Biogen

Tysabri™ 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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-α4-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 Gadoliniumanreichernden 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 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).

Bei Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis, Selbstverabreichung oder Verabreichung durch eine Pflegeperson (siehe unten) muss die „Checkliste vor der Verabreichung" bereitgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4 für fachliche Unterstützung).

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 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

Tysabri 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze darf nur als subkutane (s. c.) Injektion verabreicht werden. Es ist nicht zur intravenösen Infusion (i. v.) vorgesehen.

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 (mindestens 6 cm vom Bauchnabel entfernt) oder der hintere Teil des Oberarms (letzteres nur bei Injektion durch medizinisches Fachpersonal oder eine Pflegeperson). 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).

Bei den ersten sechs 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 sechs Dosen erhalten haben, kann unabhängig von der Art der Anwendung von Natalizumab bei den ersten sechs 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 Injektions- oder Infusionsreaktionen aufgetreten sind.

Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis

Die Verabreichung von Natalizumab-Injektionen durch medizinisches Fachpersonal außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis (z. B. zu Hause) kann in Betracht gezogen werden bei Patienten, die zuvor mindestens sechs Dosen Natalizumab gut vertragen haben, d. h. die keine Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben. Die Entscheidung, ob ein Patient die Injektionen außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis erhalten kann, sollte nach Begutachtung und Empfehlung durch den Facharzt getroffen werden. Das medizinische Fachpersonal muss auf frühe Anzeichen und Symptome einer PML achten (siehe Abschnitt 4.4 für weitere Informationen zur PML und „Fachliche Unterstützung").

Selbstverabreichung oder Verabreichung durch eine Pflegeperson

Die Selbstverabreichung durch den Patienten oder die Verabreichung durch eine Pflege-

person kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die zuvor mindestens sechs Dosen Natalizumab gut vertragen haben, d. h. bei denen keine Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind. Die Entscheidung sollte nach Beurteilung und Empfehlung durch den Facharzt getroffen werden.

Patienten oder Pflegepersonen müssen mindestens zwei Dosen subkutan (jeweils zwei Injektionen) unter Anleitung einer medizinischen Fachkraft verabreichen. Sie müssen angewiesen werden, vor jeder Dosis den Patientenpass zu lesen und die „Checkliste vor der Verabreichung" zu überprüfen. Die Patienten oder Pflegepersonen müssen angewiesen werden, auf frühe Anzeichen und Symptome einer PML zu achten (weitere Informationen zu PML und fachliche Unterstützung finden Sie in Abschnitt 4.4) und bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion die Verabreichung abzubrechen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Nach einer Unterbrechung der Behandlung von mindestens 3 Monaten müssen die sechs folgenden Dosen aufgrund des Risikos einer Überempfindlichkeitsreaktion unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft 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 Facharztes 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 die Behandlung nur dann fortsetzen, 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 falschnegative 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 Facharzt 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 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“).

Medizinisches Fachpersonal, das Natalizumab als subkutane Injektion außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis verabreicht, z. B. zu Hause, muss vor jeder Verabreichung für jeden Patienten die „Checkliste vor der Verabreichung“ durchgehen. Bei Verabreichung durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson müssen diese angewiesen werden, vor jeder Verabreichung die Checkliste durchzugehen.

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 behand-

lungsfreien Zeitraum (3 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 Verabreichung durch den Patienten selbst oder eine Pflegeperson sollten diese über die Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden. Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollten Patienten oder Pflegepersonen angewiesen werden, die Verabreichung abzubrechen und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

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 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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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, des Hämoglobins und des Hämatokrits 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 6.786 Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden (intravenöse Infusion und subkutane Injektion), waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen Kopfschmerzen (32 %), Nasopharyngitis (27 %), Ermüdung/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 (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); Selten (≥ 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.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 6

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 gegen-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

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

über 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 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 (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 Be-

richte 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 × 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 immunthrombozytopenische 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 anzuzeigen (siehe nachstehende Angaben).

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: + 49 6103 77 0
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
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifieruneffetindesirable.be
E-Mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

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, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG03

Pharmakodynamische Wirkungen

Natalizumab ist ein selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor und bindet an die α4-Untereinheit von humanen Integrinen, die in hohem Maße auf der Oberfläche aller Leukozyten mit Ausnahme der Neutrophilen exprimiert werden. Natalizumab bindet spezifisch an das α4β1-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 Fibronektin, dem Connecting Segment-1 (CS-1), blockiert. Natalizumab blockiert die Wechselwirkung des α4β7-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 α4-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 α4β1 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 α4β1 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 α4β1 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.

Die EC50 für die Bindung von Natalizumab an das α4β1-Integrin auf der Grundlage eines pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modells für die Population wird auf 2,04 mg/l geschätzt. Es gab keinen Unterschied bei der α4β1-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.

Siehe Tabelle 2

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.

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	
MRT (0 – 2 Jahre)		
Mediane prozentuale Veränderung des T2-hyperintensen Läsionsvolumens	+ 8,8 %	–9,4 % (p < 0,001)
Mittlere Anzahl neu auftretender oder sich neu vergrößernder T2-hyperintenser 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 ≥ 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.

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-Verschreibungsprogramm) 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 anderem 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 Wo-

chen) 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 $t_{½}$) 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 α4-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 H_2O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O
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

3 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 bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) bis zu einer Gesamtdauer von maximal 24 Stunden aufbewahrt werden, einschließlich der Zeit bis zum Annehmen der Raumtemperatur für die Anwendung. Die Spritzen können wieder in den Kühlschrank gestellt und vor dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum verwendet werden. Datum und Uhrzeit der Entnahme der Packung aus dem Kühlschrank müssen auf dem Umkarton vermerkt werden. Die Spritzen entsorgen, wenn sie länger als 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurden. Externe Wärmequellen wie heißes Wasser dürfen zum Erwärmen der Fertigspritzen nicht verwendet werden.

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

05.2025

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt