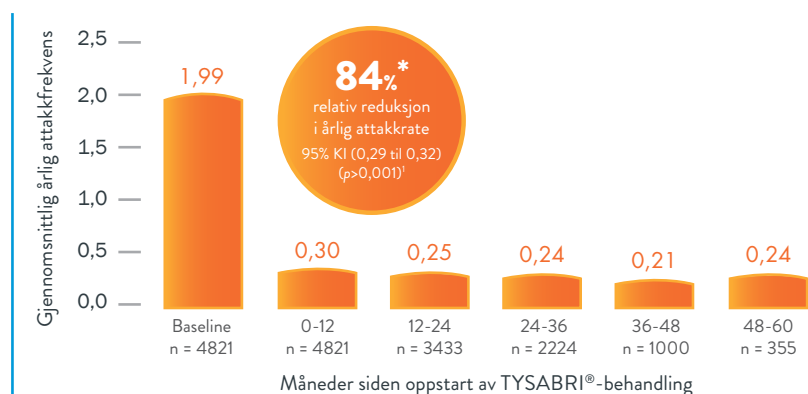
Reduksjon i progresjon av funksjonsnedsettelse, bekreftet etter 12 uker



Figur tilpasset fra referanse 1

TOP-studien:

Vedvarende effekt av TYSABRI over en 5 års periode



* Reduksjon i attackrate fra baseline til første år på behandling KI=konfidensintervall

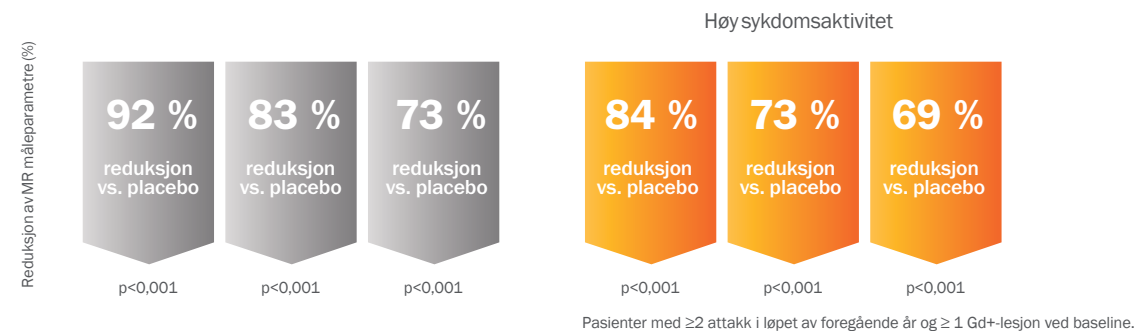
Klinisk relaps er definert som ny eller gjentakende neurologisk symptom, ikke assosiert med feber, varighet i minst 24 timer og etterfulgt av en periode på 30 dager med stabil eller bedring av sykdomsaktivitet. Ny eller gjentakende neurologisk symptom som oppstod <30 dager etter oppstart av protokollført attack er definert som del av samme attack.¹

Hoveddelen av pasientene (~90%) var tidligere behandlet med sykdomsmodifiserende behandling (DMT) og/eller immunosuppressiva.¹

Figur tilpasset fra referanse 2

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. Neurologisk evaluering ble utført hver 12. uke og ved mistenkt anfall. MR-evaluering av T1-vektede gadolinium (Gd)-ladende lesjoner og T2-hyperintense lesjoner ble utført hvert år.

Gjennomsnittlig reduksjon av GD+-lesjoner ved 2 år og gjennomsnittlig reduksjon av nye eller forstørrede T2-lesjoner ved år 2



Figur tilpasset fra referanse 1, 2 og 3

I undergruppen av pasienter som ble behandlet for indikasjonen raskt utviklende RRMS (pasienter med 2 eller flere anfall og 1 eller flere Gd+-lesjoner), var den årlige attackfrekvensen 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.

Interimanalysen av resultatene (pr. mai 2015) fra den pågående fase 4-, multisenter-, enarmede observasjonsstudien "TYSABRI Observational Program" (TOP) (n = 5770), viste at pasienter som byttet fra beta-interferon (n = 3255) eller glatirameracetat (n = 1384) til TYSABRI hadde en vedvarende signifikant reduksjon i årlig attackfrekvens (p < 0,001).

Gjennomsnittlig EDSS-score var stabil over en periode på 5 år. I overensstemmelse med effektresultatene som ble observert for pasienter som byttet fra beta-interferon eller glatirameracetat til TYSABRI, ble det for pasienter som byttet fra fingolimod (n = 147) til TYSABRI observert en signifikant reduksjon i årlig attackfrekvens, og denne var stabil over en periode på 2 år. Gjennomsnittlig EDSS-score forble omtrent den samme fra baseline til år 2. Det begrensede pasientantallet og den kortere varigheten av TYSABRI-eksponering for denne undergruppen av pasienter bør tas med i vurderingen ved tolkning av disse dataene.

En metaanalyse ble utført med data innhentet etter markedsføring fra 621 pediatriske MS-pasienter behandlet med TYSABRI (median alder 17 år, variasjon 7–18 år, 91 % ≥ 14 år). Hos en begrenset undergruppe av pasienter som hadde tilgjengelige data før behandling (158 av de 621 pasientene), ble det i denne analysen vist en reduksjon i årlig attackfrekvens fra 1,466 (95 % KI 1,337, 1,604) før behandling til 0,110 (95 % KI 0,094, 0,128).⁴

Referanser: 1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910. 2. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Nov;85(11):1190-7.

Referanser: 1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910. 2. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J Neurol. 2009 Mar;256(3):405-15 3. Miller D.H, Soan D, Fernando KT, MacManus DG et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. Neurology 2007;68:1390-1401. 4. TYSABRI® (natalizumab) SPC: Injeksjonsvæske 05/2022, konsentrat til infusjonsvæske 12/2023, avsnitt 5.1.



Studiens innhold og resultater

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	Attakkfrekvens	
Endepunkt etter 2 år	Progresjon iht. EDSS	
Sekundære endepunkter	Parametre som er avledet av attakkfrekvensen / Parametre som er avledet av MR	
Pasienter	Placebo	Natalizumab
Randomiserte	315	627
Gjennomført 1 år	296	609
Gjennomført 2 år	285	589
Alder, år, median (variasjon)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-historie, år, median (variasjon)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tid siden diagnose, år, median (variasjon)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Anfall foregående 12 måneder, median (variasjon)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS ved baseline, median (variasjon)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)

Resultater		
Årlig attakkfrekvens		
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	

MR (0-2 år)		
Median %-vis endring i volum av T2-hyperintense lesjoner	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner	11,0	1,9 (p<0,001)
Gjennomsnittlig antall T1-hypointense lesjoner	4,6	1,1 (p<0,001)
Gjennomsnittlig antall Gd-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 >=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.

DELIVER-studien¹

Studiens hovedmål var å sammenligne farmakokinetikk (PK) og farmakodynamikk (PD) ved 300 mg subkutane (SC) eller intramuskulære (IM) doser natalizumab med intravenøse (IV) 300 mg doser natalizumab hos pasienter med multipel sklerose (MS). Sekundærmålene var undersøkelser av sikkerhet, toleranse og immunogenisitet ved gjentatte SC- og IM-doser natalizumab.

DELIVER var en 32-ukers åpen multisenterstudie av natalizumab-naive pasienter med RRMS eller sekundær progressiv MS (SPMS) som var randomisert til å få 300 mg natalizumab SC, IM eller IV. PK og PD ble monitorert i 8 uker etter første natalizumab-behandling (del 1) og i 24 uker med dosering hver 4. uke fra uke 8 (del 2). 76 pasienter (24 med RRMS og 52 med SPMS) ble inkludert i DELIVER. Etter SC eller IM-administrering av natalizumab var de høyeste serumkonsentrasjonene omtrent 40% sammenlignet med ved IV-administrering. Det var ingen vesentlige forskjeller i eliminering. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet i forhold til IV-administrering var fra 57,1% til 71,3% med SC-injeksjon og 48,7% med IM-injeksjon; gjennomsnittlig biotilgjengelighet var lik ved SC- og IV-administrering og lavere med IM-administrering. Etter en eller flere doser natalizumab var den farmakodynamiske effekten sammenlignbar på tvers av administrasjonsvei og sykdomsstadium.

Ingen forskjeller av betydning ble observert ved SC, IM eller IV tilførsel verken i forekomst eller alvorlighetsgraden av bivirkninger, reaksjoner på stikkstedet, overfølsomhetsreaksjoner eller antinatalizumab-antistoffer. Studien gir støtte for synet at de farmakodynamiske effektene ved IV-, SC- eller IM-injeksjon av natalizumab er sammenlignbare.

REFINE-studien²

Hos pasienter med RRMS reduserer natalizumab 300 mg intravenøst (IV) hver 4 uke³ sykdomsaktiviteten vesentlig evaluert med MR, kliniske funn og grad av funksjonssvikt sammenlignet med placebo.⁴ Den langsiktige sikkerhetsprofilen og effekten av natalizumab IV er vist i observasjonsstudier.^{5,6} Intravenøs infusjon gis poliklinisk ved et infusjonscenter. Subkutan (SC) injeksjon kan forenkle ambulant behandling. Pasienter med vanskelig venøs tilgang kan også ha nytte fra SC-administrasjon.

REFINE var en eksplorativ, dose- og frekvensblindet, prospektiv, randomisert, dosefinnende studie blant pasienter med RRMS. Mål: Å undersøke effekt, sikkerhet og toleranse ved administrering av natalizumab hos RRMS-pasienter. Metode: Klinisk stabile RRMS-pasienter som tidligere hadde vært behandlet med 300 mg natalizumab intravenøst i ≥12 måneder ble randomisert til en av seks natalizumab-regimer i 60 uker:

- 300 mg administrert intravenøst eller subkutan hver 4. uke (Q4W)
- 300 mg intravenøst eller subkutan hver 12. uke (Q12W)
- 150 mg intravenøst eller subkutan (Q12W)

Det primære endepunktet var gjennomsnittlig kumulativt antall kombinerte unike aktive lesjoner synlige på MR ved uke 60. Resultater: 290 pasienter inngikk i studien. Alle Q12W-doseringsarmene var assosiert med økt sykdomsaktivitet (basert på MR-funn og kliniske symptomer) og ble avsluttet tidlig. ≥39,5% av pasientene i hver Q12W-arm oppfylte kriteriene for avbrudd. I Q4W-armene (300 mg natalizumab intravenøst eller subkutan) var det gjennomsnittlige kumulative antallet kombinert unike aktive MR-lesjoner henholdsvis 0,23 og 0,02. Årlig tilbakefall var 0,07 og 0,08, henholdsvis. Natalizumab serum nivåer og α4-integrin metning var ekvivalente. Natalizumab 300 mg subkutan (hver 4. uke) var sammenlignbart med 300 mg intravenøst (hver 4. uke) med hensyn til effekt, farmakokinetikk, farmakodynamikk og sikkerhet.

Referanser: 1. Plavina T, Fox EJ, Lucas N, et al. A randomized trial evaluating various administration routes of natalizumab in multiple sclerosis. *J Clin Pharmacol*. 2016 Oct; 56(10): 1254-1262. 2. Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. April 2021. doi:10.1177/13524585211003020. 3. TYSABRI® (natalizumab) SPC Injeksjonsvæske 05/2022, konsentrat til infusjonsvæske 05/2022, avsnitt 5.1. 4. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910. 5. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: Interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(11): 1190-1197. 6. Foley J, Carrillo-Infante C, Smith J, et al. The 5-year Tysabri global observational program in safety (TYGRIS) study confirms the long-term safety profile of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 39: 101863.





DOSERING / BRUKERVEILEDNING

TYSABRI finnes i to administrasjonsformer, intravenøs infusjon og subkutan injeksjon.



TYSABRI 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Dosering og administrasjonsmåte

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.

For instruksjoner om fortynning før administrering, se neste side.

Overvåkning

Gis i.v. over ca. 1 time, og 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 infusjonsreaksjoner 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..

Må ikke administreres som en bolusinjeksjon.

Oppbevaring

Fortynnet oppløsning

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

Oppbevaringsbetingelser:

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

Bruksanvisning

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 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 oppløsningen for å blande fullstendig. Må ikke ristes.
4. TYSABRI skal ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker.
5. Undersøk det fortynnete legemidlet visuelt for partikler eller misfarging før administrasjon. Bruk ikke oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder partikler.
6. Det fortynnete legemidlet skal brukes så snart som mulig, og innen 24 timer etter fortynning. Hvis det fortynnete legemidlet oppbevares ved 2 °C–8 °C (skal ikke fryses), la oppløsningen varmes til romtemperatur før infusjon.
7. Den fortynnete oppløsningen skal infunderes intravenøst i løpet av 1 time ved en hastighet på ca. 2 ml per minutt.
8. Etter avsluttet infusjon skylles infusjonsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
9. Hetteglasset er kun til engangsbruk.
10. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal preparatnavnet (TYSABRI) og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.
11. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.





DOSERING / BRUKERVEILEDNING

TYSABRI 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte



Behandling skal igangsettes og kontinuerlig overvåkes av spesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av nevrologiske lidelser, med rask tilgang til MR. Hjemmebehandling anbefales ikke. Skal administreres av helsepersonell.

Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose for subkutan administrering er 300 mg hver 4. uke. Da hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg natalizumab, må to ferdigfylte sprøyter administreres til pasienten. Injeksjon av to ferdigfylte sprøyter skal gis (total dose 300 mg), den ene

like etter den andre uten vesentlig opphold. Den andre injeksjonen skal gis senest 30 minutter etter den første injeksjonen.

Steder for subkutan injeksjon er låret, abdomen eller bakre del av overarmen. Injeksjonen skal ikke settes et sted på kroppen der huden på noen måte er irritert, rød, har blåmerker, er infisert eller har arr. Den andre injeksjonen bør settes mer enn 3 cm fra det første injeksjonsstedet.

Overvåkning

For de første 6 dosene skal pasienten observeres under injeksjonen og i 1 time etterpå for tegn og symptomer på injeksjonsreaksjoner, inkludert overfølsomhet. Deretter kan observasjonstiden på 1 time etter injeksjon forkortes eller utelates etter klinisk skjønn hvis pasientene ikke har hatt noen reaksjoner på injeksjonen.

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

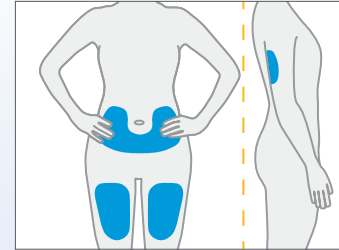
Oppbevaring

TYSABRI skal oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. De ferdigfylte sprøytene kan oppbevares i originalemballasjen i opptil 24 timer ved romtemperatur (opptil 25°C). Ferdigfylte sprøyter skal ikke legges tilbake i kjøleskap. Ikke bruk eksterne varmekilder som varmt vann for å varme opp den ferdigfylte sprøyten.

Bruksanvisning

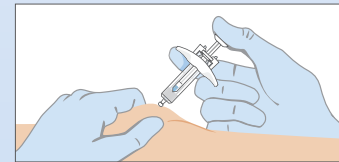
1. Ta dosepakningen ut av kjøleskapet og la den varmes opp til romtemperatur (høyst 25°C) før injeksjonene gis. Anbefalt oppvarmingstid er 30 minutter.
2. Ta ut begge legemiddelsprøytene fra brettet. Sjekk at legemidlet i hver ferdigfylte sprøyte er en fargeløs til svakt gul og lett opaliserende oppløsning som i all hovedsak er uten synlige partikler. Du kan se luftbobler i visningsvinduene. Dette er vanlig og vil ikke påvirke dosen.
3. En full dose tilsvarende to sprøyter som administreres innen 30 minutter etter hverandre.
4. Bruk aseptisk teknikk (rent og bakteriefritt) og en flat arbeidsflate under injeksjonsprosedyren.

5. Velg det første subkutane (under huden) injeksjonsstedet i låret, buken eller baksiden av overarmen.

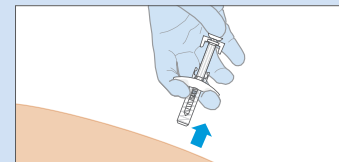


6. Gi den første injeksjonen.
 - Velg et injeksjonssted og tørk av huden med en alkoholserviett.
 - La injeksjonsstedet tørke av seg selv før injeksjonen settes.
 - Ikke rør eller blås på dette stedet igjen før injeksjonen settes.
 - Ta av kanylebeskyttelsen.
 - Klem huden forsiktig rundt det rengjorte injeksjonsstedet med tommel og pekefinger for å få en lett utbuling.
 - Hold den ferdigfylte sprøyten i en 45°-90° vinkel mot injeksjonsstedet. Sett kanylen raskt rett inn i hudfolden til kanylen er helt under huden.

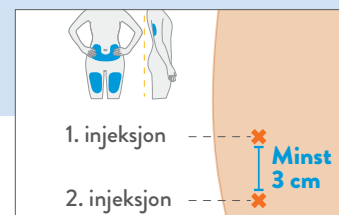
7. Skyv stemplet langsomt inn i én jevn bevegelse til sprøyten er helt tom. Ikke trekk stemplet tilbake.



8. Sjekk at sprøyten er tom før du trekker ut sprøyten. Hvis du ser blod, trykker du en bomullsdott eller gasbind på stedet. Ikke gni huden etter injeksjonen. Når du fjerner sprøyten fra injeksjonsstedet skal du slippe stemplet MENS du trekker kanylen rett ut. Når du slipper stemplet, dekkes den synlige kanylen av kanyleskjoldet.



9. Sett den andre injeksjonen like etter den første, uten vesentlig opphold. Hvis ikke den andre injeksjonen kan administreres straks etter den første injeksjonen, skal den andre injeksjonen settes senest 30 minutter etter den første injeksjonen. Den andre injeksjonen skal settes minst 3 cm unna det første injeksjonsstedet.



TYSABRI 300 mg konsentrat til infusjonsvæske og TYSABRI 150 mg injeksjonsvæske i ferdigfylt sprøyte

Pasientene som behandles med TYSABRI må gis pasientkortet og informeres om risikoen forbundet med legemidlet (se også pakningsvedlegget). Pasienter skal overvåkes for tidlige tegn og symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Etter 2 års behandling bør pasientene igjen informeres om risikoen forbundet med TYSABRI, særlig om den økte risikoen for PML, og de må informeres sammen med sine omsorgspersoner om tidlige tegn og symptomer på PML. Ressurser til håndtering av overfølsomhetsreaksjoner og til å utføre MR skal være tilgjengelig.

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

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

Readministrering

Effekt ved readministrering har ikke blitt fastslått. Alle bytter i administrasjonsvei for legemidlet skal gjøres 4 uker etter forrige dose.



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

Sikkerhet og effekt av TYSABRI hos barn og ungdom opptil 18 år har ikke blitt fastslått.



SIKKERHETSINFORMASJON



Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- 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).
- Kombinasjon med annen sykdomsmodifiserende behandling.
- Kjent aktiv malignitet, unntatt pasienter med kutant basalcellekarsinom.



Interaksjoner

Immuniseringer

I en randomisert, åpen studie med 60 pasienter med relapserende MS var det ingen signifikant forskjell i den humorale immunresponsen mot et recallantigen (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.



Advarsler

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 anti-JCV-antistoffpositive pasienter er det antydnet at forlenget doseringsintervall for TYSABRI (gjennomsnittlig doseringsintervall på ca. 6 uker) er forbundet med en lavere risiko for PML sammenlignet med godkjent dosering. Forsiktighet må utvises hvis det benyttes forlenget doseringsintervall, fordi effekten av forlenget doseringsintervall ikke er fastslått og nytte/risiko-forholdet forbundet med dette per i dag ikke er kjent. Den reduserte risikoen for PML er basert på data for intravenøs administrering. Det er ingen kliniske data tilgjengelig verken for sikkerhet eller effekt ved slikt forlenget doseringsintervall ved subkutan administrering. For ytterligere informasjon, se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multipel sklerose som behandles med TYSABRI (i.v. og s.c.)”.

Hos pasienter som anses å ha høy risiko med denne behandlingen, skal behandling med TYSABRI kun fortsette hvis nytten er større enn risikoen. Se ”Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multipel sklerose som behandles med TYSABRI (i.v. og s.c.)” for beregning av risiko for PML i de ulike undergruppene av pasienter.

Algoritme for beregning av PML-risiko

Alle tilgjengelige data for å karakterisere PML-risiko gjelder intravenøs administrering. Ut fra de like farmakodynamikk-profilene antas det at de ulike administreringsveiene har samme PML-risiko og relevante risikofaktorer.

Anti-JCV-antistoffstatus		NEGATIV ANTISTOFFSTATUS			
		0,1/1000 pasienter			
POSITIV ANTISTOFFSTATUS					
Eksposering for natalizumab	BEREGNET PML-RISIKO PR. 1000 PASIENTER				
	Pasienter som ikke tidligere har brukt immunsuppressiver				Pasienter som tidligere har brukt immunsuppressiver
	Ingen indeksverdi	Antistoffindeks $\leq 0,9$	Antistoffindeks $> 0,9 \leq 1,5$	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

Beregninger av PML-risiko hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter ble utledet ved bruk av en metode som involverer dødelighetstabeller («Life Table Method»), basert på den sammenslåtte kohorten med 21 696 pasienter som deltok i de kliniske studiene STRATIFY-2, TOP, TYGRIS og STRATA. Ytterligere stratifisering av PML-risiko ved bruk av intervaller for anti-JCV-antistoffindeks for pasienter som ikke tidligere har brukt immunsuppressiver, ble utledet ved å kombinere den totale årlige risikoen med antistoffindeksfordelingen. Beregninger av PML-risiko hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter som tidligere har fått behandling med immunsuppressiver er basert på kliniske data fra bruk av TYSABRI, der tidligere bruk av immunsuppressiver omfattet behandling med følgende legemidler: mitoksantron, metotreksat, azatioprin, cyklofosamid og mykofenolatmofetil. Risikoen for PML hos anti-JCV-antistoffnegative pasienter ble beregnet ut fra data etter markedsføring fra ca. 125 000 TYSABRI eksponerte pasienter.

Tilpasset fra "Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multipel sklerose som behandles med TYSABRI (i.v. og s.c.)", versjon 19: 02/2021.

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

Tester for anti-JCV-antistoffer (ELISA) skal ikke brukes for å diagnostisere PML

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

Se "Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multipel sklerose som behandles med TYSABRI (i.v. og s.c.)" for ytterligere informasjon om testing for anti-JCV-antistoffer.

MR-undersøkelse for PML

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

- Pasienter som har alle tre risikofaktorer for PML (dvs. er anti-JCV-antistoffpositive, 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.

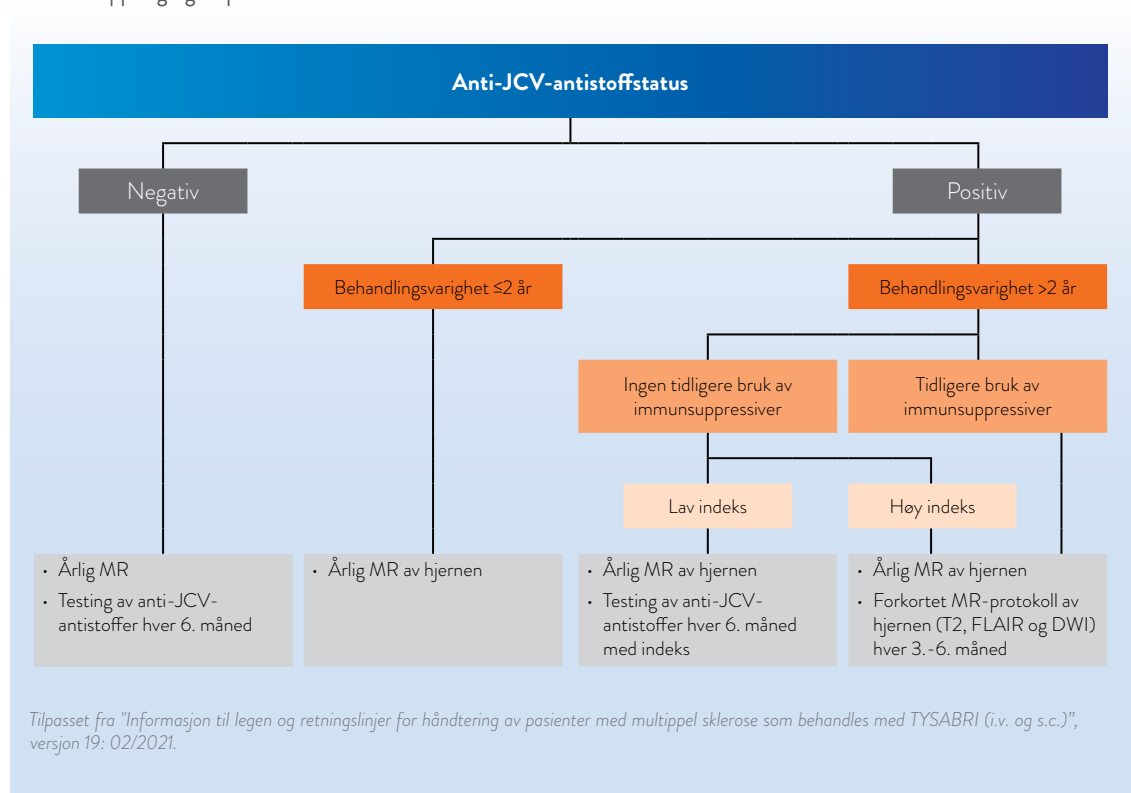
Gjeldende data tyder på at risikoen for PML er lav ved en indeks på 0,9 eller lavere, og øker betydelig ved en indeks på over 1,5 hos pasienter som har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år (se "Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multipel sklerose som behandles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

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

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

Leger henvises til "Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multipel sklerose som behandles med TYSABRI (i.v. og s.c.)" for ytterligere informasjon om håndtering av risikoen for PML hos pasienter som får behandling med TYSABRI.

Anbefalt oppfølging av pasienten:



Mistanke om PML eller JCV-GCN

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 MR-skanning, fortrinnsvis med kontrast (sammenlignet med MR 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 av pasienter med multipel sklerose som behandles med TYSABRI (i.v. og s.c.)" (se Veiledning for opplæring). Når legen har utelukket PML og/eller JCV-GCN (om nødvendig ved gjentatt klinisk undersøkelse, bildedannende diagnostikk og/eller laboratorieundersøkelser hvis det fortsatt er klinisk mistanke), kan behandlingen gjenopptas.

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

IRIS oppstår hos nesten alle pasienter med PML som har fått behandling med dette legemidlet, etter seponering eller fjerning av legemidlet. 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 av pasienter med multipel sklerose som behandles med TYSABRI (i.v. og s.c.)" 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.

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. Hvis herpesencefalitt eller -meningitt oppstår, skal legemidlet seponeres og egnet behandling mot herpesencefalitt eller -meningitt gis.

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

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 behandlingen 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 for opplæring

Alle leger som skal forskrive TYSABRI, må forsikre seg om at de kjenner til "Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multipel sklerose som behandles med TYSABRI (i.v. og s.c.)".

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 ved intravenøs infusjon. Disse reaksjonene oppstod 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 administreringer.



Pasientene skal observeres under de subkutane injeksjonene og i 1 time etterpå, for tegn og symptomer på injeksjonsreaksjoner, inkludert overfølsomhet (se pkt. 4.2 og 4.8). Ressurser til håndtering av overfølsomhetsreaksjoner bør være tilgjengelig. Administrering av dette legemidlet skal avbrytes og egnet behandling igangsettes ved første symptomer eller tegn på overfølsomhet. Hos pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon må behandling med natalizumab avbrytes permanent. Det er begrenset mengde data for den subkutane formuleringen i pasientpopulasjonen som ikke tidligere har fått Tysabri (se pkt. 5.1).

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.

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

Tidligere immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

Pasienter som tidligere har vært behandlet med immunsuppressiver har økt risiko for å utvikle PML.

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunogenisitet

Sykdomsforverring eller infusjons-/injeksjonsrelaterte 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.

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.

Trombocytopeni

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

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 ble gjenopptatt. Noen pasienter som tidligere har hatt unormale leverprøver har opplevd en forverring av unormale leverprøver under behandling. Pasientene bør overvåkes på egnet måte for svekket leverfunksjon, og må informeres om at de skal kontakte legen hvis det oppstår tegn og symptomer som gir mistanke om leverskade, f.eks. gulsott og oppkast. I tilfeller med betydelig leverskade bør behandlingen med TYSABRI avbrytes.

Avbrutt behandling

Dersom det er bestemt at behandlingen med TYSABRI 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

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

Injeksjonsvæske: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose (300 mg natalizumab), og er så godt som "natriumfritt".





Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Sikkerhetsprofilen som ble sett ved subkutan administrering av natalizumab var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for natalizumab administrert intravenøst, med unntak av smerte på injeksjonsstedet. Den totale hyppigheten av smerte på injeksjonsstedet var vanlig 4 % (3/71) for studiepersoner som fikk natalizumab 300 mg hver 4. uke, ved subkutan administrering.

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

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

Bivirkninger i tabellform

Frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Se tabell neste side.

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

MedDRAs organklassesystem	Bivirkningsfrekvens				
	Svært vanlige	Vanlig	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt Urinveisinfeksjon	Herpesinfeksjon	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Oftalmisk herpes	Herpetisk meningoencefalitt JC-virusgranulocellenevropati Nekrotiserende herpetisk retinopati
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet	Anafylaktisk reaksjon Immunrekonstitusjonssyndrom		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Trombocytopeni Immunologisk trombocytopeni (ITP) Eosinofili	Hemolytisk anemi Kjerneholdige røde blodceller	
Sykdommer i lever og galleveier				Hyperbilirubinemi	Leverskade
Undersøkelser		Økte leverenzymmer Forekomst av legemiddel-spesifikt antistoff			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné			
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Feber Frysninger Reaksjon på infusjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet	Ansiktsødem		
Hud- og underhudssykdommer		Kløe Utslett Urtikaria		Angioødem	
Karsykdommer		Flushing			
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine				
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi				



Utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I kontrollerte kliniske studier 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

Overfølsomhetsreaksjoner oppsto vanligvis innen én time etter avsluttet subkutan injeksjon. Antall pasienter som ble analysert i studiene DELIVER og REFINE var lavt. I kontrollerte kliniske studier over 2 år med MS-pasienter som fikk TYSABRI intravenøst, 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. 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 som fikk TYSABRI intravenøst. 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 flushing. I den 32 uker lange DELIVER-studien med MS-pasienter uten tidligere eksponering for natalizumab, ble vedvarende antistoffer mot TYSABRI utviklet hos 1 av 26 studiepersoner (4 %) som fikk natalizumab subkutan. Antistoffer ble påvist ved kun ett tilfelle hos fem andre studiepersoner (19 %). I den 60 uker lange REFINE-studien med MS-pasienter hadde ingen studiepersoner (av 136) som byttet fra intravenøs til subkutan administrering av TYSABRI detekterbare antistoffer mot legemidlet i løpet av studien.

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 studier (intravenøs formulering) over 2 år med MS-pasienter, var infeksjonsfrekvensen ca. 1,5 per pasient-år både hos pasienter som ble behandlet med TYSABRI (intravenøst) 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 natalizumabbehandlingen ved infeksjoner og ble restituert etter egnet behandling.

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

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

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. 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 leverenzymer og hyperbilirubinemi.

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 før eventuell effekt av natalizumab på utvikling av malignitet kan utelukkes.

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 ved administrering som intravenøs infusjon. Ved behandling med den intravenøse formen av dette legemidlet 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 (eosinofi ltal $>1,5 \times 10^9$ /liter) uten kliniske symptomer. I tilfellene der TYSABRI-behandlingen ble seponert, gikk de forhøyede eosinofilnivåene tilbake til opprinnelig nivå.

Trombocytopeni

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

Pediatrik populasjon

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

Overdosering

Sikkerheten ved doser høyere enn 300 mg er ikke tilstrekkelig evaluert. Maksimal mengde natalizumab som kan administreres trygt, er ikke fastslått. Det er ingen kjent antidot for overdoser av natalizumab. Behandling består av seponering av legemidlet og understøttende behandling etter behov.





Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

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

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet.

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.

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

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

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

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 påvirket ikke fertilitet hos hannedyr. Det anses som usannsynlig at natalizumab vil påvirke fertilitet hos mennesker ved maksimal anbefalt dose.



Farmakologiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04 AA23.

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 transigrasjon 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 matris 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. Leukocyttemigrering 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 transigrasjonen av leukocytter til hjernens parenkym, og som kan få den inflammatoriske kaskaden i CNS-vevet til å vare. Blokkering av de molekulære 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.

Basert på sammenhenger mellom farmakokinetikk og $\alpha 4\beta 1$ -integrinbinding som ble fastslått i den oppdaterte populasjonsfarmakokinetiske/farmakodynamiske modellen, er EC50 for binding av natalizumab til $\alpha 4\beta 1$ -integrin estimert til 2,04 mg/liter basert på en populasjonsfarmakokinetisk/farmakodynamisk modell. Det var ingen forskjell i binding til $\alpha 4\beta 1$ -integrin mellom subkutan og intravenøs administrering av natalizumab 300 mg hver 4. uke. Gjennomsnittlig farmakodynamikk (alfa-4-metning på mononukleære lymfocytter) var lik i gruppene med intravenøs administrering hver 6. uke og hver 4. uke, og forskjellen i gjennomsnittlig prosentvis alfa-4-metning varierte fra 9 til 16 %.

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. 24 uker.

TYSABRI
(natalizumab)

En oppdatert populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført med 11 studier (utført med natalizumab administrert subkutan og intravenøst) og data fra serieprøvetaking av PK-prøver målt ved bruk av en kommersiell standardtest. Den omfattet mer enn 1286 personer som fikk doser fra 1 til 6 mg/kg og faste doser på 150/300 mg.

I populasjonsanalysene med 1286 pasienter ble effekten av utvalgte kovariater (inkludert kroppsvekt, alder, kjønn, tilstedeværelse av anti-natalizumab-antistoffer og formulering) på farmakokinetikken undersøkt. Kun kroppsvekt, tilstedeværelse av anti-natalizumab-antistoffer og formuleringen brukt i fase 2-studier ble funnet å påvirke natalizumabfordelingen. Clearance av natalizumab økte med kroppsvekt på en måte som var mindre enn proporsjonal, slik at en endring i kroppsvekt på +/-43 % førte til en endring i clearance på kun -38 % til 36 %. Tilstedeværelsen av persisterende anti-natalizumab-antistoffer økte clearance av natalizumab ca. 2,54 ganger. Dette er i samsvar med de reduserte serumkonsentrasjonene av natalizumab som ble observert hos pasienter som var persisterende antistoffpositive.

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

Absorpsjon

Absorpsjonen fra injeksjonsstedet til systemisk sirkulasjon etter subkutan administrering var karakterisert av førsteordens absorpsjon med en modell-estimert forsinkelse på 3 timer. Ingen kovariater ble funnet.

Biotilgjengeligheten av natalizumab etter subkutan administrering var 82 % estimert ved bruk av den oppdaterte populasjonsfarmakokinetiske analysen. Etter subkutan administrering av 300 mg natalizumab ble maksimumsverdier (C_{maks}) nådd innen ca. 1 uke (tmaks: 5,8 dager, i området 2 til 7,9 dager).

Gjennomsnittlig C_{maks} for deltakere med RRMS var 35,44 µg/ml (i området 22,0 til 47,8 µg/ml), som var 33 % av maksimumsverdier som ble oppnådd etter intravenøs administrering.

Flere subkutane doser på 300 mg administrert hver 4. uke resulterte i C_{trough} som var sammenlignbar med den for 300 mg administrert intravenøst hver 4. uke. Estimert tid til steady state var ca. 24 uker. Ved både intravenøs og subkutan administrering av natalizumab (hver 4. uke) resulterte C_{trough} -verdiene i sammenlignbar $\alpha 4\beta 1$ -integrinbinding.

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 tumorceller *in vitro*.

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

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

**Andre opplysninger****TYSABRI, infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte:**

Styrke	Pakning	Pris	R.gr.
150 mg	2 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte)	Kr. 17036,10	C

TYSABRI, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

Styrke	Pakning	Pris	R.gr.
300 mg	1 stk. (hetteglass)	Kr. 17119,50	C

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Risikominimeringstiltak

For TYSABRI er det utarbeidet "Opplæringsmateriell og veiledning ved bruk" for både helsepersonell og pasient. Dette er tilgjengelig på www.felleskatalogen.no.

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

For mer informasjon se www.felleskatalogen.no



Biogen-197133 januar 2024



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