

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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/ml 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. Nach der Verdünnung mit 100 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) enthält das Arzneimittel 17,7 mmol (oder 406 mg) Natrium.

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 ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:

- Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder Glatirameracetat, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus einer Interferon beta- oder Glatirameracetat-Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) oder mindestens 1 Gadolinium-anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder“ ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben.

oder

- Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der 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 TYSABRI-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 TYSABRI 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 von TYSABRI, 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.

Die Patienten können direkt von Interferon beta oder Glatirameracetat auf Natalizumab umgestellt werden, sofern keine Anzeichen relevanter behandlungsbedingter Auffälligkeiten, wie z. B. eine Neutropenie vorliegen. Anzeichen behandlungsbedingter Auffälligkeiten müssen sich wieder normalisiert haben, bevor die Behandlung mit Natalizumab begonnen werden kann.

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 mit TYSABRI vergewissern, dass diese Patienten nicht mehr immungeschwächt sind (siehe auch 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 von TYSABRI 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 von TYSABRI 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

TYSABRI ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

TYSABRI 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.

TYSABRI 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, z. B. mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid, immungeschwächt sind) (siehe dazu auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kombination mit Interferon beta oder Glatirameracetat.

Bekannte aktive Malignome mit Ausnahme von Patienten mit einem Basaliom.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die Anwendung von TYSABRI 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 mit TYSABRI, 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 TYSABRI 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 TYSABRI aufzuklären.
- Behandlung mit Immunsuppressiva vor der Anwendung von TYSABRI.

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 von TYSABRI über 2 Jahre hinaus erhalten haben **und** zuvor mit Immunsuppressiva behandelt wurden) tragen ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer PML.

Bei mit TYSABRI 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.

Bei Patienten, deren Risiko als erhöht eingestuft wird, sollte die Behandlung mit TYSABRI nur dann fortgesetzt werden, 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 TYSABRI ist ein Test auf anti-JCV-Antikörper aufschlussreich. Vor Beginn der Behandlung mit TYSABRI oder bei Patienten, die das Arzneimittel bei unbe-

kanntem 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 ist jedoch nicht für die Diagnose einer PML geeignet. Während des Zeitraums einer Plasmaaustauschbehandlung und noch mindestens zwei Wochen danach sollte keine Testung auf anti-JCV-Antikörper durchgeführt werden, da durch dieses Verfahren die Antikörper aus dem Serum entfernt werden.

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

MRT-Untersuchung auf PML

Vor Beginn der Behandlung mit TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI erhalten haben und zuvor nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden.

Patienten, die länger als 2 Jahre mit TYSABRI 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“).

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 TYSABRI behandelten Patienten den „Arzt-

Information und Management-Leitlinien“ zu entnehmen.

Für den Fall, dass der Verdacht auf eine PML oder JCV-GCN besteht, muss die Gabe von TYSABRI 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 Gabe von TYSABRI 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 von TYSABRI 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 TYSABRI dauerhaft abgesetzt werden.

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

PML und IRIS (inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom)

Ein IRIS tritt bei fast allen mit TYSABRI behandelten PML-Patienten nach dem Absetzen oder der Elimination des Arzneimittels auf, wie sie beispielsweise bei einem Plasmaaustausch erfolgt (siehe Abschnitt 5.2). 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, das bei mit TYSABRI behandelten Patienten mit PML innerhalb von Tagen bis einigen Wochen nach dem Plasmaaustausch aufgetreten ist, 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 von TYSABRI 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 TYSABRI als Monotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

TYSABRI 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 mit TYSABRI behandelten Multiple Sklerose-Patienten 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.

Der verordnende Arzt sollte sich über die Möglichkeit von sonstigen opportunistischen Infektionen während der TYSABRI-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 von TYSABRI so lange ausgesetzt werden, bis diese durch weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden kann.

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

Fachliche Unterstützung

Alle Ärzte, die TYSABRI verordnen, müssen mit „Arzt-Information und Management-Leitlinien“ vertraut sein.

Der Arzt muss Nutzen und Risiken der TYSABRI-Therapie mit dem Patienten besprechen und ihm einen Patientenpass aushändigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt darüber zu informieren, dass sie mit TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI 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 die TYSABRI-Verabreichung abgebrochen und müssen entsprechende Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

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

Begleitende oder frühere Behandlung mit Immunsuppressiva

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

Bei Patienten, die bereits mit Immunsuppressiva behandelt wurden, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer 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 Gabe von TYSABRI beginnt (siehe Abschnitt 4.3).

In klinischen MS-Studien der Phase III war die begleitende Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen Gabe von Kortikosteroiden nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert. Kurzzeitige Kortikosteroidgaben können zusammen mit TYSABRI verabreicht werden.

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 vermin-

derten Wirksamkeit von TYSABRI und einer erhöhten Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die eine anfänglich kurze Behandlung mit TYSABRI 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 TYSABRI behandelt werden.

Leberbezogene Ereignisse

Nach der Markteinführung wurden spontane schwere Nebenwirkungen in Form von Leberschädigungen berichtet. 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 mit TYSABRI auf. Bei einigen Patienten mit einer Vorgeschichte von abnormalen Leberwerten trat eine Verschlechterung dieser Werte während der Behandlung mit TYSABRI 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 TYSABRI abzusetzen.

Beendigung der TYSABRI-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 letzten 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 in TYSABRI

TYSABRI enthält 2,3 mmol (oder 52 mg) Natrium pro Durchstechflasche Arzneimittel. Nach der Verdünnung mit 100 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) enthält das Arzneimittel 17,7 mmol (oder 406 mg) Natrium pro Dosis. Dies ist von Patienten zu

berücksichtigen, die eine salzarme Diät einhalten müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

TYSABRI ist in Kombination mit Interferon beta bzw. Glatirameracetat 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 TYSABRI behandelt wurden. Lebendimpfstoffe wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 TYSABRI-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 TYSABRI.

In der Literatur wird über Fälle von vorübergehender, leichter bis mittelgradiger Thrombozytopenie und Anämie bei Säuglingen berichtet, deren Mütter im dritten Schwangerschaftstrimester TYSABRI ausgesetzt waren. Daher wird empfohlen, dass Neugeborene, deren Mütter während des dritten Schwangerschaftstrimesters dem Arzneimittel ausgesetzt waren, auf potentielle hämatologische Anomalien hin überwacht werden.

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

Stillzeit

Natalizumab wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Natalizumab Auswirkungen auf Neugeborene/

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Häufig
	Nasopharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Urtikaria	Häufig
	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Häufig
	Übelkeit	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Rigor	Häufig
	Fieber	Häufig
	Fatigue	Häufig

Kinder hat. Das Stillen soll während der Behandlung mit TYSABRI 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

Es wurden keine Studien mit TYSABRI zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da jedoch unter der Anwendung von TYSABRI häufig von Schwindel berichtet wurde, sollten Patienten, bei denen diese Nebenwirkung auftritt, angehalten werden, bis zum vollständigen Verschwinden der Nebenwirkung kein Fahrzeug zu steuern und keine Maschinen zu bedienen.

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 %).

Die höchste Inzidenz von Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten klinischen Prüfungen bei MS-Patienten unter der Anwendung von Natalizumab in der empfohlenen Dosierung beobachtet wurden, wird angegeben für Schwindel, Übelkeit, Urtikaria

und Rigor im Zusammenhang mit den Infusionen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, für die unter der Behandlung mit Natalizumab eine 0,5 % höhere Inzidenz gegenüber Placebo berichtet wurde, sind im Folgenden aufgeführt.

Diese Nebenwirkungen werden als MedDRA bevorzugte Fachtermini unter den jeweiligen MedDRA-Primärsystemorganklassen berichtet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe oben stehende Tabelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

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 TYSABRI 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, Schmer-

zen in der Brust, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe und Angioödem neben gewöhnlichen 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 TYSABRI 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 TYSABRI behandelten Multiple Sklerose-Patienten, hervorgerufen durch Herpes-simplex- und Varicella-Zoster-Viren. Die Dauer der Behandlung mit TYSABRI vor der Infektion betrug zwischen wenigen Monaten bis hin zu mehreren Jahren (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 TYSABRI 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 TYSABRI 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 innerhalb der Normgrenzen. Während der Behandlung mit TYSABRI 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 TYSABRI-Behandlung beendet wurde.

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 anzuzeigen (siehe nachstehende Angaben).

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 70
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
E-Mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Website: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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

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 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Zwei Jahre	Rate ratio 0,32 CI _{95%} 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, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Anteil mit Progression ¹ (bestätigt nach 24 Wochen)	23 %	11 %
	Hazard-Ratio 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
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.

Wechselwirkung von α 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-Lym-

phozyten 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 α 4 β 1 und seinen Zielzellen ist eine wichtige Komponente der pathologischen Entzündung im Gehirn und die Unterbindung dieser Wechselwirkungen führt zu einer Ab-

nahme 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 α 4 β 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 α 4 β 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

Die Wirksamkeit als Monotherapie wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 2 Jahre (AFFIRM-Studie) an Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose 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 der neben stehenden Tabelle aufgeführt.

In der Subgruppe der Patienten mit Indikation zur Behandlung wegen rasch fortschreitender schubförmig remittierender MS (Patienten mit 2 oder mehr Schüben und 1 oder mehr Gd⁺-Läsionen) betrug die jährliche Schubrate 0,282 in der mit TYSABRI 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% CI: 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.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TYSABRI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Multipler Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 $29 \mu\text{g/ml}$. Die vorhergesagte Zeit bis zum Erreichen des Steady-State betrug etwa 36 Wochen.

Eine Analyse zur Populationspharmakokinetik wurde bei Stichproben von über 1.100 MS-Patienten durchgeführt, die Dosen von 3 bis 6 mg/kg Natalizumab erhielten. 581 dieser Patienten erhielten eine fixe 300 mg-Dosis als Monotherapie. Die mittlere \pm SD Clearance im Steady-State betrug $13,1 \pm 5,0 \text{ ml/h}$ mit einer mittleren \pm SD Halbwertszeit von 16 ± 4 Tagen. Die Analyse untersuchte die Wirkungen ausgewählter Kovariaten wie Körpergewicht, Alter, Geschlecht, Leber- und Nierenfunktion sowie das Vorliegen von anti-Natalizumab-Antikörpern auf die pharmakokinetischen Eigenschaften. Es wurde festgestellt, dass nur das Körpergewicht und das Vorliegen von anti-Natalizumab-Antikörpern die Disposition von Natalizumab beeinflussen. Es wurde festgestellt, dass das Körpergewicht die Clearance unterproportional beeinflusst, so dass eine 43 %ige Veränderung des Körpergewichts zu einer 31 bis 34 %igen Veränderung der Clearance führte. Die Veränderung der Clearance war klinisch nicht signifikant. Das Vorliegen von persistierenden anti-Natalizumab-Antikörpern erhöhte die Natalizumab-Clearance um das etwa 3fache, was mit den reduzierten Natalizumabkonzentrationen im Serum übereinstimmt, die bei persistierend Antikörper-positiven Patienten beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Pharmakokinetik von Natalizumab bei pädiatrischen MS-Patienten oder bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht.

Die Wirkung eines Plasmaaustauschs auf die Clearance und Pharmakodynamik von Natalizumab wurde in einer Studie an 12 MS-Patienten untersucht. Die Beseitigung von Natalizumab nach insgesamt 3 Plasmaaustauschbehandlungen (über einen Zeitraum von 5–8 Tagen) betrug schätzungsweise 70–80%. Dem steht eine etwa 40%ige Beseitigung in früheren Studien gegenüber, in denen die Messungen nach Absetzen von Natalizumab über einen ähnlichen Beobachtungszeitraum vorgenommen wurden. Die Wirkung eines Plasmaaustauschs auf die Wiederherstellung der Lymphozytenmigration und sein letztendlicher klinischer Nutzen ist nicht bekannt.

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 Zu-

nahme 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 $\alpha 4$ -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 (Monohydrat)
Dinatriumhydrogenphosphat (Heptahydrat)
Natriumchlorid

Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel 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 – 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 TYSABRI in einer Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit einem Gummistopfen (Bromobutylgummi) 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 TYSABRI-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 TYSABRI-Lösung zur intravenösen (i. v.) Infusion ist auf eine aseptische Arbeitsweise zu achten. Die Kappe ist von der Durchstechflasche abziehen. 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 TYSABRI-Lösung ist vorsichtig auf den Kopf und zurück zu drehen, um eine komplette Durchmischung zu erreichen. Nicht schütteln.

- TYSABRI 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–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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

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

04.2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt