

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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 wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) 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 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.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TYSABRI 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, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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 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 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.

Im Vergleich zum zugelassenen Dosierungsintervall wird bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten ein verlängertes TYSABRI-Dosierungsintervall (durchschnittlich etwa 6 Wochen) in Zusammenhang mit einem geringeren Risiko für PML nahegelegt. 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). Weitere Informationen finden Sie in „Arzt-Information und Management-Leitlinien“.

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

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

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

MRT-Untersuchung auf PML

Vor Beginn der Behandlung mit 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“).

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

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

Ärzte sind angehalten, Zusatzinformationen zum Management des PML-Risikos bei mit TYSABRI 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 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.

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

PML und IRIS (inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom)

Ein IRIS tritt bei fast allen mit TYSABRI 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 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.

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 TYSABRI 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 von TYSABRI bei diesen Patienten in Erwägung zu ziehen.

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 dem Schulungsmaterial „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.

Gleichzeitige 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).

In klinischen MS-Studien der Phase III war die gleichzeitige Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen Kortikosteroidgabe nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert. Kurzzeitige Kortikosteroidgaben können zusammen mit TYSABRI 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 von TYSABRI bei der Umstellung von Patienten von krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs) mit

immunsuppressiver Wirkung auf TYSABRI untersucht wurden. Es ist nicht bekannt, ob bei Patienten, die von diesen Therapien auf TYSABRI umgestellt werden, ein erhöhtes PML-Risiko besteht. Diese Patienten sollten deshalb engmaschiger überwacht werden (d. h. ähnlich häufig wie Patienten, die von Immunsuppressiva auf TYSABRI 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 Gabe von TYSABRI beginnt (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) auf TYSABRI 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 mit TYSABRI 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 TYSABRI 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 mit TYSABRI 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 mit TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI nach Vorbehandlung mit Alemtuzumab nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt im Einzelfall eindeutig die Risiken.

Immunogenität

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

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 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 sehr 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:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), 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.

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

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, Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe und Angioödem neben gewöhnlicheren Symptomen wie Hautausschlag und Urtikaria.

Immunogenität

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien mit MS-Patienten bildeten sich bei 10 % der Patienten Antikörper gegen Natalizumab. Persistierende Natalizumab-Antikörper (ein positives Testergebnis, das mindestens 6 Wochen später in einem erneuten Test reproduzierbar sein musste) bildeten sich bei

ca. 6 % der Patienten. Einmalig auftretende Antikörper wurden bei weiteren 4 % der Patienten gefunden. Persistierende Antikörper waren mit einem substanziellen Rückgang der Wirksamkeit von 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).

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

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

Leberbezogene Ereignisse

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

Anämie und hämolytische Anämie

Aus Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung sind bei Patienten, die mit 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.

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 von Tysabri Fälle von PML-Erkrankungen auch bei mit Natalizumab behandelten pädiatrischen Patienten gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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 Wechselwirkung von $\alpha 4$ -exprimierenden Leukozyten mit ihren Liganden in der extrazellulären Matrix und auf den Parenchymzellen. So unterdrückt Natalizumab möglicherweise auch eine bestehende Entzündungsaktivität in den erkrankten Bereichen und hemmt eine weitere Rekrutierung von Immunzellen in entzündetes Gewebe.

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

Klinische Wirksamkeit

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 nachstehenden Tabelle aufgeführt.

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

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

In der Subgruppe der Patienten mit Indikation zur Behandlung wegen rasch fortschreitender 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%-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.

Eine Interimsanalyse von Ergebnissen (Stand: Mai 2015) aus dem noch laufenden *TYSABRI Observational Program* (TOP), einer multizentrischen, einarmigen Phase IV-Studie (n = 5770), belegte, dass von Interferon beta (n = 3255) oder Glatirameracetat (n = 1384) 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 *TYSABRI* 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 *TYSABRI*-Exposition in dieser Patientenuntergruppe berücksichtigt werden.

Im Rahmen einer Meta-Analyse nach Markteinführung wurden die Daten von 621 pädiatrischen MS-Patienten (medianes Alter 17 Jahre, Altersspanne 7-18 Jahre, 91 % ≥ 14 Jahre alt), die mit *TYSABRI* 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.

Im Rahmen einer in den USA durchgeführten, vorab festgelegten retrospektiven Analyse von anti-JCV-Antikörper-positiven *TYSABRI*-Patienten (TOUCH-Register) wurde das PML-Risiko von Patienten, die mit dem zugelassenen Dosierungsintervall behandelt wurden, und Patienten, die in den letzten 18 Monaten mit einem verlängerten Dosierungsintervall (EID, *Extended Interval Dosing*, durchschnittliche Dosierungsintervalle von ca. 6 Wochen) behandelt wurden, verglichen. Die Mehrheit (85 %) der mit EID behandelten Patienten hatten vor dem Wechsel zu EID die zugelassene Dosierung für ≥ 1 Jahr erhalten. Die Interimsanalyse 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 von *TYSABRI* 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 *TYSABRI*-Dosierungsintervall 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 einem Gewicht von >80 kg oder Dosierungsintervallen von ≥ 7 Wochen höher sein kann. Es wurden keine prospektiven klinischen Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach wiederholter intravenöser Gabe einer 300 mg-Dosis Natalizumab betrug die mittlere maximale Serumkonzentration bei MS-Patienten 110 ± 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 $13,1 \pm 5,0$ 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).

Es liegen bislang keine ausreichenden Daten zur Pharmakokinetik von Natalizumab bei pädiatrischen MS-Patienten vor. Die Pharmakokinetik von Natalizumab bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

Die Wirkung von Natalizumab auf die Reproduktion wurde in 5 Studien beurteilt, wobei 3 an Meerschweinchen und 2 an *Cynomolgus*-Affen durchgeführt wurden. Diese Studien zeigten keinerlei Hinweise auf teratogene Effekte bzw. Wirkungen auf das Wachstum der Nachkommen. In einer Studie mit Meerschweinchen wurde ein geringer Rückgang der Überlebensrate der Jungtiere festgestellt. In einer Studie mit Affen verdoppelte sich die Zahl der Aborte in den mit 30 mg/kg Natalizumab behandelten Gruppen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen. Dies war das Ergebnis einer hohen Inzidenz von Aborten bei den behandelten Gruppen in der ersten Kohorte, die in der zweiten Kohorte nicht beobachtet wurde. In keiner der anderen Studien wurden Auswirkungen auf die Abortraten festgestellt. Eine Studie mit trächtigen *Cynomolgus*-Affen zeigte Natalizumab-bedingte Veränderungen des Fetus, die eine leichte Anämie, reduzierte Thrombozytenzahl, ein erhöhtes Milzgewicht sowie ein reduziertes Leber- und Thymusdrüsengewicht beinhalteten. Diese Veränderungen waren assoziiert mit einer gesteigerten extramedullären Hämatopoese in der Milz, einer Thymusatrophie und einer verminderten Hämatopoese in der Leber. Bei Nachkommen von Muttertieren, die bis zur Geburt mit Natalizumab behandelt worden waren, wurde ebenfalls eine reduzierte Thrombozytenzahl festgestellt, jedoch fanden sich bei diesen Jungtieren keine Hinweise auf eine Anämie. Sämtliche Veränderungen wurden bei Dosen beobachtet, die über 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 (E433)
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 (Chlorobutylgummi) und einem Verschluss (Aluminium) mit Abziehkappe.

1 Durchstechflasche pro Umkarton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für den Gebrauch:

- Die 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 abzuziehen. Eine auf eine Spritze aufgesteckte Kanüle ist in der Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche einzustecken und es sind 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aufzuziehen.
- Die 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind zu 100 ml einer 0,9 %igen Kochsalzlösung für Injektionszwecke (9 mg/ml Natriumchlorid) zu geben. Die 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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/06/346/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juni 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

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

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

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dänemark

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss mit den zuständigen nationalen Behörden in jedem Mitgliedstaat, in dem TYSABRI auf dem Markt ist, sicherstellen, dass alle Ärzte, die TYSABRI verordnen möchten, mit einem Arztpaket ausgestattet werden, das folgende Bestandteile enthält:

- Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels und Gebrauchsinformation
- „Arzt-Information und Management-Leitlinien“ zu TYSABRI
- Patientenpass
- Aufklärungsbögen zum Therapiebeginn und zur Fortsetzung der Therapie
- Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie

Die Arzt-Information über TYSABRI muss die folgenden Hauptbestandteile enthalten:

- Die Information, dass die TYSABRI-Therapie von in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen Spezialisten (Fachärzte) an Zentren mit zeitnahe Zugang zu einem MRT eingeleitet und kontinuierlich überwacht werden muss.
- Die Information, dass es unter TYSABRI zu atypischen/opportunistischen Infektionen, insbesondere einer PML kommen kann. Diese Informationen müssen umfassen:
 - Opportunistische Infektionen (außer PML):
 - TYSABRI erhöht das Risiko eine Enzephalitis, Meningitis und akute Netzhautnekrose (ARN) zu entwickeln, die durch Herpes-simplex- und Varicella-Zoster-Viren hervorgerufen werden
 - Anleitung für die Untersuchung auf ARN.
 - dass das Risiko einer PML mit zunehmender Behandlungsdauer ansteigt und dass die Behandlung über 24 Monate hinaus mit einem zusätzlichen Risiko verbunden ist und sonstige Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML assoziiert sind
 - Vorliegen von Anti-JCV-Antikörpern
 - Höhe des Anti-JCV-Antikörper-Titers (Index) bei Patienten ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva
 - Behandlung mit Immunsuppressiva vor der Anwendung von TYSABRI
 - Ermittlung des Risikoniveaus für die Entwicklung einer PML auf Grundlage der ermittelten Risikofaktoren und Darstellung des PML-Risikos innerhalb einer gewissen zeitlichen Behandlungsspanne sowie des kumulativen PML-Risikos
 - Der Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung fasst das PML-Risiko anhand des John-Cunningham-Virus(JCV)-Antikörperstatus, der Vorbehandlung mit Immunsuppressiva und der Behandlungsdauer (in Behandlungsjahren) zusammen und gliedert dieses Risiko gegebenenfalls nach Indexwert.
 - die Empfehlung, dass bei den Patienten MRT-Untersuchungen zu den folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden sollten:
 - innerhalb der 3 Monate vor Beginn der Behandlung mit TYSABRI
 - jährlich während der Behandlung mit TYSABRI
 - Häufigere MRT-Untersuchungen (z. B. alle 3 bis 6 Monate) für Patienten mit erhöhtem PML-Risiko

- bei den ersten Anzeichen von Symptomen, die auf die Möglichkeit einer PML hindeuten
- Beschreibung der MRT-Protokolle für radiologische Kontrollen bei Behandlungsbeginn, für Routineuntersuchungen und im Fall des Verdachts auf das Vorliegen einer PML
- