

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tysabri 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Natalizumab.

Nach der Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) enthält die Infusionslösung etwa 2,6 mg pro Milliliter Natalizumab.

Natalizumab ist ein rekombinanter humanisierter Anti- α 4-Integrin-Antikörper, hergestellt in einer murinen Zelllinie mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 2,3 mmol (oder 52 mg) Natrium (siehe Abschnitt 4.4. für weitere Informationen).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Farblose, klare bis leicht trübe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tysabri wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und kontinuierliche Überwachung der Therapie muss durch einen in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen Spezialisten (Facharzt) in Zentren mit raschem Zugang zu einem MRT erfolgen.

Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, muss ein Patientenpass ausgehändigt werden und sie müssen über die Risiken des Arzneimittels aufgeklärt werden (siehe auch

Gebrauchsinformation). Nach 2-jähriger Behandlung muss eine erneute Aufklärung der Patienten über die Risiken, insbesondere über das erhöhte Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), erfolgen und die Patienten sollten zusammen mit ihren Pflegepersonen über erste Anzeichen einer PML und deren Symptome in Kenntnis gesetzt werden.

Es sollte der Zugang zu einem MRT sowie entsprechende Ressourcen für das Management von Überempfindlichkeitsreaktionen zur Verfügung stehen.

Manche Patienten haben möglicherweise zuvor Immunsuppressiva (z.B. Mitoxantron, Cyclophosphamid, Azathioprin) erhalten. Diese Arzneimittel können zu einer anhaltenden Immunsuppression führen, auch wenn ihre Gabe bereits beendet wurde. Der Arzt muss sich daher vor Einleitung der Therapie vergewissern, dass diese Patienten nicht mehr immungeschwächt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Tysabri 300 mg wird einmal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht.

Bei Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung noch keinerlei Hinweise auf einen Behandlungserfolg zeigen, ist die Fortsetzung der Therapie sorgfältig zu überdenken.

Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Natalizumab nach 2-jähriger Anwendung wurden aus kontrollierten, doppelblinden Studien erhoben. Nach 2 Jahren sollte eine Fortsetzung der Therapie über diesen Zeitraum hinaus nur dann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen wurde. Die Patienten müssen erneut über die Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML wie Dauer der Behandlung, Anwendung von Immunsuppressiva vor der Anwendung des Arzneimittels und das Vorliegen von Anti-John Cunningham Virus (JCV)-Antikörpern informiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wiederholte Verabreichung

Die Wirksamkeit einer Wiederaufnahme der Therapie wurde nicht ermittelt (zur Sicherheit siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten über 65 Jahre wird nicht empfohlen, da keine Daten über diese Patientengruppe vorliegen.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien zu Nieren- und Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Der Eliminationsmechanismus und die Erkenntnisse zur Populationspharmakokinetik lassen vermuten, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht notwendig ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zur intravenösen Anwendung.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung (siehe Abschnitt 6.6).

Nach dem Verdünnen (siehe Abschnitt 6.6) ist die Infusion über etwa 1 Stunde zu verabreichen. Die Patienten sind während der Infusion und 1 Stunde über das Ende der Infusion hinaus auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion hin zu beobachten.

Nach den ersten 12 intravenösen Tysabri-Dosen sind die Patienten weiterhin während der Infusion zu beobachten. Wenn bei den Patienten keine Infusionsreaktionen aufgetreten sind, kann die Dauer der Beobachtung nach der Verabreichung nach medizinischem Ermessen verkürzt oder weggelassen werden.

Patienten, die die Behandlung mit Natalizumab nach einer Behandlungspause von ≥ 6 Monaten wieder beginnen, sind bei den ersten 12 intravenösen Infusionen nach Wiederaufnahme der Therapie während der Infusion und 1 Stunde über das Ende der Infusion hinaus auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion hin zu beobachten.

Tysabri 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht als Bolus-Injektion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).

Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, wie immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher Patienten, die aktuell eine immunsuppressive Behandlung erhalten oder durch frühere Therapien immungeschwächt sind) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs).

Bekannte aktive Malignome mit Ausnahme von Patienten mit einem Basaliom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die Anwendung dieses Arzneimittels wurde mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML, einer durch das JC-Virus hervorgerufenen opportunistischen Infektion, in Zusammenhang gebracht, die tödlich verlaufen oder zu einer schweren Behinderung führen kann. Aufgrund dieses erhöhten Risikos für die Entwicklung einer PML sind die Vorteile und Risiken einer Behandlung, nach Rücksprache des Spezialisten (Facharzt) mit dem jeweiligen Patienten, neu zu überdenken. Während des gesamten Behandlungszeitraums sind in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen durchzuführen, ferner müssen Patienten gemeinsam mit ihren Pflegepersonen über die ersten Anzeichen und Symptome einer PML in Kenntnis gesetzt werden. Darüber hinaus kann das JC-Virus eine JCV Körnerzellen-Neuronopathie (engl. *granule cell neuronopathy*; GCN) verursachen. Fälle von JCV Körnerzellen-Neuronopathie wurden bei mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten beobachtet. Die Symptome einer JCV-GCN können denen einer PML ähneln (d. h. Kleinhirnsyndrom).

Die folgenden Risikofaktoren sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML assoziiert:

- Vorliegen von Anti-JCV-Antikörpern.
- Behandlungsdauer, insbesondere bei langfristiger Behandlung über 2 Jahre hinaus. Nach 2 Jahren sind alle Patienten erneut über das Risiko der Entwicklung einer PML unter dem Arzneimittel aufzuklären.
- Behandlung mit Immunsuppressiva vor der Anwendung des Arzneimittels.

Anti-JCV-Antikörper-positive Patienten tragen im Vergleich zu anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PML. Patienten, die mit allen drei Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML behaftet sind (d. h. anti-JCV-Antikörper-positiv sind **und** eine Anwendung dieses Arzneimittels über 2 Jahre hinaus erhalten haben **und** zuvor mit Immunsuppressiva behandelt wurden) tragen ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer PML.

Bei mit Natalizumab behandelten Patienten, die positiv auf Anti-JCV-Antikörper getestet und nicht mit Immunsuppressiva vorbehandelt wurden, korreliert die Höhe des Anti-JCV-Antikörper-Titers (Index) mit dem Risiko für die Entwicklung einer PML.

Es wird angenommen, dass ein im Vergleich zum zugelassenen Dosierungsintervall verlängertes Tysabri-Dosierungsintervall (durchschnittlich etwa 6 Wochen) bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten mit einem geringeren Risiko für PML einhergeht. Bei Anwendung eines verlängerten Dosierungsintervalls ist Vorsicht geboten, da die Wirksamkeit eines verlängerten Dosierungsintervalls nicht erwiesen und das damit verbundene Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit nicht bekannt ist (siehe Abschnitt 5.1, *Intravenöse Anwendung alle 6 Wochen*). Weitere Informationen finden Sie in „Arzt-Information und Management-Leitlinien“.

Patienten, deren Risiko als erhöht eingestuft wird, sollten diese Behandlung nur dann weiterhin erhalten, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Zur PML-Risikoabschätzung in den verschiedenen Patienten-Untergruppen, siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“.

Anti-JCV-Antikörper-Tests

Für die Ermittlung des Risikoniveaus der Behandlung mit diesem Arzneimittel ist ein Test auf Anti-JCV-Antikörper aufschlussreich. Vor Beginn der Behandlung oder bei Patienten, die das Arzneimittel bei unbekanntem Antikörper-Status erhalten, wird ein Test auf Anti-JCV-Antikörper im Serum empfohlen. Auch bei negativem Anti-JCV-Antikörper-Test tragen Patienten nach wie vor ein PML-Risiko. Gründe hierfür können beispielsweise eine neu erworbene JCV-Infektion, Schwankungen im Antikörper-Status oder falsch-negative Testergebnisse sein. Es wird empfohlen, anti-JCV-Antikörper-negative Patienten alle 6 Monate erneut zu testen. Es wird empfohlen, Patienten, die nicht mit Immunsuppressiva vorbehandelt wurden und einen niedrigen Antikörper-Index aufweisen, nach einer Behandlungsdauer von 2 Jahren regelmäßig alle 6 Monate erneut hinsichtlich der Höhe des Antikörper-Index zu testen.

Der Anti-JCV-Antikörper-Assay (ELISA) ist jedoch nicht für die Diagnose einer PML geeignet. Die Anwendung einer Plasmapherese/eines Plasmaaustauschs (plasma exchange, PLEX) oder von intravenösem Immunglobulin (IVIg) kann eine aussagekräftige Interpretation des Anti-JCV-Antikörper-Tests im Serum beeinflussen. Während eines Zeitraums von zwei Wochen nach einem PLEX sollte bei Patienten keine Testung auf Anti-JCV-Antikörper durchgeführt werden, da durch dieses Verfahren die Antikörper aus dem Serum entfernt werden; außerdem sollten Patienten auch für einen Zeitraum von 6 Monaten nach dem Erhalt von IVIg (6 Monate entsprechen dem 5-fachen der Halbwertszeit von Immunglobulinen) nicht auf Anti-JCV-Antikörper getestet werden.

Zusatzinformationen zu den Anti-JCV-Antikörper-Tests: siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“.

MRT-Untersuchung auf PML

Vor Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als 3 Monate), die als Vergleichsaufnahme herangezogen werden kann. Diese sollte mindestens einmal jährlich wiederholt werden. Häufigere MRT-Untersuchungen (z. B. alle 3 bis 6 Monate) mittels eines verkürzten Protokolls sollten für Patienten mit erhöhtem PML-Risiko in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen:

- Patienten, die alle drei Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML aufweisen (d. h. anti-JCV-Antikörper positiv sind **und** länger als 2 Jahre eine Behandlung mit diesem Arzneimittel erhalten haben **und** zuvor mit Immunsuppressiva behandelt wurden),

oder

- Patienten mit einem hohen Anti-JCV-Antikörper-Index, die länger als 2 Jahre eine Behandlung mit diesem Arzneimittel erhalten haben und zuvor nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden.

Patienten, die länger als 2 Jahre mit diesem Arzneimittel behandelt wurden, deren Indexwert 0,9 jedoch nicht übersteigt, haben nach derzeitiger Datenlage ein niedriges PML-Risiko, während das Risiko für die Entwicklung einer PML bei Indexwerten über 1,5 erheblich ansteigt (Zusatzinformationen siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab bei der Umstellung von Patienten von krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs) mit immunsuppressiver Wirkung auf diese Behandlung untersucht wurden. Es ist nicht bekannt, ob bei Patienten, die von diesen Therapien auf diese Behandlung umgestellt werden, ein erhöhtes PML-Risiko besteht. Diese Patienten sollten deshalb engmaschiger überwacht werden (d. h. ähnlich häufig wie Patienten, die von Immunsuppressiva auf Natalizumab umgestellt werden).

Treten unter Therapie mit Tysabri neue neurologische Symptome und/oder Zeichen neuer Hirnläsionen in der MRT auf, ist eine PML stets als Differentialdiagnose in Erwägung zu ziehen. Basierend auf MRT-Befunden und positivem Nachweis von JCV-DNA im Liquor wurden Fälle asymptomatischer PML berichtet.

Ärzte sind angehalten, Zusatzinformationen zum Management des PML-Risikos bei mit Natalizumab behandelten Patienten dem Schulungsmaterial „Arzt-Information und Management-Leitlinien“ zu entnehmen.

Für den Fall, dass der Verdacht auf eine PML oder JCV-GCN besteht, muss die Arzneimittelgabe so lange ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann.

Der behandelnde Arzt sollte den Patienten untersuchen, um entscheiden zu können, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hindeuten, und falls ja, ob diese Symptome typisch für die MS sind oder möglicherweise auf eine PML oder JCV-GCN hinweisen. Wenn irgendwelche Zweifel bestehen, sind weitergehende Untersuchungen einschließlich einer MRT-Untersuchung, vorzugsweise mit Kontrastmittel (zum Abgleich mit dem MRT-Befund, der vor Behandlungsbeginn als Vergleichsaufnahme erhoben wurde), Liquortests auf DNA des JC-Virus und wiederholte neurologische Kontrolluntersuchungen in Erwägung zu ziehen, wie in „Arzt-Information und Management-Leitlinien“ beschrieben (siehe „Fachliche Unterstützung“). Sobald der behandelnde Arzt eine PML und/oder JCV-GCN ausgeschlossen hat (gegebenenfalls durch Wiederholung der klinischen, bildgebenden und/oder Laboruntersuchungen, wenn der klinische Verdacht bestehen bleibt), kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML oder JCV-GCN hindeuten, die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z.B. kognitive, psychiatrische Symptome oder Zeichen eines Kleinhirnsyndroms). Außerdem sollte den Patienten empfohlen werden, ihren Partner oder Pfleger über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome feststellen könnten, die der Patient nicht bemerkt.

Es liegen Berichte über das Auftreten einer PML nach dem Absetzen dieses Arzneimittels bei Patienten vor, bei denen es zum Zeitpunkt des Absetzens keine Hinweise auf eine PML gab. Patienten und Ärzte sollten daher auch nach dem Absetzen von TYSABRI für ungefähr weitere 6 Monate das Überwachungsprotokoll wie beschrieben fortführen und auf neue Anzeichen oder Symptome achten, die möglicherweise auf eine PML hindeuten.

Entwickelt ein Patient eine PML oder JCV-GCN, muss die Gabe von Natalizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Nach Wiederherstellung der Immunabwehr bei immungeschwächten Patienten mit PML wurde ein besserer Behandlungserfolg beobachtet.

Auf der Grundlage einer retrospektiven Analyse der mit Natalizumab behandelten Patienten seit der Zulassung konnte im Hinblick auf das 2-Jahres-Überleben nach der PML-Diagnose kein Unterschied zwischen Patienten, bei denen ein PLEX durchgeführt bzw. nicht durchgeführt wurde, beobachtet werden. Für weitere Anmerkungen zum Management einer PML siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“.

PML und IRIS (inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom)

Ein IRIS tritt bei fast allen mit diesem Arzneimittel behandelten PML-Patienten nach dem Absetzen oder der Elimination des Arzneimittels auf. Es wird angenommen, dass das IRIS infolge der Wiederherstellung der Immunfunktion bei Patienten mit PML auftritt, was zu schwerwiegenden neurologischen Komplikationen führen und tödlich verlaufen kann. Die Überwachung einer Entwicklung eines IRIS sollte erfolgen und eine geeignete Behandlung der damit einhergehenden entzündlichen Reaktion während der Genesung von der PML sollte eingeleitet werden (weitere Informationen siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“).

Infektionen, einschließlich sonstiger opportunistischer Infektionen

Unter der Anwendung dieses Arzneimittels wurde über sonstige opportunistische Infektionen berichtet, vorwiegend bei Patienten mit Morbus Crohn, bei Patienten, die immungeschwächt waren oder bei denen eine relevante Komorbidität vorlag. Jedoch kann ein erhöhtes Risiko für sonstige opportunistische Infektionen unter der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten ohne diese Komorbiditäten derzeit nicht ausgeschlossen werden. Opportunistische Infektionen wurden auch bei MS-Patienten festgestellt, die mit diesem Arzneimittel als Monotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Behandlung erhöht das Risiko eine durch die Herpes-simplex- und Varicella-Zoster-Viren hervorgerufene Enzephalitis und Meningitis zu entwickeln. Schwerwiegende, lebensgefährliche und bisweilen tödlich verlaufende Fälle wurden nach dem Inverkehrbringen bei Multiple Sklerose-Patienten, die diese Behandlung erhalten haben, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Tritt eine Herpes-Enzephalitis oder -Meningitis auf, ist das Arzneimittel abzusetzen und eine entsprechende Behandlung von Herpes-Enzephalitis oder -Meningitis muss vorgenommen werden.

Die akute Netzhautnekrose (engl. *acute retinal necrosis*; ARN) ist eine seltene, fulminant verlaufende Virusinfektion der Retina, die durch Viren aus der Herpes-Familie verursacht wird (z. B. Varizella-Zoster-Virus). ARN wurde bei mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten beobachtet. Die Erkrankung kann potenziell zur Erblindung führen. Patienten, die mit Symptomen an den Augen vorstellig werden, wie reduzierter Sehschärfe, Augenrötung oder Augenschmerzen, sollten zu einer

Netzhaut-Untersuchung im Bezug auf ARN überwiesen werden. Sollte eine ARN diagnostiziert werden, ist das Absetzen dieses Arzneimittels bei diesen Patienten in Erwägung zu ziehen.

Der verordnende Arzt sollte sich über die Möglichkeit von sonstigen opportunistischen Infektionen während der Therapie bewusst sein und diese in die Differentialdiagnose von Infektionen, die bei einem mit Natalizumab behandelten Patienten auftreten, mit einbeziehen. Wenn eine opportunistische Infektion vermutet wird, muss die Gabe so lange ausgesetzt werden, bis diese durch weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden kann.

Wenn ein mit diesem Arzneimittel behandelter Patient eine opportunistische Infektion entwickelt, muss die Gabe des Arzneimittels dauerhaft abgesetzt werden.

Fachliche Unterstützung

Alle Ärzte, die dieses Arzneimittel verordnen, müssen mit dem Schulungsmaterial „Arzt-Information und Management-Leitlinien“ vertraut sein.

Der Arzt muss Nutzen und Risiken der Natalizumab-Therapie mit dem Patienten besprechen und ihm einen Patientenpass aushändigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt darüber zu informieren, dass sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden, sollte es bei ihnen zu einer Infektion kommen.

Der Arzt muss den Patienten auf die Wichtigkeit der fortlaufenden Anwendung aufmerksam machen, vor allem in den ersten Behandlungsmonaten (siehe „Überempfindlichkeit“).

Überempfindlichkeit

Mit diesem Arzneimittel wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer systemischer Reaktionen assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen traten in der Regel während der Infusion oder bis zu einer Stunde nach Abschluss der Infusion auf. Das Risiko einer Überempfindlichkeit war bei den ersten Infusionen sowie bei Patienten, die die Behandlung nach einer anfänglich kurzen Behandlung (ein oder zwei Infusionen) und einem längeren behandlungsfreien Zeitraum (drei Monate oder mehr) erneut erhielten, am größten. Dennoch sollte bei jeder verabreichten Infusion das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion in Betracht gezogen werden.

Die Patienten sind während der Infusion und nach Abschluss der Infusion noch eine Stunde darüber hinaus zu beobachten (siehe Abschnitt 4.8). Für das Management von Überempfindlichkeitsreaktionen sollten entsprechende Ressourcen zur Verfügung stehen.

Bei den ersten Symptomen oder Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss dieses Produkt abgesetzt und müssen entsprechende Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion müssen dauerhaft von einer Behandlung mit Natalizumab ausgeschlossen werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels in Kombination mit anderen Immunsuppressiva und antineoplastischen Therapien sind nicht ausreichend belegt. Die begleitende Gabe dieser Wirkstoffe neben diesem Arzneimittel kann das Risiko für Infektionen, auch für opportunistische Infektionen, erhöhen und stellt daher eine Gegenanzeige dar (siehe Abschnitt 4.3).

In klinischen MS-Studien der Phase III mit Natalizumab als intravenöse Infusion war die gleichzeitige Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen Kortikosteroidgabe nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert. Kurzzeitige Kortikosteroidgaben können zusammen mit diesem Arzneimittel angewendet werden.

Vorbehandlung mit immunsupprimierenden oder immunmodulatorischen Therapien

Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva vorbehandelt wurden, besteht ein erhöhtes PML-Risiko. Es wurden keine Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei der Umstellung von Patienten von krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs) mit immunsuppressiver Wirkung auf dieses Arzneimittel untersucht wurden. Es ist nicht bekannt, ob bei Patienten, die von diesen Therapien auf dieses Arzneimittel umgestellt werden, ein erhöhtes PML-Risiko besteht. Diese Patienten sollten deshalb engmaschiger überwacht werden (d. h. ähnlich häufig wie Patienten, die von Immunsuppressiva auf dieses Arzneimittel umgestellt werden; siehe MRT-Untersuchung auf PML).

Bei diesen Patienten muss dafür gesorgt werden, dass dem Immunsystem ausreichend Zeit gegeben wird, um sich wieder zu erholen. Der behandelnde Arzt muss jeweils im Einzelfall beurteilen, ob Hinweise auf einen immungeschwächten Status vorliegen, bevor er mit der Behandlung beginnt (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) auf dieses Arzneimittel müssen die Halbwertszeit und das Wirkprinzip der bisherigen Therapie berücksichtigt werden, um einerseits eine additive Immunwirkung zu vermeiden und andererseits das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren. Vor Behandlungsbeginn wird ein großes Blutbild (*Complete Blood Count*, CBC, einschließlich Lymphozyten) empfohlen, um sicherzustellen, dass sich Immunwirkungen der Vortherapie (d. h. Zytopenie) zurückgebildet haben.

Patienten können direkt von Interferon beta oder Glatirameracetat auf Natalizumab umgestellt werden, sofern keine Anzeichen für relevante behandlungsbedingte Auffälligkeiten, wie z. B. eine Neutropenie oder Lymphopenie, vorliegen.

Bei der Umstellung von Dimethylfumarat sollte die Auswaschphase so gestaltet sein, dass sich die Lymphozytenwerte vor Behandlungsbeginn erholen können.

Nach Absetzen von Fingolimod normalisieren sich die Lymphozytenwerte innerhalb von 1 bis 2 Monaten nach Beendigung der Therapie allmählich wieder. Die Auswaschphase sollte so gestaltet sein, dass sich die Lymphozytenwerte vor Behandlungsbeginn erholen können.

Teriflunomid wird langsam aus dem Plasma eliminiert. Ohne ein Verfahren zur beschleunigten Elimination kann die Plasmaclearance von Teriflunomid mehrere Monate bis zu 2 Jahre dauern. Ein beschleunigtes Eliminationsverfahren, wie in der Fachinformation von Teriflunomid beschrieben, wird empfohlen, andernfalls sollte die Auswaschphase mindestens 3,5 Monate betragen. Bei der Umstellung von Patienten von Teriflunomid auf dieses Arzneimittel ist im Hinblick auf mögliche gleichzeitige Immunwirkungen Vorsicht geboten.

Alemtuzumab besitzt ausgeprägte und lang anhaltende immunsupprimierende Wirkungen. Da die tatsächliche Dauer dieser Wirkungen nicht bekannt ist, wird die Einleitung einer Behandlung mit diesem Arzneimittel nach Vorbehandlung mit Alemtuzumab nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt im Einzelfall eindeutig die Risiken.

Immunogenität

Eine Verschlechterung der Erkrankung oder infusionsbedingte Ereignisse können auf die Bildung von Antikörpern gegen Natalizumab hindeuten. Bei derartigen Fällen sollte das Vorhandensein von Antikörpern untersucht werden, und die Behandlung sollte abgesetzt werden, falls diese in einem Bestätigungstest nach mindestens 6 Wochen positiv bleiben, da persistierende Antikörper mit einer erheblich verminderten Wirksamkeit von diesem Arzneimittel und einer erhöhten Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die eine anfänglich kurze Behandlung mit diesem Arzneimittel erhalten und anschließend einen längeren behandlungsfreien Zeitraum eingelegt haben, besteht bei neuerlicher

Aufnahme der Behandlung ein höheres Risiko für die Bildung von Antikörpern gegen Natalizumab und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen. Daher sollte das Vorhandensein von Antikörpern untersucht und, falls diese in einem Bestätigungstest nach mindestens 6 Wochen positiv bleiben, der Patient nicht weiter mit Natalizumab behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Leberbezogene Ereignisse

Nach der Markteinführung wurden spontane schwere Nebenwirkungen in Form von Leberschädigungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Leberschädigungen können jederzeit während der Behandlung auftreten, auch bereits nach der ersten Dosis. In einigen Fällen trat die Reaktion bei der Wiederaufnahme der Therapie wieder auf. Bei einigen Patienten mit einer Vorgeschichte von abnormalen Leberwerten trat eine Verschlechterung dieser Werte während der Behandlung auf. Die Patienten sind in angemessener Weise auf Einschränkungen der Leberfunktion zu beobachten. Außerdem sind die Patienten anzuweisen, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung auftreten, beispielsweise Gelbsucht oder Erbrechen. Bei signifikanter Leberschädigung ist dieses Arzneimittel abzusetzen.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie, einschließlich immunthrombozytopenischer Purpura (ITP), wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit Natalizumab berichtet. Verzögerungen bei der Diagnose und Behandlung von Thrombozytopenie können zu schweren und lebensbedrohlichen Folgeerkrankungen führen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ihren Arzt zu informieren, wenn sie irgendwelche Anzeichen von ungewöhnlichen oder anhaltenden Blutungen, Petechien oder spontanen blauen Flecken beobachten. Wird eine Thrombozytopenie festgestellt, sollte das Absetzen von Natalizumab in Betracht gezogen werden.

Beendigung der Therapie

Wenn entschieden wird, die Behandlung mit Natalizumab zu beenden, muss sich der behandelnde Arzt darüber im Klaren sein, dass Natalizumab noch im Blut vorhanden ist und bis zu etwa 12 Wochen nach der letztmaligen Gabe noch pharmakodynamische Wirkungen (z.B. eine erhöhte Lymphozytenzahl) zeigt. Die Einleitung anderer Therapien in dieser Zeit wird zwangsläufig mit einer begleitenden Exposition gegenüber Natalizumab verbunden sein. Bei Arzneimitteln wie Interferon und Glatirameracetat war eine begleitende Exposition über diesen Zeitraum in klinischen Studien nicht mit Sicherheitsrisiken assoziiert. Es liegen keine Informationen für MS-Patienten im Hinblick auf die begleitende Exposition gegenüber Immunsuppressiva vor. Der Einsatz dieser Arzneimittel kurz nach dem Absetzen von Natalizumab kann einen additiven immunsupprimierenden Effekt zur Folge haben. Dies sollte in jedem Einzelfall individuell abgewogen werden, gegebenenfalls könnte eine Washout-Phase von Natalizumab angebracht sein. Kurzzeitige Steroidgaben zur Behandlung von Schüben waren in den klinischen Prüfungen nicht mit häufigeren Infektionen assoziiert.

Natriumgehalt

Vor der Verdünnung enthält dieses Arzneimittel 52 mg Natrium pro Durchstechflasche Arzneimittel, entsprechend 2,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Natalizumab ist in Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Immunisierungen

In einer randomisierten, offenen Studie mit 60 Patienten mit schubförmiger MS gab es keinen signifikanten Unterschied in der humoralen Immunantwort auf ein Recall-Antigen (Tetanus-Toxoid)

und es wurde lediglich eine etwas langsamere und reduzierte humorale Immunantwort auf ein Neoantigen (Keyhole Limpet Hemocyanin = KLH) bei Patienten beobachtet, die im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe über 6 Monate mit diesem Arzneimittel behandelt wurden. Lebendimpfstoffe wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn eine Frau unter der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte das Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft sollte den klinischen Zustand der Patientin und das mögliche Wiederkehren der Krankheitsaktivität nach Absetzen des Arzneimittels miteinbeziehen.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Daten aus klinischen Studien, ein prospektives Schwangerschaftsregister, Fälle aus der Anwendungspraxis und die vorhandene Literatur weisen nicht auf einen Effekt einer Natalizumab-Exposition auf den Ausgang einer Schwangerschaft hin.

Das abgeschlossene prospektive Tysabri-Schwangerschaftsregister umfasste 355 Schwangerschaften mit verwertbarem Ausgang. Es gab 316 Lebendgeburten, von denen bei 29 Geburtsfehler gemeldet wurden. Sechzehn von diesen 29 wurden als schwere Fehlbildungen eingestuft. Die Fehlbildungsrate entspricht den Raten anderer Schwangerschaftsregister mit Beteiligung von MS-Patienten. Es gibt keine Anzeichen für ein spezifisches Muster von Geburtsfehlern unter diesem Arzneimittel.

Es gibt keine adäquaten und kontrollierten Studien zur Anwendung von Natalizumab bei schwangeren Frauen.

Nach der Markteinführung wurde bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft gegenüber Natalizumab exponiert waren, über Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft gegenüber Natalizumab exponiert waren, wird eine Überwachung der Thrombozytenzahlen und des Hämoglobins empfohlen.

Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Wenn eine Frau während der Behandlung mit Natalizumab schwanger wird, sollte das Absetzen von Natalizumab in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Natalizumab wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Natalizumab Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Das Stillen soll während der Behandlung mit Natalizumab unterbrochen werden.

Fertilität

In einer Studie wurde eine Abnahme der Fertilität bei weiblichen Meerschweinchen in Dosierungen beobachtet, die über der beim Menschen zum Einsatz kommenden Dosis lagen. Auf die männliche Fertilität hatte Natalizumab keinen Einfluss. Auswirkungen auf die menschliche Fertilität durch Natalizumab werden als unwahrscheinlich erachtet, solange die maximal empfohlene Dosis eingehalten wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tysabri hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel kann nach Anwendung dieses Arzneimittels auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Sicherheitsprofil im Überblick

In placebokontrollierten Studien mit 1.617 MS-Patienten, die bis zu 2 Jahre mit Natalizumab behandelt wurden (Placebo: 1.135), traten zu einem Abbruch der Therapie führende unerwünschte Ereignisse bei 5,8 % der mit Natalizumab behandelten Patienten auf (Placebo: 4,8 %). Im Verlauf des 2-jährigen Studienzeitraums berichteten 43,5 % der mit Natalizumab behandelten Patienten über Nebenwirkungen (Placebo: 39,6 %).

In klinischen Prüfungen mit 6786 Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden (intravenöse Infusion und subkutane Injektion), waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen Kopfschmerzen (32 %), Nasopharyngitis (27%), Fatigue (23 %), Harnwegsinfektion (16 %), Übelkeit (15 %), Arthralgie (14 %) und Schwindel (11 %) im Zusammenhang mit der Anwendung von Natalizumab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen, nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung und spontanen Meldungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Innerhalb der Systemorganklassen sind sie unter den folgenden Überschriften aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Nasopharyngitis Harnwegsinfektion	Herpes-Infektion	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)	Herpes des Auges	Herpes-Meningoenzephalitis JCV Körnerzellen-Neuronopathie Nekrotisierende Herpesretinopathie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion Immunrestitutionssyndrom		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Anämie	Thrombozytopenie Immunthrombozytopenische Purpura (ITP) Eosinophilie	Hämolytische Anämie Kernhaltige Erythrozyten	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Hyperbilirubinämie	Leberverletzung

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
<i>Untersuchungen</i>		Leberenzym erhöht Arzneimittel-spezifischer Antikörper nachweisbar			
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Infusionsbedingte Reaktionen				
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Übelkeit	Erbrechen			
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Fatigue	Fieber Schüttelfrost Reaktion an der Infusionsstelle Reaktion an der Injektionsstelle	Gesichtsödem		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Pruritus Ausschlag Urtikaria		Angioödem	
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Flush			
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindelgefühl Kopfschmerzen				
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Arthralgie				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IBR)

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien mit MS-Patienten war eine infusionsbedingte Reaktion definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das während der Infusion oder innerhalb 1 Stunde nach Abschluss der Infusion auftritt. Ein solches Ereignis trat bei 23,1 % der mit Natalizumab behandelten MS-Patienten auf (Placebo: 18,7 %). Ereignisse, die häufiger unter Natalizumab als unter Placebo berichtet wurden, waren Schwindel, Übelkeit, Urtikaria und Rigor.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien mit MS-Patienten traten Überempfindlichkeitsreaktionen bei bis zu 4 % der Patienten auf. Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen traten bei weniger als 1 % der Patienten auf, die dieses Arzneimittel erhielten.

Überempfindlichkeitsreaktionen traten gewöhnlich während der Infusion oder in der ersten Stunde nach Infusionsende auf (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die in Vergesellschaftung mit einem oder mehreren der folgenden Symptome auftraten: Hypotonie, Hypertonie, Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe und Angioödem neben gewöhnlicheren Symptomen wie Hautausschlag und Urtikaria.

Immunogenität

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien mit MS-Patienten bildeten sich bei 10 % der Patienten Antikörper gegen Natalizumab. Persistierende Natalizumab-Antikörper (ein positives Testergebnis, das mindestens 6 Wochen später in einem erneuten Test reproduzierbar sein musste) bildeten sich bei ca. 6 % der Patienten. Einmalig auftretende Antikörper wurden bei weiteren 4 % der Patienten gefunden. Persistierende Antikörper waren mit einem substanziellen Rückgang der Wirksamkeit von Natalizumab und einer erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen assoziiert. Weitere infusionsbedingte Reaktionen im Zusammenhang mit persistierenden Antikörpern waren Rigor, Übelkeit, Erbrechen und Hitzewallung („Flushing“) (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn nach etwa 6-monatiger Therapie persistierende Antikörper vermutet werden, entweder aufgrund einer verminderten Wirksamkeit oder weil infusionsbedingte Ereignisse auftraten, lassen sich die Antikörper möglicherweise in einem Wiederholungstest 6 Wochen nach der ersten positiven Testung nachweislich belegen. Angesichts einer möglicherweise herabgesetzten Wirksamkeit oder erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen oder infusionsbedingte Nebenwirkungen sollte die Behandlung bei Patienten, die persistierende Antikörper entwickeln, beendet werden.

Infektionen einschließlich PML und opportunistische Infektionen

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien mit MS-Patienten lag die Infektionsrate, sowohl in der Gruppe der mit Natalizumab als auch in der Gruppe der mit Placebo behandelten Patienten, bei ungefähr 1,5 pro Patientenjahr. Die Art der Infektionen war im Allgemeinen in der Natalizumab- und in der Placebo-Gruppe ähnlich. In klinischen Studien mit MS-Patienten wurde über einen Fall einer durch *Cryptosporidium* ausgelösten Durchfallerkrankung berichtet. In anderen klinischen Studien wurde über Fälle weiterer opportunistischer Infektionen berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Die Mehrzahl der Patienten setzte die Therapie mit Natalizumab während der Infektionen nicht aus und bei entsprechender Behandlung kam es zur Genesung.

In klinischen Studien traten Herpesinfektionen (Varizella-Zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus) bei Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten geringfügig häufiger auf. Nach dem Inverkehrbringen gab es Berichte schwerwiegender, lebensgefährlicher und bisweilen tödlich verlaufender Fälle von Enzephalitis und Meningitis bei mit Natalizumab behandelten Multiple Sklerose-Patienten, hervorgerufen durch Herpes-simplex- und Varizella-Zoster-Viren. Die Dauer der Behandlung mit Natalizumab vor der Infektion betrug zwischen wenigen Monaten bis hin zu mehreren Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden seltene Fälle von akuter Netzhautnekrose (engl. *acute retinal necrosis*, ARN) bei Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt wurden, beobachtet. Einige Fälle traten bei Patienten mit Herpesinfektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf (z. B. Herpes-Meningitis und -Enzephalitis). Schwerwiegende Fälle von ARN, bei denen entweder ein oder beide Augen betroffen waren, führten bei einigen Patienten zur Erblindung. Die in diesen Fällen berichtete Behandlung umfasste eine antivirale Therapie und in einigen Fällen einen operativen Eingriff (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle einer PML wurden in klinischen Studien, Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung und im Rahmen des Monitorings nach der Zulassung berichtet. PML führt gewöhnlich zu schwerer Behinderung oder zum Tod (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung wurden auch Fälle einer JCV-GCN während der Anwendung von Tysabri berichtet. Die Symptome einer JCV-GCN können denen einer PML ähneln.

Leberbezogene Ereignisse

Nach der Markteinführung wurden schwere Leberschädigungen, erhöhte Leberenzymwerte sowie Hyperbilirubinämie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Anämie und hämolytische Anämie

Aus Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung sind bei Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt wurden, seltene Fälle von schwerer Anämie und hämolytischer Anämie berichtet worden.

Malignome

Während der 2-jährigen Behandlung wurden keine Unterschiede bei den Inzidenzraten oder der Art der Malignome zwischen mit Natalizumab oder mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Es ist jedoch eine Beobachtung über längere Behandlungszeiträume erforderlich, um eine Wirkung von Natalizumab auf die Entstehung von Malignomen ausschließen zu können (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkungen auf Labortests

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien mit MS-Patienten war die Behandlung mit Natalizumab mit einer Erhöhung der Anzahl zirkulierender Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen, Basophilen und kernhaltigen roten Blutzellen assoziiert. Eine Erhöhung der Neutrophilenzahl wurde nicht beobachtet. Die Zunahme der Zellzahl für Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile und Basophile nach Studienbeginn bewegte sich im Bereich von 35 % bis 140 % für die einzelnen Zelltypen, die mittlere Zellzahl blieb jedoch bei intravenöser (i. v.) Gabe innerhalb der Normgrenzen. Während der Behandlung mit der i. v. Anwendungsart dieses Arzneimittels wurde ein geringer Abfall der Werte für Hämoglobin (mittlerer Rückgang 0,6 g/dl), Hämatokrit (mittlerer Rückgang 2 %) und rote Blutzellen (mittlerer Rückgang der Zellzahl $0,1 \times 10^6/l$) beobachtet. Sämtliche Veränderungen bei den Blutwerten erreichten gewöhnlich innerhalb von 16 Wochen nach der letztmaligen Gabe des Arzneimittels wieder das Ausgangsniveau der Werte vor Behandlungsbeginn und die Veränderungen waren nicht mit klinischen Symptomen assoziiert. Nach Marktzulassung wurde ebenfalls über Fälle von Eosinophilie (Eosinophilenzahl $> 1.500/mm^3$) ohne klinische Symptome berichtet. In diesen Fällen normalisierte sich die erhöhte Eosinophilenzahl wieder, sobald die Behandlung beendet wurde.

Thrombozytopenie

Nach der Markteinführung wurden gelegentlich Thrombozytopenie und immuntrombozytopenische Purpura (ITP) berichtet.

Kinder und Jugendliche

Im Rahmen einer Meta-Analyse wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 621 pädiatrischen MS-Patienten ausgewertet (siehe auch Abschnitt 5.1). Basierend auf diesem begrenzten Datensatz ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken für diese Patientenpopulation. Im Rahmen der Meta-Analyse wurde ein Fall von Herpes-Meningitis dokumentiert, es wurden keine PML-Fälle festgestellt. Jedoch wurden nach Markteinführung Fälle von PML-Erkrankungen auch bei mit Natalizumab behandelten pädiatrischen Patienten gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Sicherheit von Dosen von mehr als 300 mg wurde nicht ausreichend untersucht. Die maximale Menge von Natalizumab, die sicher angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt.

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel im Falle einer Überdosierung mit Natalizumab. Die Behandlung besteht im Absetzen des Arzneimittels und, falls erforderlich, einer unterstützenden Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA23

Pharmakodynamische Wirkungen

Natalizumab ist ein selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor und bindet an die $\alpha 4$ -Untereinheit von humanen Integrinen, die in hohem Maße auf der Oberfläche aller Leukozyten mit Ausnahme der Neutrophilen exprimiert werden. Natalizumab bindet spezifisch an das $\alpha 4\beta 1$ -Integrin, wobei es die Wechselwirkung mit seinem verwandten Rezeptor, dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und dem Liganden Osteopontin sowie einer alternativ gespleißten Domäne von Fibronectin, dem Connecting Segment-1 (CS-1), blockiert. Natalizumab blockiert die Wechselwirkung des $\alpha 4\beta 7$ -Integrins mit dem Zelladhäsionsmolekül MadCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*). Durch die Unterbindung dieser molekularen Interaktionen wird die transendotheliale Migration von mononukleären Leukozyten in entzündliches Parenchymgewebe verhindert. Ein weiterer Wirkungsmechanismus von Natalizumab liegt möglicherweise in der Unterdrückung von bestehenden entzündlichen Reaktionen in erkrankten Geweben durch Hemmung der Wechselwirkung von $\alpha 4$ -exprimierenden Leukozyten mit ihren Liganden in der extrazellulären Matrix und auf den Parenchymzellen. So unterdrückt Natalizumab möglicherweise auch eine bestehende Entzündungsaktivität in den erkrankten Bereichen und hemmt eine weitere Rekrutierung von Immunzellen in entzündetes Gewebe.

Es wird angenommen, dass es bei der MS zu Läsionen kommt, wenn aktivierte T-Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren. Die Leukozytenwanderung durch die BHS beinhaltet eine Interaktion zwischen Adhäsionsmolekülen auf Entzündungszellen und Rezeptoren auf den Endothelzellen der Gefäßwand. Die Interaktion zwischen $\alpha 4\beta 1$ und seinen Zielzellen ist eine wichtige Komponente der pathologischen Entzündung im Gehirn und die Unterbindung dieser Wechselwirkungen führt zu einer Abnahme des entzündlichen Geschehens. Unter normalen Bedingungen wird VCAM-1 im Hirnparenchym nicht exprimiert. In Anwesenheit von pro-inflammatorischen Zytokinen wird VCAM-1 jedoch auf Endothelzellen und möglicherweise auch auf Gliazellen in der Nähe des Entzündungsgeschehens hochreguliert. Wenn bei der MS das zentrale Nervensystem (ZNS) von dem Entzündungsgeschehen betroffen ist, vermittelt die Interaktion von $\alpha 4\beta 1$ mit VCAM-1, CS-1 und Osteopontin die feste Adhäsion und transendotheliale Migration von Leukozyten in das Gehirngewebe und kann möglicherweise die Entzündungskaskade im zentralnervösen Gewebe fortsetzen. Die Blockade der molekularen Interaktionen von $\alpha 4\beta 1$ mit seinen Zielzellen reduziert die bei MS im Gehirn vorhandene Entzündungsaktivität und hemmt die weitere Rekrutierung von Immunzellen in entzündliches Gewebe, wodurch die Bildung oder Vergrößerung von MS-Läsionen eingeschränkt wird.

Klinische Wirksamkeit

Klinische AFFIRM-Studie

Die Wirksamkeit als Monotherapie wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 2 Jahre (AFFIRM-Studie) an Patienten mit RRMS untersucht, die

mindestens 1 klinischen Schub während des Jahres vor Aufnahme in die Studie hatten und einen Score auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) nach Kurtzke zwischen 0 und 5 aufwiesen. Das mediane Alter lag bei 37 Jahren, wobei die mediane Krankheitsdauer 5 Jahre betrug. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Tysabri 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle 4 Wochen mit bis zu 30 Infusionen zugeteilt. Neurologische Untersuchungen wurden alle 12 Wochen und bei Verdacht auf einen Schub durchgeführt. Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen für T1-gewichtete Gadolinium (Gd)-anreichernde Läsionen und T2-hyperintense Läsionen wurden jährlich durchgeführt.

Die Studienmerkmale und -ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. AFFIRM-Studie: Hauptmerkmale und Ergebnisse		
Design	Monotherapie; randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie über 120 Wochen	
Patienten	RRMS (McDonald-Kriterien)	
Behandlung	Placebo / Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen	
1-Jahres-Endpunkt	Schubrate	
2-Jahres-Endpunkt	Progression auf der EDSS	
Sekundäre Endpunkte	Schubratenabhängige Variablen / MRT-abhängige Variablen	
Patienten	Placebo	Natalizumab
Randomisiert	315	627
1 Jahr abgeschlossen	296	609
2 Jahre abgeschlossen	285	589
Alter in Jahren, Median (Bereich)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-Dauer in Jahren, Median (Bereich)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Zeit seit Diagnose, Jahre, Median (Bereich)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Schübe in den letzten 12 Monaten, Median (Bereich)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-Ausgangsscore, Median (Bereich)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
ERGEBNISSE		
Jährliche Schubrate		
Nach einem Jahr (primärer Endpunkt)	0,805	0,261
Nach zwei Jahren	0,733	0,235
Ein Jahr	Rate Ratio 0,33 95%-KI 0,26 ; 0,41	
Zwei Jahre	Rate Ratio 0,32 95%-KI 0,26 ; 0,40	
Schubfrei		
Nach einem Jahr	53 %	76 %
Nach zwei Jahren	41 %	67 %
Behinderung		
Anteil mit Progression ¹ (bestätigt nach 12 Wochen; primärer Endpunkt)	29 %	17 %
	Hazard-Ratio 0,58, 95%-KI 0,43; 0,73, p<0,001	
Anteil mit Progression ¹ (bestätigt nach 24 Wochen)	23 %	11 %
	Hazard-Ratio 0,46, 95%-KI 0,33; 0,64, p<0,001	

Tabelle 2. AFFIRM-Studie: Hauptmerkmale und Ergebnisse		
MRT (0-2 Jahre)		
Mediane prozentuale Veränderung des T2-hyperintensiven Läsionsvolumens	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Mittlere Anzahl neu auftretender oder sich neu vergrößernder T2-hyperintensiver Läsionen	11,0	1,9 (p<0,001)
Mittlere Anzahl von T1-hypointensen Läsionen	4,6	1,1 (p<0,001)
Mittlere Anzahl Gd-anreichernder Läsionen	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progression der Behinderung war definiert als eine Erhöhung von mindestens 1,0 Punkten auf der EDSS von einem Ausgangs-EDSS $\geq 1,0$, die mindestens 12 oder 24 Wochen bestehen blieb, oder eine Erhöhung von mindestens 1,5 Punkten auf der EDSS von einem Ausgangs-EDSS =0, die mindestens 12 oder 24 Wochen bestehen blieb.		

In der Subgruppe der Patienten mit Indikation zur Behandlung wegen rasch fortschreitender RRMS (Patienten mit 2 oder mehr Schüben und 1 oder mehr Gd⁺-Läsionen) betrug die jährliche Schubrate 0,282 in der mit Natalizumab behandelten Gruppe (n=148) und 1,455 in der Placebogruppe (n=61) (p<0,001). Die Hazard-Ratio für die Behinderungsprogression betrug 0,36 (95%-KI 0,17; 0,76) p=0,008. Diese Ergebnisse stammen aus einer *post-hoc* Analyse und sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Es sind keine Angaben zur Schwere der Schübe vor Aufnahme in die Studie verfügbar.

Tysabri Observational Program (TOP)

Eine Interimsanalyse von Ergebnissen (Stand: Mai 2015) aus dem noch laufenden *Tysabri Observational Program* (TOP), einer multizentrischen, einarmigen Phase IV-Studie (n = 5.770), belegte, dass von Interferon beta (n = 3.255) oder Glatirameracetat (n = 1.384) auf Tysabri umgestellte Patienten eine nachhaltige, signifikante Abnahme der jährlichen Schubrate aufwiesen (p< 0,0001). Die mittleren EDSS-Werte blieben über 5 Jahre stabil. In Übereinstimmung mit den Wirksamkeitsergebnissen, die bei von Interferon beta oder Glatirameracetat auf Tysabri umgestellten Patienten beobachtet wurden, wurde auch bei von Fingolimod (n = 147) auf dieses Arzneimittel umgestellten Patienten eine signifikante Abnahme der jährlichen Schubrate beobachtet, die über 2 Jahre stabil blieb. Ferner blieben die mittleren EDSS-Werte vom Ausgangswert bis Jahr 2 auf vergleichbarem Niveau. Bei der Interpretation dieser Daten sollten die begrenzte Kohortengröße und die kürzere Dauer der Natalizumab-Exposition in dieser Patientenuntergruppe berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Im Rahmen einer Meta-Analyse nach Markteinführung wurden die Daten von 621 pädiatrischen MS-Patienten (medianes Alter 17 Jahre, Altersspanne 7 bis 18 Jahre, 91 % ≥ 14 Jahre alt), die mit Natalizumab behandelt wurden, untersucht. In dieser Analyse wurde bei einer kleinen Subgruppe von Patienten, bei denen Daten zur jährlichen Schubrate vor der Behandlung verfügbar waren (158 der 621 Patienten), eine Reduktion der jährlichen Schubrate von 1,466 (95%-KI 1,337; 1,604) vor der Behandlung auf 0,110 (95%-KI 0,094; 0,128) belegt.

Verlängertes Dosierungsintervall

Im Rahmen einer in den USA durchgeführten, vorab festgelegten retrospektiven Analyse von anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten, denen Tysabri intravenös verabreicht wurde, (TOUCH-Register) wurde das PML-Risiko von Patienten, die mit dem zugelassenen Dosierungsintervall behandelt wurden, und Patienten, die in den letzten 18 Monaten mit einem verlängerten Dosierungsintervall (EID, *Extended Interval Dosing*, durchschnittliche Dosierungsintervalle von ca. 6 Wochen) behandelt wurden, verglichen. Die Mehrheit (85 %) der mit EID behandelten Patienten hatten vor dem Wechsel

zu EID die zugelassene Dosierung für ≥ 1 Jahr erhalten. Die Analyse zeigte ein geringeres PML-Risiko bei Patienten, die mit EID behandelt wurden (Hazard-Ratio = 0,06, 95%-KI von Hazard-Ratio = 0,01 - 0,22).

Die Wirksamkeit wurde für Patienten modelliert, die nach der Behandlung mit dem zugelassenen Dosierungsintervall der intravenösen Darreichungsform dieses Arzneimittels für ≥ 1 Jahr zu einer Behandlung mit einem verlängerten Dosierungsintervall wechselten und die im Jahr vor dem Wechsel keinen Schub hatten. Aktuelle statistische Modelle und Simulationen für die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik deuten darauf hin, dass das Risiko für eine MS-Krankheitsaktivität bei Patienten, die zu einer Behandlung mit einem verlängerten Dosierungsintervall wechselten, möglicherweise bei Patienten mit Dosierungsintervallen von ≥ 7 Wochen höher sein kann. Es wurden keine prospektiven klinischen Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse durchgeführt.

Die Wirksamkeit von Natalizumab bei der Verabreichung mit EID ist nicht erwiesen und daher ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis von EID nicht bekannt (siehe „*Intravenöse Anwendung alle 6 Wochen*“).

Intravenöse Anwendung alle 6 Wochen

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurden in einer prospektiven, randomisierten, interventionellen, kontrollierten, offenen, für die Bewerber verblindeten, internationalen Phase-III-Studie (NOVA; 101MS329) untersucht, an der Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender MS gemäß den McDonald-Kriterien 2017 teilnahmen, die alle sechs Wochen eine intravenöse Behandlung mit Natalizumab erhielten. Die Studie war darauf ausgelegt, einen Wirksamkeitsunterschied zwischen den Dosierungsschemata mit Behandlung alle 6 Wochen und Behandlung alle 4 Wochen zu beurteilen.

Für die Studie wurden beim Screening 499 Teilnehmer im Alter von 18-60 Jahren mit einem EDSS-Score $\leq 5,5$ randomisiert, die mindestens 1 Jahr lang eine intravenöse Behandlung mit Natalizumab alle 4 Wochen erhielten und klinisch stabil (kein Schub in den vorausgegangenen 12 Monaten, keine Gadolinium(Gd)-anreichernden T1-Läsionen beim Screening) waren. In der Studie wurden Teilnehmer, die nach mindestens einem Jahr intravenöser Behandlung mit Natalizumab alle 4 Wochen auf eine Behandlung alle 6 Wochen umgestellt wurden, im Vergleich zu Patienten bewertet, welche die intravenöse Behandlung alle 4 Wochen fortsetzten.

Die demographischen Untergruppen waren nach Alter, Geschlecht, Dauer der Natalizumab-Exposition, Land, Körpergewicht, Anti-JCV-Status und Anzahl der Schübe im Jahr vor der ersten Dosis, Anzahl der Schübe während der Natalizumab-Behandlung, Anzahl früherer krankheitsmodifizierender Therapien und Art der früheren krankheitsmodifizierenden Therapien zu Studienbeginn in den Behandlungsarmen mit Behandlung alle 6 Wochen und Behandlung alle 4 Wochen vergleichbar.

Tabelle 3. NOVA-Studie: Hauptmerkmale und Ergebnisse		
Design	Monotherapie; prospektive, randomisierte, interventionelle, kontrollierte, offene, für die Bewerber verblindete, internationale Phase-IIIb-Studie	
Patienten	RRMS (McDonald-Kriterien)	
Anwendung der Behandlung (Teil 1)	Natalizumab alle 4 Wochen 300 mg i.v.	Natalizumab alle 6 Wochen 300 mg i.v.
Randomisiert	248	251

ERGEBNISSE		
mITT ^a -Population für Teil 1 in Woche 72	242	247
Neu auftretende/sich neu vergrößernde T2-Läsionen vom Studienbeginn bis Woche 72		
Patienten mit folgenden Läsionszahlen = 0	189 (78,1 %)	202 (81,8 %)
= 1	7 (3,6 %)	5 (2,0 %)
= 2	1 (0,5 %)	2 (0,8 %)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8 %)
fehlend	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Adjustierter Mittelwert neu auftretender/sich neu vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen (primärer Endpunkt)*	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
95%-KI ^{b,c}	p = 0,0755	
Anteil Patienten, die neu auftretende/sich neu vergrößernde T2-Läsionen entwickelten	4,1 %	4,3 %
Anteil Patienten, die T1-hypointense Läsionen entwickelten	0,8 %	1,2 %
Anteil Patienten, die Gd-anreichernde Läsionen entwickelten	0,4 %	0,4 %
Adjustierte jährliche Schubrate	0,00010	0,00013
Anteil Patienten ohne Schübe**	97,6 %	96,9 %
Anteil ohne bestätigte EDSS-Verschlechterung nach 24 Wochen	92 %	90 %
<p>^a Die mITT-Population schloss alle randomisierten Teilnehmer ein, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung (Natalizumab SID oder Natalizumab EID) erhielten und für die mindestens 1 Ergebnis der folgenden klinischen Wirksamkeitsbeurteilungen nach Studienbeginn vorlag: MRT-Wirksamkeitsbeurteilungen, Schübe, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI-Skala.</p> <p>^b Schätzung mittels negativer binomialer Regression mit Behandlung als Klassifikation und Ausgangs-Körpergewicht (≤ 80 vs. > 80 kg), Dauer der Natalizumab-Exposition zu Studienbeginn (≤ 3 vs. > 3 Jahre) und Region (Nordamerika, Vereinigtes Königreich, Europa und Israel und Australien) als Kovariablen.</p> <p>^c Beobachtete Läsionen sind, unabhängig von interkurrenten Ereignissen, in die Analyse eingeschlossen, und fehlende Werte aufgrund von Wirksamkeit oder Sicherheit (6 Patienten wechselten zur Behandlung alle 4 Wochen und jeweils 1 Patient mit Behandlung alle 6 Wochen und Behandlung alle 4 Wochen brach die Behandlung ab) werden anhand des schlimmsten Falls von Patienten unter Behandlung beim gleichen Besuch in der gleichen Behandlungsgruppe oder andernfalls über multiple Imputation berechnet.</p> <p>* Der bei den neu aufgetretenen/sich neu vergrößernden Läsionen zwischen den zwei Behandlungsgruppen beobachtete zahlenmäßige Unterschied wurde durch eine hohe Zahl von Läsionen bei zwei Patienten in der Gruppe mit Behandlung alle 6 Wochen verursacht – ein Patient entwickelte drei Monate nach dem Absetzen der Behandlung Läsionen und bei einem zweiten Patienten wurde in Woche 72 eine asymptotische PML diagnostiziert.</p> <p>** Schübe – klinische Schübe wurden nach neuen oder rezidivierenden neurologischen Symptomen bewertet, die nicht mit Fieber oder einer Infektion verbunden waren und mindestens 24 Stunden andauerten.</p>		

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach wiederholter intravenöser Gabe einer 300 mg-Dosis Natalizumab betrug die mittlere maximale Serumkonzentration bei MS-Patienten $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. Die mittleren Talspiegel von Natalizumab im Steady-State während des Verabreichungszeitraums lagen im Bereich von $23 \mu\text{g/ml}$ bis $29 \mu\text{g/ml}$ bei Behandlung alle 4 Wochen. Die mittleren Talspiegel waren bei der Behandlung alle 6 Wochen zu jedem Zeitpunkt um etwa 60 bis 70 % niedriger als bei der Behandlung alle 4 Wochen. Die vorhergesagte Zeit bis zum Erreichen des Steady-State betrug etwa 24 Wochen. Die Analyse zur Populationspharmakokinetik umfasst 12 Studien und 1.781 Teilnehmer, die Dosen von 1 bis 6 mg/kg und fixe Dosen von 150/300 mg erhielten.

Verteilung

Das mediane Verteilungsvolumen im Steady-State betrug $5,96 \text{ l}$ ($4,59\text{-}6,38 \text{ l}$, 95%-Konfidenzintervall).

Elimination

Für diese Population betrug der geschätzte Medianwert für die lineare Clearance $6,1 \text{ ml/h}$ ($5,75\text{-}6,33 \text{ ml/h}$, 95%-Konfidenzintervall) und die geschätzte mediane Halbwertszeit $28,2 \text{ Tage}$. Das 95. Perzentil-Intervall der terminalen Halbwertszeit lag zwischen $11,6$ und $46,2 \text{ Tagen}$.

Die Populationsanalyse bei 1.781 Patienten untersuchte die Wirkungen ausgewählter Kovariaten wie Körpergewicht, Alter, Geschlecht, Vorliegen von Anti-Natalizumab-Antikörpern und Formulierung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften. Es wurde festgestellt, dass nur das Körpergewicht, das Vorliegen von Anti-Natalizumab-Antikörpern und die in Phase-2-Studien verwendete Formulierung die Disposition von Natalizumab beeinflussen. Die Natalizumab-Clearance erhöhte sich unterproportional mit dem Körpergewicht, so dass eine $\pm 43\%$ ige Veränderung des Körpergewichts zu einer lediglich -33 bis 30% igen Veränderung der Clearance führte. Das Vorliegen von persistierenden Anti-Natalizumab-Antikörpern erhöhte die Natalizumab-Clearance um etwa das 2,45-Fache, was mit den reduzierten Natalizumabkonzentrationen im Serum übereinstimmt, die bei persistierend Antikörper-positiven Patienten beobachtet werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es liegen bislang keine ausreichenden Daten zur Pharmakokinetik von Natalizumab bei pädiatrischen MS-Patienten vor.

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Natalizumab bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Natalizumab bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Übereinstimmend mit der pharmakologischen Aktivität von Natalizumab trat in den meisten *in vivo* Studien ein verändertes Lymphozyten-Trafficking in Form einer Zunahme der Zahl von weißen

Blutzellen sowie eines erhöhten Milzgewichts in Erscheinung. Diese Veränderungen waren reversibel und schienen keine nachteiligen toxikologischen Konsequenzen zu haben.

In an Mäusen durchgeführten Studien wurden das Wachstum und die Metastasierung von Melanomzellen und lymphoblastischen leukämischen Tumorzellen durch die Gabe von Natalizumab nicht erhöht.

Im Ames-Test oder humanen Chromosomenaberrationstest wurden keine klastogenen oder mutagenen Wirkungen von Natalizumab beobachtet. Natalizumab zeigte keine Wirkungen auf *in vitro* Testverfahren zur α 4-Integrin-positiven Tumorzelllinienproliferation oder -zytotoxizität.

In einer Studie wurde eine Abnahme der Fertilität bei weiblichen Meerschweinchen in Dosierungen beobachtet, die über der beim Menschen zum Einsatz kommenden Dosis lagen. Auf die männliche Fertilität hatte Natalizumab keinen Einfluss.

Die Wirkung von Natalizumab auf die Reproduktion wurde in 5 Studien beurteilt, wobei 3 an Meerschweinchen und 2 an *Cynomolgus*-Affen durchgeführt wurden. Diese Studien zeigten keinerlei Hinweise auf teratogene Effekte bzw. Wirkungen auf das Wachstum der Nachkommen. In einer Studie mit Meerschweinchen wurde ein geringer Rückgang der Überlebensrate der Jungtiere festgestellt. In einer Studie mit Affen verdoppelte sich die Zahl der Aborte in den mit 30 mg/kg Natalizumab behandelten Gruppen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen. Dies war das Ergebnis einer hohen Inzidenz von Aborten bei den behandelten Gruppen in der ersten Kohorte, die in der zweiten Kohorte nicht beobachtet wurde. In keiner der anderen Studien wurden Auswirkungen auf die Abortraten festgestellt. Eine Studie mit trächtigen *Cynomolgus*-Affen zeigte Natalizumab-bedingte Veränderungen des Fetus, die eine leichte Anämie, reduzierte Thrombozytenzahl, ein erhöhtes Milzgewicht sowie ein reduziertes Leber- und Thymusdrüsengewicht beinhalteten. Diese Veränderungen waren assoziiert mit einer gesteigerten extramedullären Hämatopoese in der Milz, einer Thymusatrophie und einer verminderten Hämatopoese in der Leber. Bei Nachkommen von Muttertieren, die bis zur Geburt mit Natalizumab behandelt worden waren, wurde ebenfalls eine reduzierte Thrombozytenzahl festgestellt, jedoch fanden sich bei diesen Jungtieren keine Hinweise auf eine Anämie. Sämtliche Veränderungen wurden bei Dosen beobachtet, die über diejenigen lagen, die beim Menschen zum Einsatz kommen, und waren nach der Clearance von Natalizumab reversibel.

Bei *Cynomolgus*-Affen, die bis zur Geburt Natalizumab erhielten, wurde Natalizumab in geringer Konzentration in der Milch einiger Muttertiere nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Tysabri 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
4 Jahre

Verdünnte Lösung

Nach dem Verdünnen mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion wird eine sofortige Verwendung der fertigen Infusionslösung empfohlen. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, muss die fertig verdünnte Infusionslösung bei 2 °C bis 8 °C gelagert und innerhalb von 8 Stunden verwendet werden. Die Einhaltung der Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit einem Gummistopfen (Chlorobutylgummi) und einem Verschluss (Aluminium) mit Abziehkappe.

1 Durchstechflasche pro Umkarton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für den Gebrauch:

- Die Durchstechflasche ist vor dem Verdünnen und der Anwendung optisch auf Partikel zu prüfen. Wenn Partikel zu erkennen sind und/oder die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht farblos und klar bis leicht trübe (opaleszent) ist, darf die Flasche nicht verwendet werden.
- Bei der Herstellung der Lösung zur intravenösen (i.v.) Infusion ist auf eine aseptische Arbeitsweise zu achten. Die Kappe ist von der Durchstechflasche abzuziehen. Eine auf eine Spritze aufgesteckte Kanüle ist in der Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche einzustecken und es sind 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aufzuziehen.
- Die 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind zu 100 ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung für Injektionszwecke (9 mg/ml Natriumchlorid) zu geben. Die Lösung ist vorsichtig auf den Kopf und zurück zu drehen, um eine komplette Durchmischung zu erreichen. Nicht schütteln.
- Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.
- Das verdünnte Arzneimittel ist vor der Verabreichung optisch auf Partikel oder Verfärbungen zu prüfen. Wenn Verfärbungen oder Fremdstoffe zu sehen sind, darf die Infusionslösung nicht verwendet werden.
- Das verdünnte Arzneimittel muss schnellstmöglich verbraucht werden, in jedem Falle innerhalb von 8 Stunden nach erfolgter Verdünnung. Wenn das verdünnte Arzneimittel bei 2 °C bis 8 °C gelagert wird (nicht einfrieren!), sollte die Lösung erst wieder Raumtemperatur angenommen haben, bevor sie infundiert werden darf.
- Die fertige Infusionslösung muss intravenös über 1 Stunde mit einer Infusionsgeschwindigkeit von etwa 2 ml/Minute verabreicht werden.
- Nach Abschluss der Infusion ist die Infusionsleitung mit 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml Natriumchlorid) zu spülen.
- Jede Durchstechflasche darf nur einmal verwendet werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/06/346/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juni 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tysabri 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter enthält 150 mg Natalizumab.

Natalizumab ist ein rekombinanter humanisierter Anti- α 4-Integrin-Antikörper, hergestellt in einer murinen Zelllinie mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Farblose bis leicht gelbliche, leicht opaleszente bis opaleszente Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tysabri wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und kontinuierliche Überwachung der Therapie muss durch einen in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen Spezialisten (Facharzt) erfolgen, der rasche Zugang zu einem MRT muss gewährleistet sein. Die Behandlung zuhause wird nicht empfohlen. Die Verabreichung muss von medizinischem Fachpersonal vorgenommen werden und die Patienten müssen hinsichtlich früher Anzeichen und Symptome einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) beobachtet werden. Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, muss ein Patientenpass ausgehändigt werden und sie müssen über die Risiken des Arzneimittels aufgeklärt werden (siehe auch Gebrauchsinformation). Nach 2-jähriger Behandlung muss eine erneute Aufklärung der Patienten über die Risiken, insbesondere über das erhöhte Risiko einer PML, erfolgen und die Patienten sollten zusammen mit ihren Pflegepersonen über erste Anzeichen einer PML und deren Symptome in Kenntnis gesetzt werden.

Es sollte der Zugang zu einem MRT sowie entsprechende Ressourcen für das Management von Überempfindlichkeitsreaktionen zur Verfügung stehen. Es stehen nur begrenzte Daten für die subkutane Formulierung in einer Tysabri-naiven Patientenpopulation zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

Manche Patienten haben möglicherweise zuvor Immunsuppressiva (z.B. Mitoxantron, Cyclophosphamid, Azathioprin) erhalten. Diese Arzneimittel können zu einer anhaltenden Immunsuppression führen, auch wenn ihre Gabe bereits beendet wurde. Der Arzt muss sich daher vor Einleitung der Therapie vergewissern, dass diese Patienten nicht mehr immungeschwächt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis für die subkutane Anwendung ist 300 mg alle 4 Wochen. Da eine Fertigspritze 150 mg Natalizumab enthält, müssen dem Patienten zwei Fertigspritzen verabreicht werden.

Bei Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung noch keinerlei Hinweise auf einen Behandlungserfolg zeigen, ist die Fortsetzung der Therapie sorgfältig zu überdenken.

Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Natalizumab (intravenöse Infusion) nach 2-jähriger Anwendung wurden aus kontrollierten, doppelblinden Studien erhoben. Nach 2 Jahren sollte eine Fortsetzung der Therapie über diesen Zeitraum hinaus nur dann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen wurde. Die Patienten müssen erneut über die Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML wie Dauer der Behandlung, Anwendung von Immunsuppressiva vor der Anwendung des Arzneimittels und das Vorliegen von Anti-John Cunningham Virus (JCV)-Antikörpern informiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wiederholte Verabreichung

Die Wirksamkeit einer Wiederaufnahme der Therapie wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 4.4. zur Sicherheit).

Jeder Wechsel der Art der Anwendung des Arzneimittels sollte 4 Wochen nach der vorherigen Dosis erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten über 65 Jahre wird nicht empfohlen, da keine Daten über diese Patientengruppe vorliegen.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien zu Nieren- und Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Der Eliminationsmechanismus und die Erkenntnisse zur Populationspharmakokinetik lassen vermuten, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht notwendig ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Injektion durch eine medizinische Fachkraft.

Injektionen von zwei Fertigspritzen sollten nacheinander ohne wesentliche Verzögerung verabreicht werden (Gesamtdosis 300 mg). Die zweite Injektion sollte nicht mehr als 30 Minuten nach der ersten Injektion verabreicht werden.

Injektionsstellen für die subkutane Verabreichung sind der Oberschenkel, der Bauch oder der hintere Teil des Oberarms. Die Injektion sollte nicht in eine Körperstelle erfolgen, in der die Haut in irgendeiner Weise gereizt, gerötet, verletzt, entzündet ist oder vernarbt ist. Zum Entfernen der Spritze aus der Injektionsstelle den Kolben loslassen und gleichzeitig die Nadel gerade herausziehen. Durch Loslassen des Kolbens kann der Nadelschutz die Nadel abdecken. Die zweite Injektion sollte mehr als 3 cm von der ersten Injektionsstelle entfernt erfolgen (siehe „Anweisungen für die Injektion“ am Ende der Gebrauchsinformation).

Patienten müssen während der subkutanen Injektionen und für 1 Stunde danach auf Anzeichen und Symptome von Injektionsreaktionen einschließlich Überempfindlichkeit beobachtet werden.

Bei den ersten 6 Dosen Natalizumab müssen Natalizumab-naive Patienten während der Injektion und für 1 Stunde danach auf Anzeichen und Symptome von Injektionsreaktionen einschließlich Überempfindlichkeit beobachtet werden. Bei Patienten, die derzeit mit Natalizumab behandelt werden und bereits mindestens 6 Dosen erhalten haben, kann unabhängig von der Art der Anwendung von Natalizumab bei den ersten 6 Dosen der Beobachtungszeitraum von 1 Stunde nach der Injektion nach medizinischem Ermessen bei den nachfolgenden subkutanen Injektionen verkürzt oder weggelassen werden, wenn bei dem Patienten keine Injektionsreaktionen aufgetreten sind.

Tysabri 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist nicht für die intravenöse Infusion vorgesehen und darf nur als subkutane Injektion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).

Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, wie immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher Patienten, die aktuell eine immunsuppressive Behandlung erhalten oder durch frühere Therapien immungeschwächt sind) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs).

Bekannte aktive Malignome mit Ausnahme von Patienten mit einem Basaliom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die Anwendung dieses Arzneimittels wurde mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML, einer durch das JC-Virus hervorgerufenen opportunistischen Infektion, in Zusammenhang

gebracht, die tödlich verlaufen oder zu einer schweren Behinderung führen kann. Aufgrund dieses erhöhten Risikos für die Entwicklung einer PML sind die Vorteile und Risiken einer Behandlung, nach Rücksprache des Spezialisten (Facharzt) mit dem jeweiligen Patienten, neu zu überdenken. Während des gesamten Behandlungszeitraums sind in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen durchzuführen, ferner müssen Patienten gemeinsam mit ihren Pflegepersonen über die ersten Anzeichen und Symptome einer PML in Kenntnis gesetzt werden. Darüber hinaus kann das JC-Virus eine JCV Körnerzellen-Neuronopathie (engl. *granule cell neuronopathy*; GCN) verursachen. Fälle von JCV Körnerzellen-Neuronopathie wurden bei mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten beobachtet. Die Symptome einer JCV-GCN können denen einer PML ähneln (d. h. Kleinhirnsyndrom).

Die folgenden Risikofaktoren sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML assoziiert:

- Vorliegen von Anti-JCV-Antikörpern.
- Behandlungsdauer, insbesondere bei langfristiger Behandlung über 2 Jahre hinaus. Nach 2 Jahren sind alle Patienten erneut über das Risiko der Entwicklung einer PML unter dem Arzneimittel aufzuklären.
- Behandlung mit Immunsuppressiva vor der Anwendung des Arzneimittels.

Anti-JCV-Antikörper-positive Patienten tragen im Vergleich zu anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PML. Patienten, die mit allen drei Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML behaftet sind (d. h. anti-JCV-Antikörper-positiv sind **und** eine Anwendung dieses Arzneimittels über 2 Jahre hinaus erhalten haben **und** zuvor mit Immunsuppressiva behandelt wurden) tragen ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer PML.

Bei mit Natalizumab behandelten Patienten, die positiv auf Anti-JCV-Antikörper getestet und nicht mit Immunsuppressiva vorbehandelt wurden, korreliert die Höhe des Anti-JCV-Antikörper-Titers (Index) mit dem Risiko für die Entwicklung einer PML.

Es wird angenommen, dass ein im Vergleich zum zugelassenen Dosierungsintervall verlängertes Natalizumab-Dosierungsintervall (durchschnittlich etwa 6 Wochen) bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten mit einem geringeren Risiko für PML einhergeht. Bei Anwendung eines verlängerten Dosierungsintervalls ist Vorsicht geboten, da die Wirksamkeit eines verlängerten Dosierungsintervalls nicht erwiesen und das damit verbundene Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit nicht bekannt ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Verringerung des PML-Risikos basiert auf Daten, die sich auf die intravenöse Art der Anwendung beziehen. Zur Sicherheit oder Wirksamkeit dieses verlängerten Dosierungsintervalls bei der subkutanen Art der Anwendung sind keine klinischen Daten verfügbar. Weitere Informationen finden Sie in „Arzt-Information und Management-Leitlinien“.

Patienten, deren Risiko als erhöht eingestuft wird, sollten diese Behandlung nur dann weiterhin erhalten, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Zur PML-Risikoabschätzung in den verschiedenen Patienten-Untergruppen siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“.

Anti-JCV-Antikörper-Tests

Für die Ermittlung des Risikoniveaus der Behandlung mit diesem Arzneimittel ist ein Test auf Anti-JCV-Antikörper aufschlussreich. Vor Beginn der Behandlung oder bei Patienten, die das Arzneimittel bei unbekanntem Antikörper-Status erhalten, wird ein Test auf Anti-JCV-Antikörper im Serum empfohlen. Auch bei negativem Anti-JCV-Antikörper-Test tragen Patienten nach wie vor ein PML-Risiko. Gründe hierfür können beispielsweise eine neu erworbene JCV-Infektion, Schwankungen im Antikörper-Status oder falsch-negative Testergebnisse sein. Es wird empfohlen, anti-JCV-Antikörper-negative Patienten alle 6 Monate erneut zu testen. Es wird empfohlen, Patienten, die nicht mit Immunsuppressiva vorbehandelt wurden und einen niedrigen Antikörper-Index aufweisen, nach einer

Behandlungsdauer von 2 Jahren regelmäßig alle 6 Monate erneut hinsichtlich der Höhe des Antikörper-Index zu testen.

Der Anti-JCV-Antikörper-Assay (ELISA) ist jedoch nicht für die Diagnose einer PML geeignet. Die Anwendung einer Plasmapherese/eines Plasmaaustauschs (plasma exchange, PLEX) oder von intravenösem Immunglobulin (IVIg) kann eine aussagekräftige Interpretation des Anti-JCV-Antikörper-Tests im Serum beeinflussen. Während eines Zeitraums von zwei Wochen nach einem PLEX sollte bei Patienten keine Testung auf Anti-JCV-Antikörper durchgeführt werden, da durch dieses Verfahren die Antikörper aus dem Serum entfernt werden; außerdem sollten Patienten auch für einen Zeitraum von 6 Monaten nach dem Erhalt von IVIg (6 Monate entsprechen dem 5-fachen der Halbwertszeit von Immunglobulinen) nicht auf Anti-JCV-Antikörper getestet werden.

Zusatzinformationen zu den Anti-JCV-Antikörper-Tests: siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“.

MRT-Untersuchung auf PML

Vor Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als 3 Monate), die als Vergleichsaufnahme herangezogen werden kann. Diese sollte mindestens einmal jährlich wiederholt werden. Häufigere MRT-Untersuchungen (z. B. alle 3 bis 6 Monate) mittels eines verkürzten Protokolls sollten für Patienten mit erhöhtem PML-Risiko in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen:

- Patienten, die alle drei Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML aufweisen (d. h. anti-JCV-Antikörper positiv sind **und** länger als 2 Jahre eine Behandlung mit diesem Arzneimittel erhalten haben **und** zuvor mit Immunsuppressiva behandelt wurden),
- oder
- Patienten mit einem hohen Anti-JCV-Antikörper-Index, die länger als 2 Jahre eine Behandlung mit diesem Arzneimittel erhalten haben und zuvor nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden.

Patienten, die länger als 2 Jahre mit diesem Arzneimittel behandelt wurden, deren Indexwert 0,9 jedoch nicht übersteigt, haben nach derzeitiger Datenlage ein niedriges PML-Risiko, während das Risiko für die Entwicklung einer PML bei Indexwerten über 1,5 erheblich ansteigt (Zusatzinformationen siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei der Umstellung von Patienten von krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs) mit immunsuppressiver Wirkung auf diese Behandlung untersucht wurden. Es ist nicht bekannt, ob bei Patienten, die von diesen Therapien auf diese Behandlung umgestellt werden, ein erhöhtes PML-Risiko besteht. Diese Patienten sollten deshalb engmaschiger überwacht werden (d. h. ähnlich häufig wie Patienten, die von Immunsuppressiva auf dieses Arzneimittel umgestellt werden).

Treten unter Therapie mit Natalizumab neue neurologische Symptome und/oder Zeichen neuer Hirnläsionen in der MRT auf, ist eine PML stets als Differentialdiagnose in Erwägung zu ziehen. Basierend auf MRT-Befunden und positivem Nachweis von JCV-DNA im Liquor wurden Fälle asymptomatischer PML berichtet.

Ärzte sind angehalten, Zusatzinformationen zum Management des PML-Risikos bei mit Natalizumab behandelten Patienten dem Schulungsmaterial „Arzt-Information und Management-Leitlinien“ zu entnehmen.

Für den Fall, dass der Verdacht auf eine PML oder JCV-GCN besteht, muss die Arzneimittelgabe so lange ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann.

Der behandelnde Arzt sollte den Patienten untersuchen, um entscheiden zu können, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hindeuten, und falls ja, ob diese Symptome typisch für die MS sind oder möglicherweise auf eine PML oder JCV-GCN hinweisen. Wenn irgendwelche Zweifel bestehen, sind weitergehende Untersuchungen einschließlich einer MRT-Untersuchung, vorzugsweise mit Kontrastmittel (zum Abgleich mit dem MRT-Befund, der vor Behandlungsbeginn als Vergleichsaufnahme erhoben wurde), Liquortests auf DNA des JC-Virus und wiederholte neurologische Kontrolluntersuchungen in Erwägung zu ziehen, wie in „Arzt-Information und Management-Leitlinien“ beschrieben (siehe „Fachliche Unterstützung“). Sobald der behandelnde Arzt eine PML und/oder JCV-GCN ausgeschlossen hat (gegebenenfalls durch Wiederholung der klinischen, bildgebenden und/oder Laboruntersuchungen, wenn der klinische Verdacht bestehen bleibt), kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML oder JCV-GCN hindeuten, die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z.B. kognitive, psychiatrische Symptome oder Zeichen eines Kleinhirnsyndroms). Außerdem sollte den Patienten empfohlen werden, ihren Partner oder Pfleger über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome feststellen könnten, die der Patient nicht bemerkt.

Es liegen Berichte über das Auftreten einer PML nach dem Absetzen dieses Arzneimittels bei Patienten vor, bei denen es zum Zeitpunkt des Absetzens keine Hinweise auf eine PML gab. Patienten und Ärzte sollten daher auch nach dem Absetzen von Natalizumab für ungefähr weitere 6 Monate das Überwachungsprotokoll wie beschrieben fortführen und auf neue Anzeichen oder Symptome achten, die möglicherweise auf eine PML hindeuten.

Entwickelt ein Patient eine PML oder JCV-GCN, muss die Gabe dieses Arzneimittels dauerhaft abgesetzt werden.

Nach Wiederherstellung der Immunabwehr bei immungeschwächten Patienten mit PML wurde ein besserer Behandlungserfolg beobachtet.

Auf der Grundlage einer retrospektiven Analyse der mit Natalizumab behandelten Patienten konnte im Hinblick auf das 2-Jahres-Überleben nach der PML-Diagnose kein Unterschied zwischen Patienten, bei denen ein PLEX durchgeführt bzw. nicht durchgeführt wurde, beobachtet werden. Für weitere Anmerkungen zum Management einer PML siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“.

PML und IRIS (inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom)

Ein IRIS tritt bei fast allen mit diesem Arzneimittel behandelten PML-Patienten nach dem Absetzen oder der Elimination des Arzneimittels auf. Es wird angenommen, dass das IRIS infolge der Wiederherstellung der Immunfunktion bei Patienten mit PML auftritt, was zu schwerwiegenden neurologischen Komplikationen führen und tödlich verlaufen kann. Die Überwachung einer Entwicklung eines IRIS sollte erfolgen und eine geeignete Behandlung der damit einhergehenden entzündlichen Reaktion während der Genesung von der PML sollte eingeleitet werden (weitere Informationen siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“).

Infektionen, einschließlich sonstiger opportunistischer Infektionen

Unter der Anwendung dieses Arzneimittels wurde über sonstige opportunistische Infektionen berichtet, vorwiegend bei Patienten mit Morbus Crohn, bei Patienten, die immungeschwächt waren oder bei denen eine relevante Komorbidität vorlag. Jedoch kann ein erhöhtes Risiko für sonstige opportunistische Infektionen unter der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten ohne diese Komorbiditäten derzeit nicht ausgeschlossen werden. Opportunistische Infektionen wurden auch bei MS-Patienten festgestellt, die mit diesem Arzneimittel als Monotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Behandlung erhöht das Risiko eine durch die Herpes-simplex- und Varicella-Zoster-Viren hervorgerufene Enzephalitis und Meningitis zu entwickeln. Schwerwiegende, lebensgefährliche und bisweilen tödlich verlaufende Fälle wurden nach dem Inverkehrbringen bei Multiple Sklerose-Patienten, die diese Behandlung erhalten haben, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Tritt eine Herpes-Enzephalitis oder -Meningitis auf, ist das Arzneimittel abzusetzen und eine entsprechende Behandlung von Herpes-Enzephalitis oder -Meningitis muss vorgenommen werden.

Die akute Netzhautnekrose (engl. *acute retinal necrosis*; ARN) ist eine seltene, fulminant verlaufende Virusinfektion der Retina, die durch Viren aus der Herpes-Familie verursacht wird (z. B. Varizella-Zoster-Virus). ARN wurde bei mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten beobachtet. Die Erkrankung kann potenziell zur Erblindung führen. Patienten, die mit Symptomen an den Augen vorstellig werden, wie reduzierter Sehschärfe, Augenrötung oder Augenschmerzen, sollten zu einer Netzhaut-Untersuchung im Bezug auf ARN überwiesen werden. Sollte eine ARN diagnostiziert werden, ist das Absetzen dieses Arzneimittels bei diesen Patienten in Erwägung zu ziehen.

Der verordnende Arzt sollte sich über die Möglichkeit von sonstigen opportunistischen Infektionen während der Therapie bewusst sein und diese in die Differentialdiagnose von Infektionen, die bei einem mit Tysabri behandelten Patienten auftreten, mit einbeziehen. Wenn eine opportunistische Infektion vermutet wird, muss die Gabe so lange ausgesetzt werden, bis diese durch weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden kann.

Wenn ein mit diesem Arzneimittel behandelter Patient eine opportunistische Infektion entwickelt, muss die Gabe des Arzneimittels dauerhaft abgesetzt werden.

Fachliche Unterstützung

Alle Ärzte, die dieses Arzneimittel verordnen, müssen mit dem Schulungsmaterial „Arzt-Information und Management-Leitlinien“ vertraut sein.

Der Arzt muss Nutzen und Risiken der Natalizumab-Therapie mit dem Patienten besprechen und ihm einen Patientenpass aushändigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt darüber zu informieren, dass sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden, sollte es bei ihnen zu einer Infektion kommen.

Der Arzt muss den Patienten auf die Wichtigkeit der fortlaufenden Anwendung aufmerksam machen, vor allem in den ersten Behandlungsmonaten (siehe „Überempfindlichkeit“).

Überempfindlichkeit

Mit diesem Arzneimittel wurden Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung gebracht, einschließlich schwerer systemischer Reaktionen bei der intravenösen Infusion (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Reaktionen traten in der Regel bis zu einer Stunde nach Abschluss der Anwendung auf. Das Risiko einer Überempfindlichkeit war bei den ersten Infusionen sowie bei Patienten, die die Behandlung nach einer anfänglich kurzen Behandlung (ein oder zwei Infusionen) und einem längeren behandlungsfreien Zeitraum (drei Monate oder mehr) erneut erhielten, am größten. Dennoch sollte bei jeder Anwendung das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion in Betracht gezogen werden.

Die Patienten sind während der subkutanen Injektionen und 1 Stunde danach auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion hin zu beobachten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8). Für das Management von Überempfindlichkeitsreaktionen sollten entsprechende Ressourcen zur Verfügung stehen.

Bei den ersten Symptomen oder Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss dieses Arzneimittel abgesetzt und müssen entsprechende Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion müssen dauerhaft von einer Behandlung mit Natalizumab ausgeschlossen werden.

Es stehen nur begrenzte Daten für die subkutane Formulierung in einer Tysabri-naiven Patientenpopulation zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels in Kombination mit anderen Immunsuppressiva und antineoplastischen Therapien sind nicht ausreichend belegt. Die begleitende Gabe dieser Wirkstoffe neben diesem Arzneimittel kann das Risiko für Infektionen, auch für opportunistische Infektionen, erhöhen und stellt daher eine Gegenanzeige dar (siehe Abschnitt 4.3).

In klinischen MS-Studien der Phase III mit Natalizumab als intravenöse Infusion war die gleichzeitige Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen Kortikosteroidgabe nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert. Kurzzeitige Kortikosteroidgaben können zusammen mit diesem Arzneimittel angewendet werden.

Vorbehandlung mit immunsupprimierenden oder immunmodulatorischen Therapien

Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva vorbehandelt wurden, besteht ein erhöhtes PML-Risiko. Es wurden keine Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei der Umstellung von Patienten von krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs) mit immunsuppressiver Wirkung auf dieses Arzneimittel untersucht wurden. Es ist nicht bekannt, ob bei Patienten, die von diesen Therapien auf dieses Arzneimittel umgestellt werden, ein erhöhtes PML-Risiko besteht. Diese Patienten sollten deshalb engmaschiger überwacht werden (d. h. ähnlich häufig wie Patienten, die von Immunsuppressiva auf dieses Arzneimittel umgestellt werden; siehe MRT-Untersuchung auf PML).

Bei diesen Patienten muss dafür gesorgt werden, dass dem Immunsystem ausreichend Zeit gegeben wird, um sich wieder zu erholen. Der behandelnde Arzt muss jeweils im Einzelfall beurteilen, ob Hinweise auf einen immungeschwächten Status vorliegen, bevor er mit der Behandlung beginnt (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) auf dieses Arzneimittel müssen die Halbwertszeit und das Wirkprinzip der bisherigen Therapie berücksichtigt werden, um einerseits eine additive Immunwirkung zu vermeiden und andererseits das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren. Vor Behandlungsbeginn wird ein großes Blutbild (*Complete Blood Count*, CBC, einschließlich Lymphozyten) empfohlen, um sicherzustellen, dass sich Immunwirkungen der Vortherapie (d. h. Zytopenie) zurückgebildet haben.

Patienten können direkt von Interferon beta oder Glatirameracetat auf Natalizumab umgestellt werden, sofern keine Anzeichen für relevante behandlungsbedingte Auffälligkeiten, wie z. B. eine Neutropenie oder Lymphopenie, vorliegen.

Bei der Umstellung von Dimethylfumarat sollte die Auswaschphase so gestaltet sein, dass sich die Lymphozytenwerte vor Behandlungsbeginn erholen können.

Nach Absetzen von Fingolimod normalisieren sich die Lymphozytenwerte innerhalb von 1 bis 2 Monaten nach Beendigung der Therapie allmählich wieder. Die Auswaschphase sollte so gestaltet sein, dass sich die Lymphozytenwerte vor Behandlungsbeginn erholen können.

Teriflunomid wird langsam aus dem Plasma eliminiert. Ohne ein Verfahren zur beschleunigten Elimination kann die Plasmaclearance von Teriflunomid mehrere Monate bis zu 2 Jahre dauern. Ein beschleunigtes Eliminationsverfahren, wie in der Fachinformation von Teriflunomid beschrieben, wird empfohlen, andernfalls sollte die Auswaschphase mindestens 3,5 Monate betragen. Bei der

Umstellung von Patienten von Teriflunomid auf dieses Arzneimittel ist im Hinblick auf mögliche gleichzeitige Immunwirkungen Vorsicht geboten.

Alemtuzumab besitzt ausgeprägte und lang anhaltende immunsupprimierende Wirkungen. Da die tatsächliche Dauer dieser Wirkungen nicht bekannt ist, wird die Einleitung einer Behandlung mit diesem Arzneimittel nach Vorbehandlung mit Alemtuzumab nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt im Einzelfall eindeutig die Risiken.

Immunogenität

Eine Verschlechterung der Erkrankung oder injektionsbedingte Ereignisse können auf die Bildung von Antikörpern gegen Natalizumab hindeuten. Bei derartigen Fällen sollte das Vorhandensein von Antikörpern untersucht werden, und die Behandlung sollte abgesetzt werden, falls diese in einem Bestätigungstest nach mindestens 6 Wochen positiv bleiben, da persistierende Antikörper mit einer erheblich verminderten Wirksamkeit von diesem Arzneimittel und einer erhöhten Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die eine anfänglich kurze Behandlung mit diesem Arzneimittel erhalten und anschließend einen längeren behandlungsfreien Zeitraum eingelegt haben, besteht bei neuerlicher Aufnahme der Behandlung ein höheres Risiko für die Bildung von Antikörpern gegen Natalizumab und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen. Daher sollte das Vorhandensein von Antikörpern untersucht und, falls diese in einem Bestätigungstest nach mindestens 6 Wochen positiv bleiben, der Patient nicht weiter mit Natalizumab behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Leberbezogene Ereignisse

Nach der Markteinführung wurden spontane schwere Nebenwirkungen in Form von Leberschädigungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Leberschädigungen können jederzeit während der Behandlung auftreten, auch bereits nach der ersten Dosis. In einigen Fällen trat die Reaktion bei der Wiederaufnahme der Therapie wieder auf. Bei einigen Patienten mit einer Vorgeschichte von abnormalen Leberwerten trat eine Verschlechterung dieser Werte während der Behandlung auf. Die Patienten sind in angemessener Weise auf Einschränkungen der Leberfunktion zu beobachten. Außerdem sind die Patienten anzuweisen, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung auftreten, beispielsweise Gelbsucht oder Erbrechen. Bei signifikanter Leberschädigung ist dieses Arzneimittel abzusetzen.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie, einschließlich immuthrombozytopenischer Purpura (ITP), wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit Natalizumab berichtet. Verzögerungen bei der Diagnose und Behandlung von Thrombozytopenie können zu schweren und lebensbedrohlichen Folgeerkrankungen führen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ihren Arzt zu informieren, wenn sie irgendwelche Anzeichen von ungewöhnlichen oder anhaltenden Blutungen, Petechien oder spontanen blauen Flecken beobachten. Wird eine Thrombozytopenie festgestellt, sollte das Absetzen von Natalizumab in Betracht gezogen werden.

Beendigung der Therapie

Wenn entschieden wird, die Behandlung mit Natalizumab zu beenden, muss sich der behandelnde Arzt darüber im Klaren sein, dass Natalizumab noch im Blut vorhanden ist und bis zu etwa 12 Wochen nach der letztmaligen Gabe noch pharmakodynamische Wirkungen (z.B. eine erhöhte Lymphozytenzahl) zeigt. Die Einleitung anderer Therapien in dieser Zeit wird zwangsläufig mit einer begleitenden Exposition gegenüber Natalizumab verbunden sein. Bei Arzneimitteln wie Interferon und Glatirameracetat war eine begleitende Exposition über diesen Zeitraum in klinischen Studien nicht mit Sicherheitsrisiken assoziiert. Es liegen keine Informationen für MS-Patienten im Hinblick auf die begleitende Exposition gegenüber Immunsuppressiva vor. Der Einsatz dieser Arzneimittel kurz nach dem Absetzen von Natalizumab kann einen additiven immunsupprimierenden Effekt zur Folge haben.

Dies sollte in jedem Einzelfall individuell abgewogen werden, gegebenenfalls könnte eine Washout-Phase von Natalizumab angebracht sein. Kurzzeitige Steroidgaben zur Behandlung von Schüben waren in den klinischen Prüfungen nicht mit häufigeren Infektionen assoziiert.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis (300 mg Natalizumab), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Natalizumab ist in Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Immunisierungen

In einer randomisierten, offenen Studie mit 60 Patienten mit schubförmiger MS gab es keinen signifikanten Unterschied in der humoralen Immunantwort auf ein Recall-Antigen (Tetanus-Toxoid) und es wurde lediglich eine etwas langsamere und reduzierte humorale Immunantwort auf ein Neoantigen (Keyhole Limpet Hemocyanin = KLH) bei Patienten beobachtet, die im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe über 6 Monate mit diesem Arzneimittel behandelt wurden. Lebendimpfstoffe wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn eine Frau unter der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte die Beendigung der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft sollte den klinischen Zustand der Patientin und das mögliche Wiederkehren der Krankheitsaktivität nach Absetzen des Arzneimittels miteinbeziehen.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Daten aus klinischen Studien, ein prospektives Schwangerschaftsregister, Fälle aus der Anwendungspraxis und die vorhandene Literatur weisen nicht auf einen Effekt einer Exposition gegenüber diesem Arzneimittel auf den Ausgang einer Schwangerschaft hin.

Das abgeschlossene prospektive Tysabri-Schwangerschaftsregister umfasste 355 Schwangerschaften mit verwertbarem Ausgang. Es gab 316 Lebendgeburten, von denen bei 29 Geburtsfehler gemeldet wurden. Sechzehn von diesen 29 wurden als schwere Fehlbildungen eingestuft. Die Fehlbildungsrate entspricht den Raten anderer Schwangerschaftsregister mit Beteiligung von MS-Patienten. Es gibt keine Anzeichen für ein spezifisches Muster von Geburtsfehlern unter diesem Arzneimittel.

Es gibt keine adäquaten und kontrollierten Studien zur Anwendung von Natalizumab bei schwangeren Frauen.

Nach der Markteinführung wurde bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft gegenüber Natalizumab exponiert waren, über Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft gegenüber Natalizumab exponiert waren, wird eine Überwachung der Thrombozytenzahlen und des Hämoglobins empfohlen.

Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Wenn eine Frau während der Behandlung mit Natalizumab schwanger wird, sollte das Absetzen von Natalizumab in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Natalizumab wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Natalizumab Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Das Stillen soll während der Behandlung mit Natalizumab unterbrochen werden.

Fertilität

In einer Studie wurde eine Abnahme der Fertilität bei weiblichen Meerschweinchen in Dosierungen beobachtet, die über der beim Menschen zum Einsatz kommenden Dosis lagen. Auf die männliche Fertilität hatte Natalizumab keinen Einfluss. Auswirkungen auf die menschliche Fertilität durch Natalizumab werden als unwahrscheinlich erachtet, solange die maximal empfohlene Dosis eingehalten wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tysabri hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel kann nach Anwendung von Natalizumab auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Sicherheitsprofil im Überblick

Das bei subkutan verabreichtem Natalizumab beobachtete Sicherheitsprofil entsprach dem Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Natalizumab, mit Ausnahme von Schmerzen an der Injektionsstelle. Die Gesamthäufigkeit von Schmerzen an der Injektionsstelle war häufig 4 % (3/71) für Patienten, denen Natalizumab 300 mg alle 4 Wochen subkutan verabreicht wurde.

In placebokontrollierten Studien mit 1.617 MS-Patienten, die bis zu 2 Jahre mit Natalizumab (intravenöse Infusion) behandelt wurden (Placebo: 1.135), traten zu einem Abbruch der Therapie führende unerwünschte Ereignisse bei 5,8 % der mit Natalizumab behandelten Patienten auf (Placebo: 4,8 %). Im Verlauf des 2-jährigen Studienzeitraums berichteten 43,5 % der mit Natalizumab behandelten Patienten über Nebenwirkungen (Placebo: 39,6 %).

In klinischen Prüfungen mit 6786 Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden (intravenöse Infusion und subkutane Injektion), waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen Kopfschmerzen (32 %), Nasopharyngitis (27%), Fatigue (23 %), Harnwegsinfektion (16 %), Übelkeit (15 %), Arthralgie (14 %) und Schwindel (11 %) im Zusammenhang mit der Anwendung von Natalizumab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen, nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung und spontanen Meldungen sind in Tabelle 1 unten aufgeführt. Innerhalb der Systemorganklassen sind sie unter den folgenden Überschriften aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Nasopharyngitis Harnwegsinfektion	Herpes-Infektion	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)	Herpes des Auges	Herpes-Meningoenzephalitis JCV Körnerzellen-Neuronopathie Nekrotisierende Herpesretinopathie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion Immunrekonstitutionssyndrom		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Anämie	Thrombozytopenie Immunthrombozytopenische Purpura (ITP) Eosinophilie	Hämolytische Anämie Kernhaltige Erythrozyten	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Hyperbilirubinämie	Leberverletzung
<i>Untersuchungen</i>		Leberenzym erhöht Arzneimittelspezifischer Antikörper nachweisbar			
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Infusionsbedingte Reaktionen				
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Übelkeit	Erbrechen			
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Fatigue	Fieber Schüttelfrost Reaktion an der Infusionsstelle Reaktion an der Injektionsstelle	Gesichtsödem		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Pruritus Ausschlag Urtikaria		Angioödem	
<i>Gefäßkrankungen</i>		Flush			
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindelgefühl Kopfschmerzen				

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Arthralgie				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen traten in der Regel innerhalb einer Stunde nach Beendigung der subkutanen Injektionen auf. Die Anzahl der Patienten, die in den Studien DELIVER und REFINE analysiert wurden, war gering (siehe Abschnitt 5.1).

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien mit MS-Patienten, die Natalizumab intravenös erhielten, traten Überempfindlichkeitsreaktionen bei bis zu 4 % der Patienten auf.

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen traten bei weniger als 1 % der Patienten auf, die dieses Arzneimittel erhielten. Überempfindlichkeitsreaktionen traten gewöhnlich während der Infusion oder in der ersten Stunde nach Infusionsende auf (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die zusammen mit einem oder mehreren der folgenden Symptome auftraten: Hypotonie, Hypertonie, Brustkorbschmerz, Brustkorbbeschwerden, Dyspnoe und Angioödem neben gewöhnlicheren Symptomen wie Ausschlag und Urtikaria.

Immunogenität

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien mit MS-Patienten, die Natalizumab intravenös erhielten, bildeten sich bei 10 % der Patienten Antikörper gegen Natalizumab. Persistierende Natalizumab-Antikörper (ein positives Testergebnis, das mindestens 6 Wochen später in einem erneuten Test reproduzierbar sein musste) bildeten sich bei ca. 6 % der Patienten. Einmalig auftretende Antikörper wurden bei weiteren 4 % der Patienten gefunden. Persistierende Antikörper waren mit einem substanziellen Rückgang der Wirksamkeit von Natalizumab und einer erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen assoziiert. Weitere infusionsbedingte Reaktionen im Zusammenhang mit persistierenden Antikörpern waren Rigor, Übelkeit, Erbrechen und Hitzewallung („Flushing“) (siehe Abschnitt 4.4). In der 32-wöchigen DELIVER-Studie, die an MS-Patienten ohne vorherige Exposition gegenüber Natalizumab durchgeführt wurde, traten persistierende Antikörper gegen Natalizumab bei 1 Patienten (4 %) von 26 Patienten, die Natalizumab subkutan erhielten, auf. Antikörper wurden nur bei einer Gelegenheit bei weiteren 5 Patienten gefunden (19 %). In der 60-wöchigen REFINE-Studie, die an MS-Patienten durchgeführt wurde, wurden bei keinem Patienten (136 Patienten), die von der intravenösen Natalizumab-Gabe zu einer subkutanen Gabe wechselten, nachweisbare Antikörper gegen den Wirkstoff während der Studie gefunden (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn nach etwa 6-monatiger Therapie persistierende Antikörper vermutet werden, entweder aufgrund einer verminderten Wirksamkeit oder weil infusionsbedingte Ereignisse auftraten, lassen sich die Antikörper möglicherweise in einem Wiederholungstest 6 Wochen nach der ersten positiven Testung nachweislich belegen. Angesichts einer möglicherweise herabgesetzten Wirksamkeit oder erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen oder infusionsbedingte Nebenwirkungen sollte die Behandlung bei Patienten, die persistierende Antikörper entwickeln, beendet werden.

Infektionen einschließlich PML und opportunistische Infektionen

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien mit MS-Patienten lag die Infektionsrate, sowohl in der Gruppe der mit Natalizumab (intravenös) als auch in der Gruppe der mit Placebo behandelten Patienten, bei ungefähr 1,5 pro Patientenzahl. Die Art der Infektionen war im Allgemeinen in der

Natalizumab- und in der Placebo-Gruppe ähnlich. In klinischen Studien mit MS-Patienten wurde über einen Fall einer durch *Cryptosporidium* ausgelösten Durchfallerkrankung berichtet. In anderen klinischen Studien wurde über Fälle weiterer opportunistischer Infektionen berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Die Mehrzahl der Patienten setzte die Therapie mit Natalizumab während der Infektionen nicht aus und bei entsprechender Behandlung kam es zur Genesung.

In klinischen Studien (intravenöse Darreichungsform) traten Herpesinfektionen (Varizella-Zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus) bei Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten geringfügig häufiger auf. Nach dem Inverkehrbringen gab es Berichte schwerwiegender, lebensgefährlicher und bisweilen tödlich verlaufender Fälle von Enzephalitis und Meningitis bei mit Natalizumab behandelten Multiple Sklerose-Patienten, hervorgerufen durch Herpes-simplex- und Varizella-Zoster-Viren. Die Dauer der Behandlung mit Natalizumab vor der Infektion betrug zwischen wenigen Monaten bis hin zu mehreren Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden seltene Fälle von akuter Netzhautnekrose (engl. *acute retinal necrosis*, ARN) bei Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt wurden, beobachtet. Einige Fälle traten bei Patienten mit Herpesinfektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf (z. B. Herpes-Meningitis und -Enzephalitis). Schwerwiegende Fälle von ARN, bei denen entweder ein oder beide Augen betroffen waren, führten bei einigen Patienten zur Erblindung. Die in diesen Fällen berichtete Behandlung umfasste eine antivirale Therapie und in einigen Fällen einen operativen Eingriff (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle einer PML wurden in klinischen Studien, Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung und im Rahmen des Monitorings nach der Zulassung berichtet. PML führt gewöhnlich zu schwerer Behinderung oder zum Tod (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung wurden auch Fälle einer JCV-GCN während der Anwendung dieses Arzneimittels berichtet. Die Symptome einer JCV-GCN können denen einer PML ähneln.

Leberbezogene Ereignisse

Nach der Markteinführung wurden schwere Leberschädigungen, erhöhte Leberenzymwerte sowie Hyperbilirubinämie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Anämie und hämolytische Anämie

Aus Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung sind bei Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, seltene Fälle von schwerer Anämie und hämolytischer Anämie berichtet worden.

Malignome

Während der 2-jährigen Behandlung wurden keine Unterschiede bei den Inzidenzraten oder der Art der Malignome zwischen mit Natalizumab oder mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Es ist jedoch eine Beobachtung über längere Behandlungszeiträume erforderlich, um eine Wirkung von Natalizumab auf die Entstehung von Malignomen ausschließen zu können (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkungen auf Labortests

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien mit MS-Patienten war die Behandlung mit Natalizumab mit einer Erhöhung der Anzahl zirkulierender Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen, Basophilen und kernhaltigen roten Blutzellen assoziiert. Eine Erhöhung der Neutrophilenzahl wurde nicht beobachtet. Die Zunahme der Zellzahl für Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile und Basophile nach Studienbeginn bewegte sich im Bereich von 35 % bis 140 % für die einzelnen Zelltypen, die mittlere Zellzahl blieb jedoch bei intravenöser (i.v.) Gabe innerhalb der Normgrenzen. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel wurde ein geringer Abfall der Werte für Hämoglobin (mittlerer Rückgang 0,6 g/dl), Hämatokrit (mittlerer Rückgang 2 %) und rote Blutzellen (mittlerer Rückgang der Zellzahl $0,1 \times 10^6/l$) beobachtet. Sämtliche Veränderungen bei den Blutwerten erreichten gewöhnlich innerhalb von 16 Wochen nach der letztmaligen Gabe des Arzneimittels wieder das Ausgangsniveau

der Werte vor Behandlungsbeginn und die Veränderungen waren nicht mit klinischen Symptomen assoziiert. Nach Marktzulassung wurde ebenfalls über Fälle von Eosinophilie (Eosinophilenzahl $> 1.500/\text{mm}^3$) ohne klinische Symptome berichtet. In diesen Fällen normalisierte sich die erhöhte Eosinophilenzahl wieder, sobald die Behandlung beendet wurde.

Thrombozytopenie

Nach der Markteinführung wurden gelegentlich Thrombozytopenie und immuntrombozytopenische Purpura (ITP) berichtet.

Kinder und Jugendliche

Im Rahmen einer Meta-Analyse wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 621 pädiatrischen MS-Patienten ausgewertet (siehe auch Abschnitt 5.1). Basierend auf diesem begrenzten Datensatz ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken für diese Patientenpopulation. Im Rahmen der Meta-Analyse wurde ein Fall von Herpes-Meningitis dokumentiert, es wurden keine PML-Fälle festgestellt. Jedoch wurden nach Markteinführung Fälle von PML-Erkrankungen auch bei mit Natalizumab behandelten pädiatrischen Patienten gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Sicherheit von Dosen von mehr als 300 mg wurde nicht ausreichend untersucht. Die maximale Menge von Natalizumab, die sicher angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt.

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel im Falle einer Überdosierung mit Natalizumab. Die Behandlung besteht im Absetzen des Arzneimittels und, falls erforderlich, einer unterstützenden Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA23

Pharmakodynamische Wirkungen

Natalizumab ist ein selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor und bindet an die $\alpha 4$ -Untereinheit von humanen Integrinen, die in hohem Maße auf der Oberfläche aller Leukozyten mit Ausnahme der Neutrophilen exprimiert werden. Natalizumab bindet spezifisch an das $\alpha 4\beta 1$ -Integrin, wobei es die Wechselwirkung mit seinem verwandten Rezeptor, dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und dem Liganden Osteopontin sowie einer alternativ gespleißten Domäne von Fibronectin, dem Connecting Segment-1 (CS-1), blockiert. Natalizumab blockiert die Wechselwirkung des $\alpha 4\beta 7$ -Integrins mit dem Zelladhäsionsmolekül MadCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*). Durch die Unterbindung dieser molekularen Interaktionen wird die transendotheliale Migration von mononukleären Leukozyten in entzündliches Parenchymgewebe verhindert. Ein weiterer Wirkungsmechanismus von Natalizumab liegt möglicherweise in der Unterdrückung von bestehenden entzündlichen Reaktionen in erkrankten Geweben durch Hemmung der Wechselwirkung von $\alpha 4$ -exprimierenden Leukozyten mit ihren Liganden in der extrazellulären Matrix und auf den Parenchymzellen. So unterdrückt Natalizumab möglicherweise auch eine

bestehende Entzündungsaktivität in den erkrankten Bereichen und hemmt eine weitere Rekrutierung von Immunzellen in entzündetes Gewebe.

Es wird angenommen, dass es bei der MS zu Läsionen kommt, wenn aktivierte T-Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren. Die Leukozytenwanderung durch die BHS beinhaltet eine Interaktion zwischen Adhäsionsmolekülen auf Entzündungszellen und Rezeptoren auf den Endothelzellen der Gefäßwand. Die Interaktion zwischen $\alpha 4\beta 1$ und seinen Zielzellen ist eine wichtige Komponente der pathologischen Entzündung im Gehirn und die Unterbindung dieser Wechselwirkungen führt zu einer Abnahme des entzündlichen Geschehens. Unter normalen Bedingungen wird VCAM-1 im Hirnparenchym nicht exprimiert. In Anwesenheit von pro-inflammatorischen Zytokinen wird VCAM-1 jedoch auf Endothelzellen und möglicherweise auch auf Gliazellen in der Nähe des Entzündungsgeschehens hochreguliert. Wenn bei der MS das zentrale Nervensystem (ZNS) von dem Entzündungsgeschehen betroffen ist, vermittelt die Interaktion von $\alpha 4\beta 1$ mit VCAM-1, CS-1 und Osteopontin die feste Adhäsion und transendotheliale Migration von Leukozyten in das Gehirngewebe und kann möglicherweise die Entzündungskaskade im zentralnervösen Gewebe fortsetzen. Die Blockade der molekularen Interaktionen von $\alpha 4\beta 1$ mit seinen Zielzellen reduziert die bei MS im Gehirn vorhandene Entzündungsaktivität und hemmt die weitere Rekrutierung von Immunzellen in entzündliches Gewebe, wodurch die Bildung oder Vergrößerung von MS-Läsionen eingeschränkt wird.

Auf der Grundlage der PK/ $\alpha 4\beta 1$ -Integrin-bindenden Beziehungen, die in der aktualisierten Analyse des populationspharmakokinetischen/-pharmakodynamischen Modells festgestellt wurden, wird das EC50 für die Bindung von Natalizumab an das $\alpha 4\beta 1$ -Integrin auf der Grundlage eines pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modells für die Population auf 2,04 mg/l geschätzt. Es gab keinen Unterschied bei der $\alpha 4\beta 1$ -Integrinbindung nach subkutaner oder intravenöser Anwendung von Natalizumab 300 mg alle 4 Wochen. Die mittlere PD (Alpha-4-Sättigung bei mononukleären Lymphozytenzellen) war zwischen den intravenösen Behandlungsregimen alle 6 Wochen und alle 4 Wochen vergleichbar, wobei der Unterschied der mittleren prozentualen Alpha-4-Sättigung zwischen 9 und 16 % lag.

Klinische Wirksamkeit

Aufgrund der Ähnlichkeiten bei der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik bei intravenöser und subkutaner Anwendung werden die Wirksamkeitsdaten der intravenösen Infusion sowie auch die von Patienten, die eine subkutane Injektion erhielten, aufgeführt.

Klinische AFFIRM-Studie

Die Wirksamkeit als Monotherapie wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 2 Jahre (AFFIRM-Studie) an Patienten mit RRMS untersucht, die mindestens 1 klinischen Schub während des Jahres vor Aufnahme in die Studie hatten und einen Score auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) nach Kurtzke zwischen 0 und 5 aufwiesen. Das mediane Alter lag bei 37 Jahren, wobei die mediane Krankheitsdauer 5 Jahre betrug. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle 4 Wochen mit bis zu 30 Infusionen zugeteilt. Neurologische Untersuchungen wurden alle 12 Wochen und bei Verdacht auf einen Schub durchgeführt. Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen für T1-gewichtete Gadolinium (Gd)-anreichernde Läsionen und T2-hyperintense Läsionen wurden jährlich durchgeführt.

Die Studienmerkmale und -ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. AFFIRM-Studie: Hauptmerkmale und Ergebnisse		
Design	Monotherapie; randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie über 120 Wochen	
Patienten	RRMS (McDonald-Kriterien)	
Behandlung	Placebo / Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen	
1-Jahres-Endpunkt	Schubrate	
2-Jahres-Endpunkt	Progression auf der EDSS	
Sekundäre Endpunkte	Schubratenabhängige Variablen / MRT-abhängige Variablen	
Patienten	Placebo	Natalizumab
Randomisiert	315	627
1 Jahr abgeschlossen	296	609
2 Jahre abgeschlossen	285	589
Alter in Jahren, Median (Bereich)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-Dauer in Jahren, Median (Bereich)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Zeit seit Diagnose, Jahre, Median (Bereich)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Schübe in den letzten 12 Monaten, Median (Bereich)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-Ausgangsscore, Median (Bereich)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
ERGEBNISSE		
Jährliche Schubrate		
Nach einem Jahr (primärer Endpunkt)	0,805	0,261
Nach zwei Jahren	0,733	0,235
Ein Jahr	Rate Ratio 0,33 95%-KI 0,26 ; 0,41	
Zwei Jahre	Rate Ratio 0,32 95%-KI 0,26 ; 0,40	
Schubfrei		
Nach einem Jahr	53 %	76 %
Nach zwei Jahren	41 %	67 %
Behinderung		
Anteil mit Progression ¹ (bestätigt nach 12 Wochen; primärer Endpunkt)	29 %	17 %
	Hazard-Ratio 0,58, 95%-KI 0,43; 0,73, p<0,001	
Anteil mit Progression ¹ (bestätigt nach 24 Wochen)	23 %	11 %
	Hazard-Ratio 0,46, 95%-KI 0,33; 0,64, p<0,001	

Tabelle 2. AFFIRM-Studie: Hauptmerkmale und Ergebnisse		
MRT (0-2 Jahre)		
Mediane prozentuale Veränderung des T2-hyperintensiven Läsionsvolumens	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Mittlere Anzahl neu auftretender oder sich neu vergrößernder T2-hyperintensiver Läsionen	11,0	1,9 (p<0,001)
Mittlere Anzahl von T1-hypointensen Läsionen	4,6	1,1 (p<0,001)
Mittlere Anzahl Gd-anreichernder Läsionen	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Progression der Behinderung war definiert als eine Erhöhung von mindestens 1,0 Punkten auf der EDSS von einem Ausgangs-EDSS $\geq 1,0$, die mindestens 12 oder 24 Wochen bestehen blieb, oder eine Erhöhung von mindestens 1,5 Punkten auf der EDSS von einem Ausgangs-EDSS =0, die mindestens 12 oder 24 Wochen bestehen blieb.		

In der Subgruppe der Patienten mit Indikation zur Behandlung wegen rasch fortschreitender RRMS (Patienten mit 2 oder mehr Schüben und 1 oder mehr Gd⁺-Läsionen) betrug die jährliche Schubrate 0,282 in der mit Natalizumab behandelten Gruppe (n=148) und 1,455 in der Placebogruppe (n=61) (p<0,001). Die Hazard-Ratio für die Behinderungsprogression betrug 0,36 (95%-KI 0,17; 0,76) p=0,008. Diese Ergebnisse stammen aus einer *post-hoc* Analyse und sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Es sind keine Angaben zur Schwere der Schübe vor Aufnahme in die Studie verfügbar.

Tysabri Observational Program (TOP)

Eine Interimsanalyse von Ergebnissen (Stand: Mai 2015) aus dem noch laufenden *Tysabri Observational Program* (TOP), einer multizentrischen, einarmigen Phase IV-Studie (n = 5.770), belegte, dass von Interferon beta (n = 3.255) oder Glatirameracetat (n = 1.384) auf Tysabri umgestellte Patienten eine nachhaltige, signifikante Abnahme der jährlichen Schubrate aufwiesen (p< 0,0001). Die mittleren EDSS-Werte blieben über 5 Jahre stabil. In Übereinstimmung mit den Wirksamkeitsergebnissen, die bei von Interferon beta oder Glatirameracetat auf Tysabri umgestellten Patienten beobachtet wurden, wurde auch bei von Fingolimod (n = 147) auf dieses Arzneimittel umgestellten Patienten eine signifikante Abnahme der jährlichen Schubrate beobachtet, die über 2 Jahre stabil blieb. Ferner blieben die mittleren EDSS-Werte vom Ausgangswert bis Jahr 2 auf vergleichbarem Niveau. Bei der Interpretation dieser Daten sollten die begrenzte Kohortengröße und die kürzere Dauer der Natalizumab-Exposition in dieser Patientenuntergruppe berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Im Rahmen einer Meta-Analyse nach Markteinführung wurden die Daten von 621 pädiatrischen MS-Patienten (medianes Alter 17 Jahre, Altersspanne 7 bis 18 Jahre, 91 % ≥ 14 Jahre alt), die mit Natalizumab behandelt wurden, untersucht. In dieser Analyse wurde bei einer kleinen Subgruppe von Patienten, bei denen Daten zur jährlichen Schubrate vor der Behandlung verfügbar waren (158 der 621 Patienten), eine Reduktion der jährlichen Schubrate von 1,466 (95%-KI 1,337; 1,604) vor der Behandlung auf 0,110 (95%-KI 0,094; 0,128) belegt

Verlängertes Dosierungsintervall

Im Rahmen einer in den USA durchgeführten, vorab festgelegten retrospektiven Analyse von anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten, denen Tysabri intravenös verabreicht wurde, (TOUCH-Register) wurde das PML-Risiko von Patienten, die mit dem zugelassenen Dosierungsintervall behandelt wurden, und Patienten, die in den letzten 18 Monaten mit einem verlängerten Dosierungsintervall (EID, *Extended Interval Dosing*, durchschnittliche Dosierungsintervalle von ca. 6 Wochen) behandelt

wurden, verglichen. Die Mehrheit (85 %) der mit EID behandelten Patienten hatten vor dem Wechsel zu EID die zugelassene Dosierung für ≥ 1 Jahr erhalten. Die Analyse zeigte ein geringeres PML-Risiko bei Patienten, die mit EID behandelt wurden (Hazard-Ratio = 0,06, 95%-KI von Hazard-Ratio = 0,01 - 0,22). Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei der Verabreichung mit EID ist nicht erwiesen und daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von EID nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirksamkeit wurde für Patienten modelliert, die nach der Behandlung mit dem zugelassenen Dosierungsintervall mit diesem Arzneimittel unter intravenöser Verabreichung für ≥ 1 Jahr zu einer Behandlung mit einem verlängerten Dosierungsintervall wechselten und die im Jahr vor dem Wechsel keinen Schub hatten. Aktuelle statistische Modelle und Simulationen für die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik deuten darauf hin, dass das Risiko für eine MS-Krankheitsaktivität bei Patienten, die zu einer Behandlung mit einem verlängerten Dosierungsintervall wechselten, möglicherweise bei Patienten mit Dosierungsintervallen von ≥ 7 Wochen höher sein kann. Es wurden keine prospektiven klinischen Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse durchgeführt.

Zur Sicherheit oder Wirksamkeit dieses verlängerten Dosierungsintervalls bei der subkutanen Anwendung sind keine klinischen Daten verfügbar.

Klinische Studie REFINE (subkutane Anwendungsart, Population für mindestens 12 Monate mit Natalizumab [intravenöse Infusion] vorbehandelt)

Die subkutane Anwendung wurde in einer randomisierten, verblindeten Parallelgruppenstudie der Phase II (REFINE) bewertet, bei der die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit mehrerer Behandlungsarme von Natalizumab (300 mg intravenös alle 4 Wochen, 300 mg subkutan alle 4 Wochen, 300 mg intravenös alle 12 Wochen, 300 mg subkutan alle 12 Wochen, 150 mg intravenös alle 12 Wochen und 150 mg subkutan alle 12 Wochen) bei erwachsenen Patienten (n=290) mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose über einen Zeitraum von 60 Wochen untersucht wurden. Die Patienten hatten Natalizumab über mindestens 12 Monate erhalten und waren vor der Randomisierung 12 Monate schubfrei. Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung verschiedener Dosierungsregime von Natalizumab hinsichtlich ihrer Wirkung auf Krankheitsaktivität und Sicherheit bei Patienten mit RRMS. Primärer Endpunkt der Studie war die kumulative Anzahl einzelner aktiver (combined unique active [CUA]) MRT-Läsionen (Summe MR-tomographisch nachweisbarer neuer Gd⁺-Läsionen und neuer oder sich neu vergrößernde T2-hyperintense Läsionen des Gehirns, die auf T1-gewichteten Scans nicht mit Gd⁺ assoziiert waren). Die mittlere CUA für den Arm, der 300 mg subkutan alle 4 Wochen erhielt, war niedrig (0,02) und vergleichbar mit dem Arm, der 300 mg intravenös alle 4 Wochen erhielt (0,23). Die CUA in allen Armen, die eine Behandlung alle 12 Wochen erhielten, war signifikant höher als die CUA jener Arme, die eine Behandlung alle 4 Wochen erhielten, was zu der frühzeitigen Beendigung aller Arme mit einer Behandlung alle 12 Wochen führte. Da dies eine exploratorische Studie war, wurden keine formalen Wirksamkeitsvergleiche durchgeführt.

Klinische Studie DELIVER (subkutane Anwendungsart, Natalizumab-naive Population)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab bei subkutaner Anwendung in der Natalizumab-naiven MS-Population wurde in einer randomisierten, offenen Dosisfindungsstudie der Phase I (DELIVER) untersucht. 12 Patienten mit RRMS und 14 Patienten mit sekundär progredienter MS wurden in die subkutanen Behandlungsarme aufgenommen. Das Hauptziel der Studie war der Vergleich der Pharmakokinetik (PK) und der Pharmakodynamik (PD) einmaliger subkutaner oder intramuskulärer Gaben von 300 mg Natalizumab mit der intravenösen Gabe von 300 mg Natalizumab bei Patienten mit multipler Sklerose (MS). Sekundäre Ziele waren unter anderen die Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität wiederholter subkutaner und intramuskulärer Gaben von Natalizumab. Ein explorativer Endpunkt dieser Studie beinhaltete die Anzahl der seit Studienbeginn bis Woche 32 MR-tomographisch neu nachweisbaren Gd⁺-Läsionen des Gehirns. Bei keinem der mit Natalizumab behandelten Patienten traten nach Studienbeginn Gd⁺-Läsionen auf, unabhängig vom Stadium der Erkrankung (RRMS oder sekundär progrediente MS), der zugewiesenen Art der Anwendung oder dem Vorhandensein von Gd⁺-Läsionen bei Studienbeginn.

In der Gesamtpopulation aller Patienten mit RRMS und sekundär progressiver MS erlitten insgesamt 2 Patienten in der Gruppe, die Natalizumab-300 mg subkutan erhielt, Schübe, verglichen mit 3 Patienten in der Gruppe, die Natalizumab 300 mg intravenös erhielt. Die geringe Populationsgröße und die Inter- und Intra-Patienten-Variabilität verhindern aussagekräftige Vergleiche der Wirksamkeitsdaten zwischen den Gruppen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Natalizumab nach subkutaner Anwendung wurde in 2 Studien untersucht. DELIVER war eine randomisierte, offene Dosisfindungsstudie der Phase I zur Beurteilung der Pharmakokinetik von subkutan und intramuskulär angewendetem Natalizumab bei Patienten mit MS (RRMS oder sekundär progrediente MS) (n = 76). (siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der REFINE-Studie).

Eine aktualisierte Analyse zur Populationspharmakokinetik wurde basierend auf 11 Studien (die mit subkutan oder intravenös angewendetem Natalizumab durchgeführt wurden) und Daten aus seriellen Messungen von pharmakokinetischen (PK-) Parametern, gemessen anhand einer industriellen Standardmethode, durchgeführt. Untersucht wurden die Daten von über 1.286 Teilnehmern, die Dosen von 1 bis 6 mg/kg und fixe Dosen von 150/300 mg erhielten.

Resorption

Die Resorption von der Injektionsstelle in den Körperkreislauf nach subkutaner (s.c.) Gabe war von einer Resorption erster Ordnung mit einer am Modell geschätzten Verzögerung von 3 Stunden gekennzeichnet. Es wurden keine Kovariaten identifiziert.

Die Bioverfügbarkeit von Natalizumab nach subkutaner Gabe betrug 84 %, wie anhand der aktualisierten Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt. Nach subkutaner Gabe von 300 mg Natalizumab wurden Spitzenwerte (C_{max}) nach etwa einer Woche erreicht (t_{max} 5,8 Tage, Bereich von 2 bis 7,9 Tage).

Der mittlere C_{max} für Teilnehmer mit RRMS betrug 35,44 µg/ml (Bereich 22,0 bis 47,8 µg/ml) und betrug 33% der nach intravenöser Gabe erreichten Spitzenwerte.

Mehrere Dosen von 300 mg, die alle 4 Wochen subkutan verabreicht wurden, resultierten in einem C_{trough}, der dem von 300 mg, alle 4 Wochen intravenös verabreicht, entsprach. Die prognostizierte Dauer bis zum Steady-State betrug etwa 24 Wochen. Sowohl bei der intravenösen als auch der subkutanen Gabe von Natalizumab (alle 4 Wochen) ergaben die C_{trough}-Werte eine vergleichbare α4β1-Integrinbindung.

Verteilung

Die intravenöse und die subkutane Anwendung wiesen die gleichen Dispositions-PK-Parameter (Clearance, V_{ss} und t_{1/2}) und die gleichen Gruppen von Kovariaten, wie in der aktualisierten Analyse zur Populationspharmakokinetik beschrieben, auf.

Das mediane Verteilungsvolumen im Steady-State betrug 5,58 l (5,27–5,92 l, 95%-Konfidenzintervall)

Elimination

Für diese Population betrug der geschätzte Medianwert für die lineare Clearance 6,21 ml/h (5,60–6,70 ml/h 95%-Konfidenzintervall) und die geschätzte mediane Halbwertszeit 26,8 Tage. Das 95. Perzentil-Intervall der terminalen Halbwertszeit lag zwischen 11,6 und 46,2 Tagen.

Die Populationsanalyse bei 1.286 Patienten untersuchte die Wirkungen ausgewählter Kovariaten wie Körpergewicht, Alter, Geschlecht, Vorliegen von Anti-Natalizumab-Antikörpern und Darreichungsform auf die Pharmakokinetik. Es wurde festgestellt, dass nur das Körpergewicht, das Vorliegen von Anti-Natalizumab-Antikörpern und die in Phase-II-Studien verwendete Darreichungsform die Disposition von Natalizumab beeinflussen. Die Natalizumab-Clearance erhöhte sich unterproportional mit dem Körpergewicht, so dass eine +/- 43 %ige Veränderung des Körpergewichts zu einer lediglich -38 bis 36 %igen Veränderung der Clearance führte. Das Vorliegen von persistierenden Anti-Natalizumab-Antikörpern erhöhte die Natalizumab-Clearance um das etwa 2,54-Fache, was mit den erniedrigten Natalizumabkonzentrationen im Serum übereinstimmt, die bei persistierend Antikörper-positiven Patienten beobachtet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Übereinstimmend mit der pharmakologischen Aktivität von Natalizumab trat in den meisten *in vivo* Studien ein verändertes Lymphozyten-Trafficking in Form einer Zunahme der Zahl von weißen Blutzellen sowie eines erhöhten Milzgewichts in Erscheinung. Diese Veränderungen waren reversibel und schienen keine nachteiligen toxikologischen Konsequenzen zu haben.

In an Mäusen durchgeführten Studien wurden das Wachstum und die Metastasierung von Melanomzellen und lymphoblastischen leukämischen Tumorzellen durch die Gabe von Natalizumab nicht erhöht.

Im Ames-Test oder humanen Chromosomenaberrationstest wurden keine klastogenen oder mutagenen Wirkungen von Natalizumab beobachtet. Natalizumab zeigte keine Wirkungen auf *in vitro* Testverfahren zur α 4-Integrin-positiven Tumorzelllinienproliferation oder -zytotoxizität.

In einer Studie wurde eine Abnahme der Fertilität bei weiblichen Meerschweinchen in Dosierungen beobachtet, die über der beim Menschen zum Einsatz kommenden Dosis lagen. Auf die männliche Fertilität hatte Natalizumab keinen Einfluss.

Die Wirkung von Natalizumab auf die Reproduktion wurde in 5 Studien beurteilt, wobei 3 an Meerschweinchen und 2 an *Cynomolgus*-Affen durchgeführt wurden. Diese Studien zeigten keinerlei Hinweise auf teratogene Effekte bzw. Wirkungen auf das Wachstum der Nachkommen. In einer Studie mit Meerschweinchen wurde ein geringer Rückgang der Überlebensrate der Jungtiere festgestellt. In einer Studie mit Affen verdoppelte sich die Zahl der Aborte in den mit 30 mg/kg Natalizumab behandelten Gruppen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen. Dies war das Ergebnis einer hohen Inzidenz von Aborten bei den behandelten Gruppen in der ersten Kohorte, die in der zweiten Kohorte nicht beobachtet wurde. In keiner der anderen Studien wurden Auswirkungen auf die Abortraten festgestellt. Eine Studie mit trächtigen *Cynomolgus*-Affen zeigte Natalizumab-bedingte Veränderungen des Fetus, die eine leichte Anämie, reduzierte Thrombozytenzahl, ein erhöhtes Milzgewicht sowie ein reduziertes Leber- und Thymusdrüsengewicht beinhalteten. Diese Veränderungen waren assoziiert mit einer gesteigerten extramedullären Hämatopoese in der Milz, einer Thymusatrophie und einer verminderten Hämatopoese in der Leber. Bei Nachkommen von Muttertieren, die bis zur Geburt mit Natalizumab behandelt worden waren, wurde ebenfalls eine reduzierte Thrombozytenzahl festgestellt, jedoch fanden sich bei diesen Jungtieren keine Hinweise auf eine Anämie. Sämtliche Veränderungen wurden bei Dosen beobachtet, die über denjenigen lagen, die beim Menschen zum Einsatz kommen, und waren nach der Clearance von Natalizumab reversibel.

Bei *Cynomolgus*-Affen, die bis zur Geburt Natalizumab erhielten, wurde Natalizumab in geringer Konzentration in der Milch einiger Muttertiere nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Fertigspritzen können in der Originalverpackung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Die Fertigspritzen nicht zurück in den Kühlschrank stellen. Keine externen Wärmequellen wie heißes Wasser zum Aufwärmen der Fertigspritzen verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Fertigspritze besteht aus einer vorgefüllten Glasspritze (Typ IA) mit einem Gummistopfen und einem thermoplastischen Rigid Needle Shield und enthält 1 ml Lösung. An der Spritze ist eine Nadel (27 Gauge) befestigt. Jede Fertigspritze ist mit einem Nadelschutzsystem versehen, das automatisch die freiliegende Nadel abdeckt, wenn der Kolben vollständig heruntergedrückt ist.

Packungsgröße zwei Fertigspritzen pro Umkarton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/06/346/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juni 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dänemark

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dänemark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic safety update reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss in Rücksprache mit den zuständigen nationalen Behörden geeignete Maßnahmen zur verstärkten Überwachung (z. B. Register, Post-Marketing Surveillance-Studien) vereinbaren, auf Grundlage dessen, wie die Therapie der mit Tysabri behandelten Patienten aktuell auf nationaler Ebene geregelt ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die vereinbarten Maßnahmen zur Überwachung in einem mit den zuständigen nationalen Behörden vereinbarten Zeitrahmen implementieren,

Das Schulungsprogramm dient der Unterrichtung von medizinischen Fachkräften und Patienten/Pflegerinnen über das Potenzial und die Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML, deren Diagnose und Behandlung sowie die Identifizierung und das Management möglicher Folgekrankheiten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tysabri auf dem Markt ist, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten/Pflegepersonen, die Tysabri erwartungsgemäß verordnen/verwenden, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. mit diesen ausgestattet werden:

- Schulungsmaterialien für Ärzte:
 - Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels
 - „Arzt-Information und Management-Leitlinien“
- Patienteninformationspaket
 - Gebrauchsinformation
 - Patientenpass
 - Aufklärungsbögen zum Therapiebeginn und zur Fortsetzung der Therapie
 - Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie

Diese Schulungsmaterialien müssen die folgenden Hauptbestandteile enthalten:

Arzt-Information und Management-Leitlinien:

- Hintergrundinformationen zum erhöhten Risiko von atypischen/opportunistischen Infektionen, insbesondere einer PML, die bei einer Behandlung mit Tysabri auftreten können, einschließlich einer detaillierten Diskussion von Daten (einschließlich **Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie**) in Bezug auf die Entwicklung einer PML bei mit Tysabri behandelten Patienten.
- Informationen im Hinblick auf die **Identifikation** von Risikofaktoren für mit Tysabri assoziierter PML, einschließlich Angaben zum Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung. Dieser Algorithmus fasst das PML-Risiko nach Risikofaktoren (Anti-John-Cunningham-Virus[JCV]-Antikörperstatus, Vorbehandlung mit Immunsuppressiva und Behandlungsdauer [in Behandlungsjahren]) zusammen und gliedert dieses Risiko gegebenenfalls nach Indexwert.
- **Informationen zur Verlängerung des Dosierungsintervalls zur Verminderung des PML-Risikos**, einschließlich eines Hinweises auf die zugelassene Dosierung. Die Verringerung des PML-Risikos basiert auf Daten für die intravenöse Anwendung. Zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Dosierung alle 6 Wochen bei subkutaner Anwendung sind keine klinischen Daten verfügbar.

- Aufnahme einer **Anleitung zur Überwachung** mittels MRT und Anti-JCV-Antikörper-Testung basierend auf dem PML-Risiko, einschließlich empfohlener zeitlicher Untersuchungsintervalle, Protokolle und Interpretation der Ergebnisse.
- Angaben zur **Diagnose von PML**, einschließlich nationaler und lokaler Empfehlungen, klinischer Bewertung (einschließlich von MRT und Labortests) sowie Unterscheidung zwischen PML und MS.

Empfehlungen zum **Management** in Fällen eines Verdachts auf PML, einschließlich Überlegungen zur Wirksamkeit einer PLEX-Behandlung und des Managements des assoziierten IRIS..

- Angaben zur **Prognose** von PML, einschließlich Informationen zu verbesserten Ergebnissen, die bei asymptomatischen PML-Fällen beobachtet wurden.
- Ein Hinweis darauf, dass unabhängig vom Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der genannten PML-Risikofaktoren bei allen Patienten, die mit Tysabri therapiert werden, und bis 6 Monate nach **Absetzen der Therapie** eine erhöhte klinische Wachsamkeit bzgl. PML angezeigt ist.

Ein Hinweis,

- dass sich alle Daten, die zur Charakterisierung des PML-Risikos verfügbar sind, auf die i.v. Anwendung beziehen. In Anbetracht der ähnlichen PD-Profile werden das gleiche PML-Risiko und die gleichen relevanten Risikofaktoren für andere Arten der Anwendung angenommen.
- Ein Hinweis in Bezug auf die Notwendigkeit, das Nutzen-Risiko-Profil einer Behandlung mit Tysabri mit dem Patienten zu besprechen und die Verpflichtung, das Patienteninformationspaket bereitzustellen.

Patientenpass:

- Hinweis an die Patienten, dass der Patientenpass jedem an der Behandlung des Patienten beteiligten Arzt und/oder Pfleger zu zeigen ist und dieser bis ca. 6 Monate nach der letzten Dosis von Tysabri mit sich zu führen ist..
- Hinweis für Patienten, vor Beginn der Behandlung mit Tysabri die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und im Falle einer ernsthaften Beeinträchtigung ihres Immunsystems nicht mit einer Behandlung mit Tysabri zu beginnen.
- Hinweis für Patienten, während der Behandlung mit Tysabri keine anderen Medikamente zur Langzeitbehandlung von MS anzuwenden oder einzunehmen.
- Eine Beschreibung von PML, möglicher Symptome und der Behandlung von PML.
- Ein Hinweis darauf, wo Nebenwirkungen zu melden sind
- Angaben zum Patienten, behandelnden Arzt und Datum des Beginns der Behandlung mit Tysabri.

Aufklärungsbögen zum Therapiebeginn und zur Fortsetzung der Therapie

- Informationen zu PML und IRIS einschließlich des Risikos für die Entwicklung einer PML während der Behandlung mit Tysabri, stratifiziert nach unterschiedlichen Risikoniveaus in Abhängigkeit von vorheriger Behandlung mit Immunsuppressiva und einer JCV-Infektion.

- die Bestätigung, dass der Arzt die Risiken einer PML und das Risiko eines IRIS bei Beendigung der Behandlung aufgrund eines Verdachts auf eine PML besprochen hat, und die Bestätigung, dass die Patienten die Risiken von PML verstanden haben und dass sie eine Kopie des Aufklärungsbogens zum Therapiebeginn und einen Patientenpass erhalten haben.
- Angaben zum Patienten und Name des verordnenden Arztes

Der Aufklärungsbogen zur Fortsetzung der Therapie muss die Bestandteile des Formblattes zur Einleitung der Behandlung enthalten und zusätzlich einen Passus, aus dem hervorgeht, dass das Risiko einer PML mit zunehmender Dauer der Behandlung steigt und dass die Behandlung über 24 Monate hinaus mit einem zusätzlichen Risiko verbunden ist.

Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie

- Informationen für den Patienten, dass Fälle von PML bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Tysabri gemeldet wurden, und dass der Patientenpass daher auch noch nach Behandlungsende mit sich geführt werden muss.
- Hinweis auf die PML-Symptome und unter welchen Umständen eine MRT-Untersuchung gerechtfertigt ist.
- Meldung von Nebenwirkungen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TYSABRI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Natalizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 15 ml-Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 300 mg Natalizumab (20 mg pro ml). Nach dem Verdünnen enthält die Infusionslösung etwa 2,6 mg/ml Natalizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O; Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O; Natriumchlorid; Polysorbat 80 (E 433) und Wasser für Injektionszwecke.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat für Infusionslösung

1 x 15 ml-Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Vor Infusion verdünnen.

Nach dem Verdünnen nicht schütteln.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/346/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

TYSABRI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Natalizumab
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor der Infusion verdünnen. Nach dem Verdünnen nicht schütteln.

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

15 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TYSABRI 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Natalizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 150 mg Natalizumab in 1 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O; Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O; Natriumchlorid; Polysorbat 80 (E 433) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
2 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum Einmalgebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

2 Spritzen mit 150 mg verwenden
Vollständige Dosis = 300 mg



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Spritzen können für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahrt werden. Nicht zurück in den Kühlschrankstellen.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Datum und Uhrzeit der Entnahme aus dem Kühlschrank notieren:

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/346/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

SPRITZENTRAY

1. WEITERE

2 Spritzen mit 150 mg verwenden
Vollständige Dosis = 300 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

TYSABRI 150 mg Injektion
Natalizumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tysabri 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Natalizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Neben dieser Packungsbeilage erhalten Sie auch einen Patientenpass. Dieser enthält wichtige Informationen für Ihre Sicherheit, die Sie vor und während der Behandlung mit Tysabri wissen müssen.

- Heben Sie die Packungsbeilage und den Patientenpass auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen. Führen Sie die Packungsbeilage und den Patientenpass während der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels mit sich, da Nebenwirkungen auch nach Ende der Behandlung mit TYSABRI auftreten können.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Tysabri und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tysabri beachten?
3. Wie ist Tysabri anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tysabri aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tysabri und wofür wird es angewendet?

Tysabri ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS). Es enthält den Wirkstoff Natalizumab. Dieser wird als *monoklonaler Antikörper* bezeichnet.

Die MS ruft eine Entzündung im Gehirn hervor, durch die die Nervenzellen geschädigt werden. Diese Entzündung tritt auf, wenn weiße Blutkörperchen in das Gehirn und das Rückenmark eindringen. Dieses Arzneimittel hindert die weißen Blutkörperchen daran in das Gehirn einzudringen und vermindert auf diese Weise die durch die MS hervorgerufene Nervenschädigung.

Symptome der Multiplen Sklerose

Die Symptome der MS sind von Patient zu Patient unterschiedlich, und es ist möglich, dass bei Ihnen nur bestimmte oder auch gar keine auftreten.

Sie können beinhalten: Probleme beim Gehen, Taubheitsgefühl im Gesicht, an Armen und Beinen, Sehprobleme, Müdigkeit, Gleichgewichtsstörungen oder Benommenheit, Probleme mit Blase und Darm, Denk- und Konzentrationsstörungen, Depressionen, akute oder chronische Schmerzen, Sexualstörungen, Steifigkeit und Verkrampfung der Muskeln.

Ein Ausbrechen dieser Symptome wird als *Schub* (oder auch als Verschlechterung oder Anfall) bezeichnet. Bei einem Schub treten die Symptome entweder plötzlich innerhalb weniger Stunden in Erscheinung oder entwickeln sich langsam mit zunehmender Intensität über mehrere Tage. Gewöhnlich erfolgt dann wieder eine allmähliche Besserung der Symptome (dies wird als *Remission* bezeichnet).

