

Dette forkortede produktresumé er baseret på det seneste godkendte produktresumé. Fuldstændigt produktresumé og "Information til lægen og retningslinjer for behandling" kan rekvireres vederlagsfrit hos Biogen (Denmark) A/S, Stationsparken 37, 3. sal, 2600 Glostrup, tlf. 77 41 57 57.

TYSABRI® (natalizumab) (forkortet produktresumé: afsnit markeret med * er omskrevet og/eller forkortede i forhold til det produktresumé EMA har godkendt). Sammensætning:

150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte. Hver ml indeholder 150 mg natalizumab. 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Hver ml koncentrat indeholder 20 mg natalizumab. **Indikation*:** Tysabri er indiceret som monoterapi til sygdomsmodificerende behandling hos voksne med meget aktiv relapsing-remitterende multipel sklerose (RRMS) hos patienter med højaktiv sygdom trods et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst en sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying therapy*, DMT) eller til patienter med hurtigt udviklende svær RRMS. **Dosering og administration*:** Tysabri behandling skal initieres og overvåges af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af neurologiske tilstande på hospitaler med let adgang til MR-scanning. Tysabri 150 mg: Anbefalet dosis til subkutan administration er 300 mg hver 4. uge (to fyldte injektionssprøjter a 150 mg) administreret lige efter hinanden med højst 30 minutters mellemrum. Ved de første 6 doser skal patienterne observeres under injektionen og i 1 time herefter for tegn og symptomer på injektions- og overfølsomhedsreaktioner. Herefter kan observationstiden reduceres eller udelades efter klinisk vurdering, hvis patienterne ikke har haft injektionsreaktioner. Tysabri 300 mg: Indgives over ca. én time som intravenøs infusion én gang hver 4. uge. Må ikke indgives som en bolusinjektion. Patienterne skal observeres under infusionen og i 1 time herefter for tegn og symptomer på infusions- og overfølsomhedsreaktioner. Efter de første 12 doser skal patienterne fortsat observeres under infusionen. Observationstiden kan reduceres eller udelades efter klinisk vurdering, hvis patienten ikke har haft infusionsreaktioner. Patienter, der genoptager natalizumab-behandling efter en pause på ≥ 6 måneder, skal observeres under infusionen og i 1 time efter afslutningen af infusionen for tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner ved de første 12 infusioner efter genoptaget behandling. Tysabri anbefales ikke til brug hos patienter over 65 år. Tysabris sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

Kontraindikationer: Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Patienter med øget risiko for opportunistiske infektioner, herunder immunkompromitterede patienter (inklusive patienter der aktuelt får immunsuppressiv behandling eller patienter, som er immunkompromitterede pga. tidligere behandling). Kombination med anden sygdomsmodificerende behandling. Kendt aktiv malignitet, dog ikke kutant basalcelle-karcinom. **Advarsler og forsigtighedsregler*:** Enhver læge, der påtænker at ordinere dette lægemiddel, skal sikre sig kendskab til indholdet i "Information til lægen og retningslinjer for behandling". **PML:** Brugen af lægemidlet er blevet associeret med en øget risiko for PML, en opportunistisk infektion forårsaget af JC-virus. Patienterne skal overvåges med regelmæssige mellemrum under hele behandlingen og skal sammen med deres omsorgspersoner informeres om tidlige tegn og symptomer på PML. JC-virus forårsager også JCV-granularcelle-neuronopati (GCN), som er blevet indberettet hos patienter behandlet med lægemidlet. Symptomerne på JCV GCN ligner symptomerne på PML (f.eks. cerebellart syndrom). Risikofaktorer associeret med en øget risiko for PML: tilstedeværelse af anti-JCV-antistof, behandlingens varighed (efter 2 år skal alle patienter geninformeres om risikoen for PML ved behandling med lægemidlet), brugen af immunsupprimerende lægemidler inden behandling med lægemidlet. Hos anti-JCV-antistof-positive patienter tyder det på, at dosering af Tysabri med forlænget interval (gennemsnitligt doseringsinterval på ca. 6 uger) er forbundet med en lavere PML-risiko sammenlignet med godkendt dosering. Hvis der anvendes forlænget doseringsinterval, skal der udvises forsigtighed, idet effekten ved dosering med forlænget interval ikke er klarlagt, og det associerede benefit/risk-forhold pt. er ukendt. Læger henvises til "Information til lægen og retningslinjer for behandling" for yderligere information om vurdering og håndtering af PML. Hvis der er mistanke om PML eller JCV GCN, skal yderligere administration suspenderes, indtil PML er blevet udelukket. Hvis en patient udvikler PML, skal behandlingen med natalizumab afbrydes permanent. **Infektioner:** Der er indberettet andre opportunistiske infektioner i forbindelse med brugen af dette lægemiddel. Behandlingen øger risikoen for at udvikle encephalitis og meningitis forårsaget af herpes simplex- og varicella-zoster-virus. Hvis herpes encephalitis eller meningitis opstår, skal Tysabri seponeres og passende behandling administreres. Akut retinal nekrose (ARN) er observeret hos patienter, der har fået lægemidlet. Patienter med øjensymptomer, som nedsat synsskarphed, røde eller smertende øjne, bør henvises til retinal screening for ARN og ved klinisk diagnose, bør det overvejes at seponere behandlingen. Hvis der er mistanke om opportunistisk infektion skal behandlingen seponeres, indtil mistanken er afkræftet ved yderligere evalueringer. Hvis en patient udvikler en opportunistisk infektion, skal behandlingen afbrydes permanent. **Overfølsomhed:**

Overfølsomhedsreaktioner er blevet associeret med lægemidlet, herunder alvorlige systemiske reaktioner. Risikoen for overfølsomhedsreaktioner bør tages i betragtning ved hver administration. Ved symptomer eller tegn på overfølsomhed skal indgivelsen afbrydes, og passende behandling påbegyndes. Behandlingen skal afbrydes permanent for patienter, som har oplevet en overfølsomhedsreaktion. Sygdomsforværring eller infusionsrelaterede hændelser kan indikere udvikling af antistoffer mod natalizumab. Hvis der er antistoffer til stede, og hvis disse forbliver positive ved en bekræftende test efter mindst seks uger, bør behandlingen afbrydes. Patienter, der kortvarigt er blevet eksponeret for Tysabri og derefter har haft en længerevarende periode uden behandling, har en højere risiko for at udvikle antistoffer mod natalizumab og/eller overfølsomhed ved readministration, derfor bør tilstedeværelsen af antistoffer også evalueres for denne gruppe. Yderligere infusionsrelaterede reaktioner, der var associeret med persisterende antistoffer omfattede rigor, kvalme, opkastning og rødmen. *Samtidig behandling med immunsuppressiva*: Sikkerheden og effekten af lægemidlet i kombination med andre immunsuppressive og antineoplastiske behandlinger er ikke blevet fuldstændigt klarlagt. Samtidig brug med Tysabri kan øge risikoen for infektioner, inklusive opportunistiske infektioner og er derfor kontraindiceret. Kortvarig kortikosteroid-behandling kan anvendes i kombination med lægemidlet. *Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende terapi*: Patienter med tidligere behandling med immunsupprimerende lægemidler har en øget risiko for PML. Der er ikke udført studier for at evaluere lægemidlets virkning og sikkerhed i forbindelse med skift fra en sygdomsmodificerende behandling (DMT) med immunsuppressiv virkning. Det er ukendt, om patienter, der skifter fra en sådan behandling til Tysabri, har en øget risiko for PML. Disse patienter bør derfor overvåges hyppigere. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, som tidligere har modtaget immunsupprimerende midler, så der gives tilstrækkelig tid til, at immunsystemets funktion genetableres. Læger skal evaluere hvert enkelt tilfælde for at fastslå, hvorvidt der er tegn på en immunkompromitteret tilstand, inden behandling påbegyndes. Når patienter skifter fra en anden DMT til Tysabri, skal halveringstiden og virkningsmekanismen af den anden behandling tages i betragtning for at undgå en additiv virkning på immunsystemet, mens risikoen for sygdomsreakivering samtidig skal minimeres. Komplet blodtælling (CBC inklusive lymfocytter) anbefales, før behandling initieres, for at sikre, at virkningen af den tidligere behandling på immunsystemet (dvs. cytopeni) er ophørt. Patienter kan skifte direkte fra beta interferon eller glatirameracetat til natalizumab, forudsat at der ikke er relevante behandlingsrelaterede abnorme fund f.eks. neutropeni eller lymfopeni. Ved skift fra dimethylfumarat, skal udvaskningsperioden være tilstrækkelig lang til, at lymfocytallet er normaliseret, før behandlingen startes. Efter seponering af fingolimod vender lymfocytallet gradvist tilbage til normalområdet i løbet af 1-2 måneder. Udvasningsperioden skal være tilstrækkelig lang til, at lymfocytallet er normaliseret, før behandlingen startes. Teriflunomid elimineres langsomt fra plasma. En accelereret eliminationsprocedure anbefales som defineret i produktresuméet for teriflunomid, eller alternativt skal udvaskningsperioden være minimum 3,5 måneder. Der skal udvises forsigtighed med hensyn til mulige samtidige virkninger på immunsystemet, når patienterne skifter fra teriflunomid til Tysabri. Alemtuzumab har en markant langvarig immunsuppressiv virkning. Det anbefales ikke at påbegynde behandling med Tysabri efter alemtuzumab, medmindre fordelene for den enkelte patient klart opvejer risiciene. *Immunogenicitet*: Sygdomsforværring eller injektions- eller infusionsrelaterede hændelser kan indikere udvikling af antistoffer mod natalizumab. Det bør evalueres, om der er antistoffer til stede, og hvis disse forbliver positive ved en bekræftende test efter min. 6 uger, bør behandlingen afbrydes, da persisterende antistoffer associeres med en væsentlig nedsættelse af Tysabris effekt og en øget forekomst af overfølsomhedsreaktioner. *Hepatiske bivirkninger*: Spontane, alvorlige bivirkninger med leverskade er rapporteret efter markedsføring. Patienterne bør overvåges for nedsat leverfunktion og instrueres om at kontakte deres læge i tilfælde af tegn og symptomer, der tyder på leverskade. Ved signifikant leverskade bør behandlingen afbrydes. *Trombocytopeni*: Patienterne skal informeres om straks at underrette deres læge, hvis de oplever nogen tegn på usædvanlig eller vedvarende blødning, petekier eller spontan suggilation. Hvis der konstateres trombocytopeni, skal seponering af Tysabri overvejes. Forsinkelse i diagnostisering og behandling af trombocytopeni kan føre til alvorlige og livstruende sequelae. *Graviditet og amning*: Fordele og ulemper ved behandling med Tysabri under graviditet skal afvejes i forhold til patientens kliniske tilstand og risikoen for fornyet sygdomsaktivitet ved behandlingsstop. Tysabri må kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun tager Tysabri, bør det overvejes at seponere behandlingen. Amning skal ophøre under behandling. *Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner*: Det kan forekomme svimmelhed. **Bivirkninger***: *Meget almindelig (≥1/10)*: Nasofaryngitis, urinvejsinfektion, infusionsrelateret reaktion, kvalme, træthed, svimmelhed,

hovedpine, artralgi. *Almindelig* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Herpesinfektion, overfølsomhed, anæmi, øgede leverenzymmer, tilstedeværelse af lægemiddelspecifikt antistof, dyspnø, opkastning, pyreksi, kulderystelser, reaktion på infusionsstedet, reaktion på injektionsstedet, pruritus, udslæt, urticaria, rødmen. *Ikke almindelig* ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$): Progressiv multifokal leukoencefalopati, anafylaktisk reaktion, immunrekonstitutionssyndrom, trombocytopeni, immun trombocytopeni (ITP), eosinofili, ansigtsødem. *Sjælden* ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$): Herpes ophthalmicus, hæmolytisk anæmi, kerneholdige røde blodlegemer, hyperbilirubinæmi, angioødem. *Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)*: Herpes meningoencephalitis, JC-virus granularcelle-neupati, nekrotiserende retinopati forårsaget af herpes virus, leverskade. Se produktresuméet for yderligere oplysninger om udvalgte bivirkninger. **Pakningsstørrelser:** 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte: 2 fyldte injektionssprøjter pr. karton. 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning: 1 hætteglas med 15 ml pr. karton. **Udlevering:** BEGR (kun til sygehuse). **Pris:** Se dagsaktuelle priser på www.medicinpriser.dk. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Holland. **Markedsføringstilladelsesnummer:** EU/1/06/346/001-002.