Wie Tysabri helfen kann

In Studien konnte dieses Arzneimittel die Zunahme der durch MS verursachten Behinderung etwa halbieren und die Zahl der MS-Schübe um etwa zwei Drittel senken. Es kann sein, dass Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel keine Besserung erfahren, die Behandlung damit kann aber immerhin dahingehend wirksam sein, dass sich Ihre MS nicht verschlechtert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tysabri beachten?

Bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, ist es wichtig, dass Sie und Ihr Arzt besprochen haben, welche Vorteile von dieser Behandlung zu erwarten und welche Risiken damit möglicherweise verbunden sein könnten.

Sie dürfen Tysabri nicht anwenden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Natalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn bei Ihnen **eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) diagnostiziert wurde**. Die PML ist eine gelegentlich auftretende Infektion des Gehirns;
- wenn ein schwerwiegendes Problem mit Ihrer **Immunabwehr** vorliegt. Dies kann aufgrund einer Erkrankung (wie HIV) oder auch aufgrund bestimmter Medikamente, die Sie einnehmen oder in der Vergangenheit eingenommen haben, vorliegen (siehe unten);
- wenn Sie **Arzneimittel** einnehmen, **die Ihr Immunsystem beeinträchtigen**, einschließlich bestimmter anderer Arzneimittel zur Behandlung der MS. Diese Arzneimittel dürfen nicht zusammen mit Tysabri angewendet werden ;
- wenn Sie eine **Krebserkrankung haben** (ausgenommen davon ist eine Hautkrebserkrankung namens Basaliom).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sie müssen mit Ihrem Arzt besprechen, ob Tysabri die für Sie am besten geeignete Behandlung ist. Besprechen Sie dies, bevor Sie mit der Anwendung von Tysabri beginnen und wenn Sie länger als zwei Jahre damit behandelt wurden.

Mögliche Gehirninfection (PML)

Bei einigen Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten (weniger als 1 von 100), kam es zum Auftreten einer seltenen Gehirninfection namens PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie). PML kann zu schwerer Behinderung oder zum Tod führen.

- Vor Beginn der Behandlung werden **bei allen Patienten Blutuntersuchungen** auf eine JC-Virusinfektion durch ihren Arzt durchgeführt. Bei dem JC-Virus handelt es sich um ein häufiges Virus, das normalerweise keine Erkrankung verursacht. Allerdings ist PML mit einem Anstieg von JC-Viren im Gehirn verbunden. Warum es bei manchen mit Tysabri behandelten Patienten zu dieser Vermehrung kommt, ist nicht klar. Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Tysabri bei Ihnen Blutuntersuchungen durchführen, um festzustellen, ob Sie Antikörper gegen das JC-Virus haben. Diese Antikörper sind ein Zeichen dafür, dass Sie sich mit dem JC-Virus infiziert haben.
- Ihr Arzt wird eine **Magnetresonanztomographie (MRT)** anordnen, die während der Behandlung wiederholt wird, um eine PML auszuschließen.
- Die **Symptome einer PML** können denen eines MS-Schubs ähneln (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich*). Sie können noch bis zu 6 Monate nach Beendigung der Tysabri-Behandlung eine PML bekommen.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt so bald wie möglich**, wenn sich Ihre MS während der Behandlung mit Tysabri und bis zu 6 Monate danach verschlechtert oder Sie neue Symptome bemerken.

- **Sprechen Sie mit Ihrem Partner oder Ihren Pflegern** darüber, worauf sie achten müssen (siehe auch Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich*). Bei manchen Symptomen ist es möglicherweise für Sie selbst schwierig, diese zu bemerken, wie Stimmungs- oder Verhaltensveränderungen, Verwirrtheit, Sprach- oder Kommunikationsschwierigkeiten. Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, sind **möglicherweise zusätzliche Untersuchungen bei Ihnen erforderlich**. Achten Sie weiterhin auf Symptome, die bis zu 6 Monate nach Beendigung der Tysabri-Behandlung auftreten können.
- Heben Sie den Patientenpass, den Sie von Ihrem Arzt erhalten haben, auf. Sie finden diese Informationen auch dort. Zeigen Sie ihn Ihrem Partner oder Ihren Pflegern.

Drei Faktoren können Ihr PML-Risiko bei einer Behandlung mit Tysabri erhöhen. Wenn bei Ihnen zwei oder mehr dieser Risikofaktoren vorhanden sind, ist das Risiko weiter erhöht:

- **Wenn Sie Antikörper gegen das JC-Virus** in Ihrem Blut haben. Diese sind ein Anzeichen dafür, dass das Virus in Ihrem Körper ist. Sie werden vor und während der Behandlung mit Tysabri auf diese Antikörper getestet.
- **Wenn Sie über einen langen Zeitraum** mit Tysabri behandelt werden, insbesondere wenn dieser Zeitraum länger als zwei Jahre ist.
- **Wenn Sie ein Arzneimittel, das als Immunsuppressivum bezeichnet wird** und das die Aktivität Ihres Immunsystems reduziert, eingenommen haben.

Eine andere Krankheit, die JCV-GCN (engl. *JC virus granule cell neuronopathy*; deutsch: JC-Virus Körnerzell-Neuronopathie) genannt wird, kann ebenso vom JC-Virus verursacht werden und trat bei mit Tysabri behandelten Patienten auf. Die Symptome einer JCV-GCN können denen einer PML ähneln.

Wird Ihr PML-Risiko als niedrig eingestuft, wird Ihr Arzt diese Blutuntersuchung regelmäßig wiederholen, um zu kontrollieren

- ob Sie weiterhin keine Antikörper gegen das JC-Virus im Blut aufweisen.
- ob bei Ihnen, wenn Sie bereits länger als 2 Jahre behandelt wurden, weiterhin ein niedriger Anti-JC-Virus-Antikörper-Titer gemessen wird.

Im Falle einer PML-Erkrankung

PML kann behandelt werden; die Tysabri-Behandlung wird in diesem Fall abgesetzt. Im Rahmen der Elimination (des Abbaus) von Tysabri aus dem Körper kann es allerdings bei manchen Menschen zu einer Reaktion kommen. Diese Reaktion (bekannt als IRIS oder entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom) kann dazu führen, dass sich Ihre Erkrankung verschlechtert, was auch eine Verschlechterung Ihrer Gehirnfunktion zur Folge haben kann.

Achten Sie auf andere Infektionen

Neben PML können noch weitere schwerwiegende Infektionen auftreten. Diese können durch Viren, Bakterien oder andere Ursachen hervorgerufen werden.

Bitte **teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal unverzüglich mit**, wenn Sie vermuten, eine Infektion zu haben (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich*).

Veränderungen der Blutplättchen

Natalizumab kann die Anzahl der für die Gerinnung verantwortlichen Blutplättchen im Blut verringern. Dies kann zu einem Zustand führen, der Thrombozytopenie genannt wird (siehe Abschnitt 4). Dabei kann Ihr Blut nicht schnell genug gerinnen, um eine Blutung zu stoppen. Dadurch können blaue Flecken oder auch schwerwiegendere Probleme wie zum Beispiel übermäßiges Bluten auftreten. Sie sollten Ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn Sie unerklärliche blaue Flecken, rote oder violette Punkte auf der Haut (genannt Petechien), nicht aufhörende Blutungen bei Hautverletzungen oder Wundabsonderungen, andauerndes Zahnfleisch- oder Nasenbluten, Blut im Urin oder Stuhl, oder Blutungen im Weißen Ihrer Augen bemerken.

Kinder und Jugendliche

Dieses Medikament darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Tysabri zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

- Sie **dürfen** dieses Arzneimittel **nicht** anwenden, wenn Sie zurzeit mit Arzneimitteln, die Ihr **Immunsystem** beeinträchtigen, einschließlich bestimmter anderer Arzneimittel zur Behandlung der MS, behandelt werden.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel möglicherweise nicht anwenden, wenn Sie **früher** Medikamente erhalten haben, die Ihr Immunsystem in irgendeiner Weise eingeschränkt haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

- **Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn Sie schwanger sind**, es sei denn Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen. Informieren Sie unbedingt sofort Ihren Arzt, wenn Sie schwanger werden, vermuten schwanger zu sein oder planen schwanger zu werden.
- **Stillen Sie nicht, wenn Sie Tysabri erhalten.** Ihr Arzt wird Sie bei der Entscheidung, ob Sie mit dem Stillen oder mit der Anwendung dieses Arzneimittels aufhören sollten, beraten.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Der Arzt wird das Risiko für das Baby und den Nutzen für die Mutter gegeneinander abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schwindel ist eine sehr häufige Nebenwirkung. Wenn Sie darunter leiden, sollten Sie kein Fahrzeug steuern und auch keine Maschinen bedienen.

Tysabri enthält Natrium

Jede Durchstechflasche dieses Arzneimittels enthält 2,3 mmol Natrium (oder 52 mg). Nach dem Verdünnen enthält das Arzneimittel 17,7 mmol (oder 406 mg) Natrium pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen.

3. Wie ist Tysabri anzuwenden?

Die Zubereitung und Verabreichung der Tysabri-Infusion erfolgt durch einen in der Behandlung der MS erfahrenen Arzt. Ihr Arzt kann Sie direkt von einem anderen Arzneimittel zur Behandlung von MS auf Tysabri umstellen, sofern es keine Probleme aufgrund Ihrer Vorbehandlung gibt.

- Ihr Arzt wird **Blutuntersuchungen** auf Antikörper gegen das JC-Virus und andere mögliche Auffälligkeiten bei Ihnen durchführen.
- Ihr Arzt wird eine **MRT-Untersuchung** durchführen lassen, die während der Behandlung wiederholt wird.
- **Bei der Umstellung von bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von MS** wird Ihr Arzt Ihnen ggf. raten, eine bestimmte Zeit abzuwarten, damit sichergestellt ist, dass das bisherige Arzneimittel größtenteils aus Ihrem Körper ausgeschieden worden ist.
- Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 300 mg einmal alle 4 Wochen.
- Tysabri muss verdünnt werden, bevor es Ihnen verabreicht werden kann. Sie erhalten es über einen Tropf in eine Vene (als intravenöse Infusion), gewöhnlich in den Arm. Die Infusion dauert etwa 1 Stunde.
- Informationen für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal zur Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

Wenn Sie die Anwendung von Tysabri abbrechen

Die regelmäßige Anwendung von Tysabri ist vor allem während der ersten Behandlungsmonate wichtig. Es ist wichtig, dass Sie die Anwendung des Arzneimittels so lange fortsetzen, wie Sie und Ihr Arzt der Meinung sind, dass es Ihnen hilft. Bei Patienten, die ein oder zwei Gaben Tysabri erhielten und dann eine Behandlungsunterbrechung von drei Monaten oder mehr erfuhren, trat nach Wiederaufnahme der Behandlung mit größerer Wahrscheinlichkeit eine allergische Reaktion auf.

Allergische Reaktionen

Bei einigen wenigen Patienten sind allergische Reaktionen gegen dieses Arzneimittel aufgetreten. Ihr Arzt kann Sie während der Infusion und noch eine Stunde darüber hinaus auf allergische Reaktionen hin beobachten. Siehe auch Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich*.

Wenn Sie die Anwendung von Tysabri vergessen haben

Wenn Sie einmal die übliche Gabe von Tysabri vergessen haben, vereinbaren Sie einen Termin mit Ihrem Arzt, um diese so schnell wie möglich nachzuholen. Die weitere Verabreichung von Tysabri erfolgt dann wie bisher alle vier Wochen.

Wirkt Tysabri immer?

Bei wenigen Patienten, die Tysabri erhalten, könnte die natürliche Abwehr des Körpers im Laufe der Zeit dazu führen, dass das Arzneimittel nicht mehr richtig wirkt, weil der Körper Antikörper gegen das Arzneimittel bildet. Ihr Arzt kann anhand der Ergebnisse eines Bluttests entscheiden, ob das Arzneimittel bei Ihnen nicht mehr richtig wirkt und erforderlichenfalls die Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Tysabri haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das zuständige medizinische Fachpersonal, wenn Sie an sich eines oder mehrere der folgenden Anzeichen bemerken

Anzeichen einer Gehirnentzündung:

- Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen wie beispielsweise Verwirrung, Delirium oder Bewusstseinsverlust
- Krämpfe (Anfälle)
- Kopfschmerzen
- Übelkeit/Erbrechen
- Nackensteifigkeit
- Extreme Lichtempfindlichkeit
- Fieber
- Ausschlag (kann überall am Körper auftreten).

Diese Symptome können durch eine Gehirnentzündung (*Enzephalitis oder PML*) oder eine Hirnhautentzündung (*Meningitis*) hervorgerufen werden.

Anzeichen anderer schwerer Infektionen

- Unerklärliches Fieber
- Schwerer Durchfall
- Kurzatmigkeit
- Anhaltender Schwindel
- Kopfschmerzen
- Gewichtsverlust
- Lustlosigkeit
- Sehstörung
- Schmerzen oder Rötung an einem oder beiden Augen

Anzeichen einer allergischen Reaktion

- Juckender Hautausschlag (Quaddeln)
- Schwellungen im Gesicht, an den Lippen oder der Zunge
- Probleme beim Atmen
- Schmerzen oder Engegefühl in der Brust
- Blutdruckanstieg oder -abfall (Ihr Arzt oder das Sie betreuende medizinische Fachpersonal werden dies im Rahmen der Blutdruckkontrolle feststellen.)

Diese treten mit größter Wahrscheinlichkeit während oder kurz nach der Infusion auf.

Anzeichen eines möglichen Leberproblems

- Gelbliche Färbung der Haut oder der Bindehaut im Auge
- Ungewöhnlich dunkle Färbung des Urins.
- Abnormaler Leberfunktionstest

Sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen an sich feststellen oder Sie glauben, eine Infektion zu haben.

Zeigen Sie den Patientenpass und diese Packungsbeilage allen Ärzten, die an Ihrer Behandlung beteiligt sind, nicht nur Ihrem Neurologen.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Harnwegsinfektionen
- Halsschmerzen und laufende oder verstopfte Nase
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Übelkeit (*Nausea*)
- Gelenkschmerzen
- Müdigkeit
- Schwindel, Übelkeit (*Nausea*), Jucken und Schüttelfrost während und kurz nach der Infusion

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Anämie (Abnahme der Anzahl von roten Blutkörperchen, was Ihre Haut blass und Sie kurzatmig oder kraftlos machen kann)
- Allergie (*Überempfindlichkeit*)
- Schüttelfrost
- Juckender Hautausschlag (*Quaddeln*)
- Übelkeit (*Erbrechen*)
- Fieber
- Probleme beim Atmen (*Dyspnoe*)
- Rötung von Gesicht oder Körper (*Flushing*)
- Herpesinfektionen
- Beschwerden an der Infusionsstelle. Möglicherweise können Sie einen Bluterguss, Rötung, Schmerzen, Juckreiz oder eine Schwellung feststellen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schwere Allergie (*anaphylaktische Reaktion*)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- Entzündliche Erkrankung nach Absetzen des Arzneimittels
- Schwellungen im Gesicht
- Zunahme der Zahl der weißen Blutkörperchen (*Eosinophilie*)
- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen
- Anfälligkeit für blaue Flecken (Purpura)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Herpesinfektion im Auge
- Schwere Anämie (Abnahme der Anzahl von roten Blutkörperchen, was Ihre Haut blass und Sie kurzatmig oder kraftlos machen kann)
- Schwere Schwellung unter der Haut
- Erhöhter Bilirubinspiegel im Blut (*Hyperbilirubinämie*), wodurch Symptome wie Gelbfärbung Ihrer Augen oder Haut, Fieber und Müdigkeit verursacht werden können

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Ungewöhnliche Infektionen (sogenannte „*opportunistische Infektionen*“)
- Schädigung Ihrer Leber

Sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben eine Infektion zu haben.

Diese Informationen finden Sie auch im Patientenpass, den Sie von Ihrem Arzt erhalten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie

Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tysabri aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verw. bis“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Verdünnte Lösung:

Es wird empfohlen, die fertige Lösung nach dem Verdünnen sofort zu verwenden. Wenn die fertige Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, muss diese bei 2 °C bis 8 °C gelagert und innerhalb von 8 Stunden nach der Verdünnung verbraucht werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Teilchen in der Flüssigkeit und/oder eine Verfärbung der Flüssigkeit in der Durchstechflasche.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tysabri enthält

Der Wirkstoff ist: Natalizumab. Jede 15 ml-Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 300 mg Natalizumab (20 mg/ml). Nach dem Verdünnen enthält die Infusionslösung ca. 2,6 mg pro ml Natalizumab.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O,

Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „Tysabri enthält Natrium“),

Polysorbat 80 (E 433)

Wasser für Injektionszwecke

Wie Tysabri aussieht und Inhalt der Packung

Tysabri ist eine klare, farblose bis leicht trübe Flüssigkeit.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche aus Glas.

Pharmazeutischer Unternehmer

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Niederlande

Hersteller

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dänemark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

1. Die Tysabri-Durchstechflasche ist vor dem Verdünnen und der Anwendung auf Partikel zu prüfen. Wenn Partikel zu erkennen sind und/oder die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht farblos und klar bis leicht trübe (opaleszent) ist, darf die Flasche nicht verwendet werden.
2. Bei der Herstellung des Arzneimittels ist auf eine aseptische Arbeitsweise zu achten. Die Kappe ist von der Durchstechflasche abzuziehen. Eine auf eine Spritze aufgesteckte Kanüle in der Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche einstecken und 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aufziehen.
3. Die 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind zu 100 ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung für Injektionszwecke (9 mg/ml Natriumchlorid) zu geben. Die Lösung ist vorsichtig auf den Kopf und zurück zu drehen, um eine komplette Durchmischung zu erreichen. Nicht schütteln.
4. Tysabri darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.
5. Das verdünnte Arzneimittel ist vor der Verabreichung optisch auf Partikel oder Verfärbungen zu prüfen. Wenn Verfärbungen oder Fremdstoffe zu sehen sind, darf die Infusionslösung nicht verwendet werden.
6. Das verdünnte Arzneimittel muss schnellstmöglich verbraucht werden, in jedem Falle innerhalb von 8 Stunden nach erfolgter Verdünnung. Wenn das verdünnte Arzneimittel bei 2 °C bis 8 °C gelagert wird (nicht einfrieren!), sollte die Lösung erst wieder Raumtemperatur erreicht haben, bevor sie infundiert werden darf.
7. Die fertige Infusionslösung muss intravenös über 1 Stunde mit einer Infusionsgeschwindigkeit von etwa 2 ml/Minute verabreicht werden.
8. Nach Abschluss der Infusion ist die Infusionsleitung mit 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml Natriumchlorid) zu spülen.

9. Jede Durchstechflasche darf nur einmal verwendet werden.
10. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Produktname (Tysabri) und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.
11. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tysabri 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Natalizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Neben dieser Packungsbeilage erhalten Sie auch einen Patientenpass. Dieser enthält wichtige Informationen für Ihre Sicherheit, die Sie vor und während der Behandlung mit Tysabri wissen müssen.

- Heben Sie die Packungsbeilage und den Patientenpass auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen. Führen Sie die Packungsbeilage und den Patientenpass während der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels mit sich, da Nebenwirkungen auch nach Ende der Behandlung mit TYSABRI auftreten können.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Tysabri und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tysabri beachten?
3. Wie ist Tysabri anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
6. Wie ist Tysabri aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tysabri und wofür wird es angewendet?

Tysabri ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS). Es enthält den Wirkstoff Natalizumab. Dieser wird als *monoklonaler Antikörper* bezeichnet.

Die MS ruft eine Entzündung im Gehirn hervor, durch die die Nervenzellen geschädigt werden. Diese Entzündung tritt auf, wenn weiße Blutkörperchen in das Gehirn und das Rückenmark eindringen. Dieses Arzneimittel hindert die weißen Blutkörperchen daran in das Gehirn einzudringen und vermindert auf diese Weise die durch die MS hervorgerufene Nervenschädigung.

Symptome der Multiplen Sklerose

Die Symptome der MS sind von Patient zu Patient unterschiedlich, und es ist möglich, dass bei Ihnen nur bestimmte oder auch gar keine auftreten.

Sie können beinhalten: Probleme beim Gehen, Taubheitsgefühl im Gesicht, an Armen und Beinen, Sehprobleme, Müdigkeit, Gleichgewichtsstörungen oder Benommenheit, Probleme mit Blase und Darm, Denk- und Konzentrationsstörungen, Depressionen, akute oder chronische Schmerzen, Sexualstörungen, Steifigkeit und Verkrampfung der Muskeln.

Ein Ausbrechen dieser Symptome wird als *Schub* (oder auch als Verschlechterung oder Anfall) bezeichnet. Bei einem Schub treten die Symptome entweder plötzlich innerhalb weniger Stunden in Erscheinung oder entwickeln sich langsam mit zunehmender Intensität über mehrere Tage. Gewöhnlich erfolgt dann wieder eine allmähliche Besserung der Symptome (dies wird als *Remission* bezeichnet).

Wie Tysabri helfen kann

In Studien konnte dieses Arzneimittel die Zunahme der durch MS verursachten Behinderung etwa halbieren und die Zahl der MS-Schübe um etwa zwei Drittel senken. Es kann sein, dass Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel keine Besserung erfahren, die Behandlung damit kann aber immerhin dahingehend wirksam sein, dass sich Ihre MS nicht verschlechtert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TYSABRI beachten?

Bevor Sie mit der Anwendung von diesem Arzneimittel beginnen, ist es wichtig, dass Sie und Ihr Arzt besprochen haben, welche Vorteile von dieser Behandlung zu erwarten und welche Risiken damit möglicherweise verbunden sein könnten.

Sie dürfen Tysabri nicht anwenden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Natalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn bei Ihnen **eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) diagnostiziert wurde**. Die PML ist eine gelegentlich auftretende Infektion des Gehirns;
- wenn ein schwerwiegendes Problem mit Ihrer **Immunabwehr** vorliegt Dies kann aufgrund einer Erkrankung (wie HIV) oder auch aufgrund bestimmter Medikamente, die Sie einnehmen oder in der Vergangenheit eingenommen haben, vorliegen (siehe unten);
- wenn Sie **Arzneimittel** einnehmen, **die Ihr Immunsystem beeinträchtigen**, einschließlich bestimmter anderer Arzneimittel zur Behandlung der MS. Diese Arzneimittel dürfen nicht zusammen mit Tysabri angewendet werden ;
- wenn Sie eine **Krebserkrankung haben** (ausgenommen davon ist eine Hautkrebserkrankung namens Basaliom);

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sie müssen mit Ihrem Arzt besprechen, ob Tysabri die für Sie am besten geeignete Behandlung ist. Besprechen Sie dies, bevor Sie mit der Anwendung mit diesem Arzneimittel beginnen und wenn Sie länger als zwei Jahre damit behandelt wurden.

Mögliche Gehirninfection (PML)

Bei einigen Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten (weniger als 1 von 100), kam es zum Auftreten einer seltenen Gehirninfection namens PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie). PML kann zu schwerer Behinderung oder zum Tod führen.

- Vor Beginn der Behandlung werden **bei allen Patienten Blutuntersuchungen** auf eine JC-Virusinfektion durch ihren Arzt durchgeführt. Bei dem JC-Virus handelt es sich um ein häufiges Virus, das normalerweise keine Erkrankung verursacht. Allerdings ist PML mit einem Anstieg von JC-Viren im Gehirn verbunden. Warum es bei manchen mit Tysabri behandelten Patienten zu dieser Vermehrung kommt, ist nicht klar. Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung bei Ihnen Blutuntersuchungen durchführen, um festzustellen, ob Sie Antikörper gegen das JC-Virus haben. Diese Antikörper sind ein Zeichen dafür, dass Sie sich mit dem JC-Virus infiziert haben.
- Ihr Arzt wird eine **Magnetresonanztomographie (MRT)** durchführen lassen, die während der Behandlung wiederholt wird, um eine PML auszuschließen.
- Die **Symptome einer PML** können denen eines MS-Schubs ähneln (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich*). Sie können noch bis zu 6 Monate nach Beendigung der Tysabri-Behandlung eine PML bekommen

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt so bald wie möglich**, wenn sich Ihre MS während der Behandlung mit Tysabri und bis zu 6 Monate danach verschlechtert oder Sie neue Symptome bemerken.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Partner oder Ihren Pflegern** darüber, worauf sie achten müssen (siehe auch Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich*). Bei manchen Symptomen ist es möglicherweise für Sie selbst schwierig, diese zu bemerken, wie Stimmungs- oder Verhaltensveränderungen, Verwirrtheit, Sprach- oder Kommunikationsschwierigkeiten. Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, **sind möglicherweise zusätzliche Untersuchungen** bei Ihnen erforderlich. Achten Sie weiterhin auf Symptome, die bis zu 6 Monate nach Beendigung der Tysabri-Behandlung auftreten können.
- Heben Sie den Patientenpass, den Sie von Ihrem Arzt erhalten haben, auf. Sie finden diese Informationen auch dort. Zeigen Sie ihn Ihrem Partner oder Ihren Pflegern.

Drei Dinge können Ihr PML-Risiko bei einer Behandlung mit Tysabri erhöhen. Wenn bei Ihnen zwei oder mehr dieser Risikofaktoren vorhanden sind, ist das Risiko weiter erhöht:

- **Wenn Sie Antikörper gegen das JC-Virus** in Ihrem Blut haben. Diese sind ein Anzeichen dafür, dass das Virus in Ihrem Körper ist. Sie werden vor und während der Behandlung mit Tysabri auf diese Antikörper getestet.
- **Wenn Sie über einen langen Zeitraum** mit Tysabri behandelt werden, insbesondere wenn dieser Zeitraum länger als zwei Jahre ist.
- **Wenn Sie ein Arzneimittel, das als Immunsuppressivum bezeichnet wird** und das die Aktivität Ihres Immunsystems reduziert, eingenommen haben.

Eine andere Krankheit, die JCV-GCN (engl. *JC virus granule cell neuronopathy*; deutsch: JC-Virus Körnerzell-Neuronopathie) genannt wird, kann ebenso vom JC-Virus verursacht werden und trat bei mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten auf. Die Symptome einer JCV-GCN können denen einer PML ähneln.

Wird Ihr PML-Risiko als niedrig eingestuft, wird Ihr Arzt diese Blutuntersuchung regelmäßig wiederholen, um zu kontrollieren:

- ob Sie weiterhin keine Antikörper gegen das JC-Virus im Blut aufweisen;
- ob bei Ihnen, wenn Sie bereits länger als 2 Jahre behandelt wurden, weiterhin ein niedriger Anti-JC-Virus-Antikörper-Titer gemessen wird.

Im Falle einer PML-Erkrankung

PML kann behandelt werden; die Tysabri-Behandlung wird in diesem Fall abgesetzt. Im Rahmen der Elimination (des Abbaus) von Tysabri aus dem Körper kann es allerdings bei manchen Menschen zu **einer Reaktion** kommen. Diese Reaktion (bekannt als **IRIS** oder entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom) kann dazu führen, dass sich Ihre Erkrankung verschlechtert, was auch eine Verschlechterung Ihrer Gehirnfunktion zur Folge haben kann.

Achten Sie auf andere Infektionen

Neben PML können noch weitere schwerwiegende Infektionen auftreten. Diese können durch Viren, Bakterien und andere Ursachen hervorgerufen werden.

Bitte **teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal unverzüglich mit**, wenn Sie vermuten, eine Infektion zu haben (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich*).

Veränderungen der Blutplättchen

Natalizumab kann die Anzahl der für die Gerinnung verantwortlichen Blutplättchen im Blut verringern. Dies kann zu einem Zustand führen, der Thrombozytopenie genannt wird (siehe Abschnitt 4). Dabei kann Ihr Blut nicht schnell genug gerinnen, um eine Blutung zu stoppen. Dadurch können blaue Flecken oder auch schwerwiegendere Probleme wie zum Beispiel übermäßiges Bluten auftreten.

Sie sollten Ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn Sie unerklärliche blaue Flecken, rote oder violette Punkte auf der Haut (genannt Petechien), nicht aufhörende Blutungen bei Hautverletzungen oder Wundabsonderungen, andauerndes Zahnfleisch- oder Nasenbluten, Blut im Urin oder Stuhl, oder Blutungen im Weißen Ihrer Augen bemerken.

Kinder und Jugendliche

Dieses Medikament darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Tysabri zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

- Sie **dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden**, wenn Sie zurzeit mit Arzneimitteln, die Ihr **Immunsystem** beeinträchtigen, einschließlich bestimmter anderer Arzneimittel zur Behandlung der MS, behandelt werden.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel möglicherweise nicht anwenden, wenn Sie **früher** Medikamente erhalten haben, die Ihr Immunsystem in irgendeiner Weise eingeschränkt haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

- **Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn Sie schwanger sind**, es sei denn Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen. Informieren Sie unbedingt sofort Ihren Arzt, wenn Sie schwanger werden, vermuten schwanger zu sein oder planen schwanger zu werden.
- **Stillen Sie nicht, wenn Sie Tysabri erhalten.** Ihr Arzt wird Sie bei der Entscheidung, ob Sie mit dem Stillen oder mit der Anwendung dieses Arzneimittels aufhören sollten, beraten.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Der Arzt wird das Risiko für das Baby und den Nutzen für die Mutter gegeneinander abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schwindel ist eine sehr häufige Nebenwirkung. Wenn Sie darunter leiden, sollten Sie kein Fahrzeug steuern und auch keine Maschinen bedienen.

Tysabri enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 300 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist TYSABRI anzuwenden?

Die Injektionen von Tysabri erfolgen durch einen in der Behandlung der MS erfahrenen Arzt. Ihr Arzt kann Sie direkt von einem anderen Arzneimittel auf Tysabri umstellen, sofern es keine Anzeichen von Problemen aufgrund Ihrer Vorbehandlung gibt.

- Ihr Arzt wird **Blutuntersuchungen** auf Antikörper gegen das JC-Virus und andere mögliche Auffälligkeiten bei Ihnen durchführen.
- Ihr Arzt wird einen **MRT-Scan** durchführen lassen, der während der Behandlung wiederholt wird.

- **Bei der Umstellung von bestimmten Arzneimitteln** zur Behandlung von MS wird Ihr Arzt Ihnen ggf. raten, eine bestimmte Zeit abzuwarten, damit sichergestellt ist, dass das bisherige Arzneimittel größtenteils aus Ihrem Körper ausgeschieden worden ist.
- Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 300 mg einmal alle 4 Wochen.
- Jede Dosis wird als **zwei Injektionen** unter der Haut, in Ihren Oberschenkel, Bauch oder auf der Rückseite Ihres Oberarms verabreicht. Dies dauert bis zu 30 Minuten.
- Informationen für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal zur Vorbereitung und Injektion des Arzneimittels finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

Wenn Sie die Anwendung von Tysabri abbrechen

Die regelmäßige Anwendung dieses Arzneimittels ist vor allem während der ersten Behandlungsmonate wichtig. Es ist wichtig, dass Sie die Anwendung des Arzneimittels so lange fortsetzen, wie Sie und Ihr Arzt der Meinung sind, dass es Ihnen hilft. Bei Patienten, die ein oder zwei Gaben Tysabri erhielten und dann eine Behandlungsunterbrechung von drei Monaten oder mehr erfuhren, trat nach Wiederaufnahme der Behandlung mit größerer Wahrscheinlichkeit eine allergische Reaktion auf.

Allergische Reaktionen

Bei einigen wenigen Patienten sind allergische Reaktionen gegen dieses Arzneimittel aufgetreten. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise während der Injektionen und noch eine Stunde darüber hinaus auf allergische Reaktionen hin beobachten. Siehe auch Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich*.

Wenn Sie die Anwendung von Tysabri vergessen haben

Wenn Sie einmal die übliche Gabe von Tysabri vergessen haben, vereinbaren Sie einen Termin mit Ihrem Arzt, um diese so schnell wie möglich nachzuholen. Die weitere Verabreichung von Tysabri erfolgt dann wie bisher alle vier Wochen.

Wirkt Tysabri immer?

Bei wenigen Patienten, die Tysabri erhalten, könnte die natürliche Abwehr des Körpers im Laufe der Zeit dazu führen, dass das Arzneimittel nicht mehr richtig wirkt, weil der Körper Antikörper gegen das Arzneimittel bildet. Ihr Arzt kann anhand der Ergebnisse eines Bluttests entscheiden, ob das Arzneimittel bei Ihnen nicht mehr richtig wirkt und erforderlichenfalls die Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Tysabri haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Subkutan wird auf dem Spritzenetikett als s.c. abgekürzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das zuständige medizinische Fachpersonal, wenn Sie an sich eines oder mehrere der folgenden Anzeichen bemerken

Anzeichen einer Gehirnentzündung:

- Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen wie beispielsweise Verwirrung, Delirium oder Bewusstseinsverlust
- Krämpfe (Anfälle)
- Kopfschmerzen
- Übelkeit/Erbrechen
- Nackensteifigkeit
- Extreme Lichtempfindlichkeit
- Fieber
- Ausschlag (kann überall am Körper auftreten).

Diese Symptome können durch eine Gehirnentzündung (*Enzephalitis* oder *PML*) oder eine Hirnhautentzündung (*Meningitis*) hervorgerufen werden.

Anzeichen anderer schwerer Infektionen

- Unerklärliches Fieber
- Schwerer Durchfall
- Kurzatmigkeit
- Anhaltender Schwindel
- Kopfschmerzen
- Gewichtsverlust
- Lustlosigkeit
- Sehstörung
- Schmerzen oder Rötung an einem oder beiden Augen

Anzeichen einer allergischen Reaktion

- Juckender Hautausschlag (Quaddeln)
- Schwellungen im Gesicht, an den Lippen oder der Zunge
- Probleme beim Atmen
- Schmerzen oder Engegefühl in der Brust
- Blutdruckanstieg oder –abfall (Ihr Arzt oder das Sie betreuende medizinische Fachpersonal werden dies im Rahmen der Blutdruckkontrolle feststellen.)

Diese Anzeichen treten mit größter Wahrscheinlichkeit während oder kurz nach der Injektion auf.

Anzeichen eines möglichen Leberproblems

- Gelbliche Färbung der Haut oder der Bindehaut im Auge
- Ungewöhnlich dunkle Färbung des Urins
- Abnormaler Leberfunktionstest

Sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen an sich feststellen oder Sie glauben, eine Infektion zu haben. **Zeigen Sie den Patientenpass** und diese Packungsbeilage allen Ärzten, die an Ihrer Behandlung beteiligt sind, nicht nur Ihrem Neurologen.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Harnwegsinfektionen
- Halsschmerzen und laufende oder verstopfte Nase
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Übelkeit (*Nausea*)
- Gelenkschmerzen
- Müdigkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Anämie (Abnahme der Anzahl von roten Blutkörperchen, was Ihre Haut blass und Sie kurzatmig oder kraftlos machen kann)
- Allergie (*Überempfindlichkeit*)
- Schüttelfrost
- Juckender Hautausschlag (*Quaddeln*)
- Übelkeit (*Erbrechen*)
- Fieber
- Probleme beim Atmen (*Dyspnoe*)
- Rötung von Gesicht oder Körper (*Flushing*)
- Herpesinfektionen
- Beschwerden an der Injektionsstelle. Möglicherweise können Sie einen Bluterguss, Rötung, Schmerzen, Juckreiz oder eine Schwellung feststellen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schwere Allergie (*anaphylaktische Reaktion*)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- Entzündliche Erkrankung nach Absetzen des Arzneimittels
- Schwellungen im Gesicht
- Zunahme der Zahl der weißen Blutkörperchen (*Eosinophilie*)
- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen
- Anfälligkeit für blaue Flecken (Purpura)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Herpesinfektion im Auge
- Schwere Anämie (Abnahme der Anzahl von roten Blutkörperchen, was Ihre Haut blass und Sie kurzatmig oder kraftlos machen kann)
- Schwere Schwellung unter der Haut
- Erhöhter Bilirubinspiegel im Blut (*Hyperbilirubinämie*), wodurch Symptome wie Gelbfärbung Ihrer Augen oder Haut, Fieber und Müdigkeit verursacht werden können

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Ungewöhnliche Infektionen (sogenannte „*opportunistische Infektionen*“)
- Schädigung Ihrer Leber

Sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben eine Infektion zu haben. Diese Informationen finden Sie auch im Patientenpass, den Sie von Ihrem Arzt erhalten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tysabri aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verw. bis“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Spritzen können in der Originalverpackung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Die Spritzen nicht zurück in den Kühlschrank stellen.

Die Spritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Teilchen in der Flüssigkeit und/oder eine Verfärbung der Flüssigkeit in der Spritze.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tysabri enthält

Der Wirkstoff ist: Natalizumab.

Jede 1 ml Fertigspritze enthält 150 mg Natalizumab.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O,

Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „Tysabri enthält Natrium“),

Polysorbat 80 (E 433)

Wasser für Injektionszwecke

Wie Tysabri aussieht und Inhalt der Packung

Tysabri ist eine farblose bis leicht gelbliche, leicht schillernde (opaleszente) bis schillernde (opaleszente) Flüssigkeit.

Jeder Umkarton enthält zwei Spritzen.

Tysabri ist in Packungen mit 2 Fertigspritzen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Niederlande

Hersteller

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dänemark

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ

Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL

Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: +371 68 688 158

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica

Unipessoal, Lda

Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited

Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

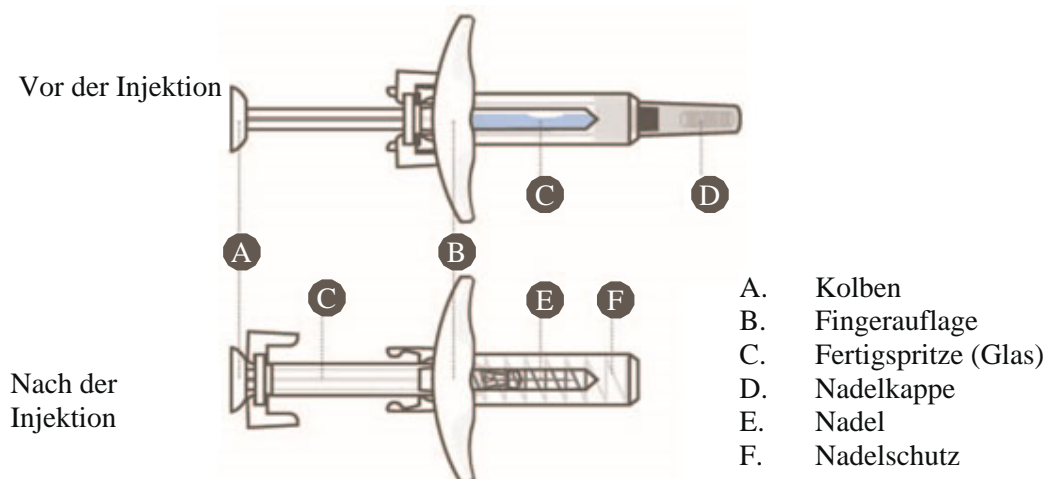
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die empfohlene Dosis von 300 mg sollte mittels zweier 150 mg Fertigspritzen verabreicht werden, siehe Abschnitt 3 unten.

Anweisungen für die Injektion

Die Fertigspritze verfügt über ein Nadelschutzsystem, das bei vollständigem Herunterdrücken des Kolbens automatisch aktiviert wird. Wenn Sie den Kolben loslassen, deckt der Nadelschutz die freiliegende Nadel ab.



1. Nehmen Sie die Dosispackung aus dem Kühlschrank und lassen Sie sie vor Anwendung der Injektionen auf Raumtemperatur aufwärmen (bis zu 25 °C). Die empfohlene Aufwärmzeit beträgt 30 Minuten.

Datum und Uhrzeit der Entnahme der Dosispackung aus dem Kühlschrank müssen auf dem Umkarton notiert werden.

- **Keine externen Wärmequellen** wie heißes Wasser zum Aufwärmen der Fertigspritzen verwenden.
- Die Nadel **nicht** berühren oder erneut mit der Kappe versehen. Hierdurch werden versehentliche Nadelstichverletzungen vermieden.

2. **Beide Fertigspritzen** aus der Packung **entnehmen**. Überprüfen Sie, ob das Arzneimittel in jeder Fertigspritze eine farblose bis leicht gelbliche, leicht schillernde (opaleszente) Lösung ist, die weitgehend frei von sichtbaren Partikeln ist. Es ist möglich, dass Sie Luftblasen im Sichtfenster sehen. Dies ist normal und hat keinen Einfluss auf die Dosis.

- **Prüfen Sie beide** Fertigspritzen. **Nicht verwenden**, falls:
 - sie das auf dem Spritzenetikett angegebene Verfalldatum überschritten haben (EXP).
 - oder**
 - sie für länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt wurden
 - die Farbe und Klarheit der Flüssigkeit nicht den obigen Angaben entsprechen oder die Flüssigkeit Schwebeteilchen enthält
 - Anzeichen einer Beschädigung vorliegen (Risse, Splitter usw.).
- Falls Sie eines der obigen Merkmale feststellen, kontaktieren Sie **umgehend** Ihre Apotheke.

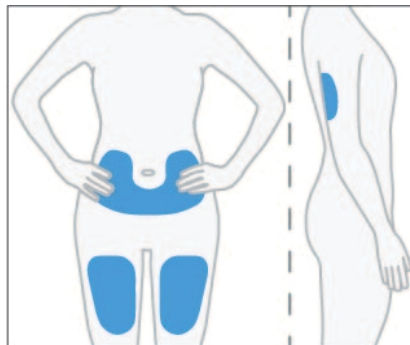
3. Eine vollständige Dosis entspricht zwei nacheinander, innerhalb von 30 Minuten verabreichten Spritzen.

2 Spritzen mit 150 mg verwenden
Vollständige Dosis = 300 mg



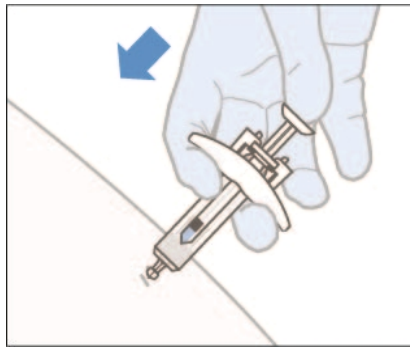
4. Arbeiten Sie während der Injektion aseptisch (sauber und keimfrei) und verwenden Sie eine ebene Arbeitsfläche.

5. Wählen Sie die erste subkutane Injektionsstelle im Oberschenkel, Bauch oder auf der Rückseite des Oberarms.

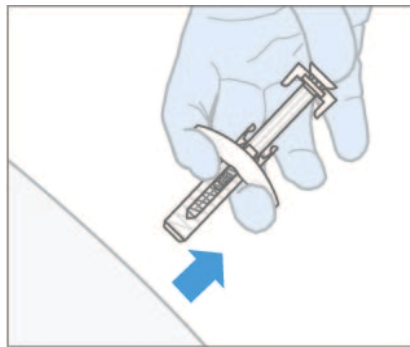


- Die Injektion darf **nicht** in einem Bereich des Körpers erfolgen, in dem die Haut gereizt, gerötet, verletzt, entzündet oder vernarbt.
6. Verabreichen Sie die erste Injektion.
- Wählen Sie eine Injektionsstelle aus und wischen Sie die Haut mit einem Alkoholtupfer ab.
 - Lassen Sie die Injektionsstelle vor der Injektion von selbst trocknen.
 - Berühren Sie vor der Injektion diesen Bereich **nicht** mehr und pusten Sie **nicht** darauf .
 - Entfernen Sie die Nadelkappe.
 - Drücken Sie die Haut um die gereinigte Injektionsstelle mit Daumen und Zeigefinger leicht zusammen, um eine leichte Hautfalte zu bilden.
 - Halten Sie die Fertigspritze in einem 45°– bis 90°-Winkel zur Injektionsstelle. Stechen Sie die Nadel schnell und gerade in die Hautfalte, bis die Nadel vollständig unter der Haut ist.

7. Drücken Sie den Kolben langsam in einer flüssigen Bewegung herunter, bis die Spritze vollständig entleert ist. Den Kolben nicht zurückziehen.



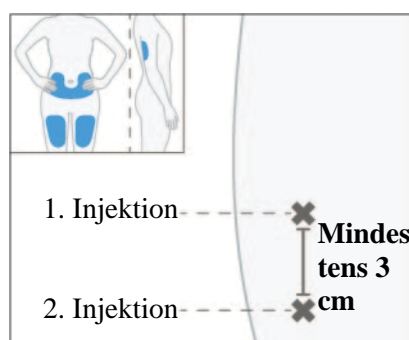
8. Bevor Sie die Spritze entfernen, überprüfen Sie, ob die Spritze leer ist. Wenn Blut vorhanden ist, drücken Sie einen Wattebausch oder Mulltupfer auf die Stelle. Die Haut nach der Injektion nicht reiben. Beim Entfernen der Spritze aus der Injektionsstelle den Kolben loslassen und GLEICHZEITIG die Nadel gerade herausziehen. Durch das Loslassen des Kolbens kann der Nadelschutz die Nadel abdecken.



9. Geben Sie die Injektionen ohne wesentliche Verzögerung nacheinander. Falls die zweite Injektion nicht sofort nach der ersten Injektion angewendet werden kann, sollte die zweite Injektion nicht später als 30 Minuten nach der ersten Injektion gegeben werden. Die zweite Injektion sollte mindestens 3 cm von der ersten Injektionsstelle entfernt sein.

Patienten müssen **während der subkutanen Injektionen und 1 Stunde danach** auf Anzeichen und Symptome von Injektionsreaktionen einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet werden. **Nach den ersten 6 Tysabri-Dosen** sollten die Patienten unabhängig von der Art der Anwendung nach klinischem Ermessen beobachtet werden.

Sobald Sie Anzeichen oder Symptome bemerken, die einer allergischen Reaktion entsprechen, muss die Injektion umgehend abgebrochen werden [siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“, Abschnitt 4.4].



10. Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze gemäß den örtlichen Bestimmungen.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Natalizumab zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der vorliegenden Daten ist der PRAC der Ansicht, dass das physiologische Absinken des Hämoglobinwerts allein nicht die berichtete Anämie bei Neugeborenen erklären kann (insbesondere, da die Anämie in der Regel 2-3 Monate nach der Geburt auftritt). Es wird daher als wichtig erachtet, den klinischen Beginn einer Anämie im Zusammenhang mit Natalizumab zu überwachen und bei Bedarf eine Behandlung einzuleiten. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Natalizumab enthalten, entsprechend geändert werden soll.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Natalizumab der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Natalizumab enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.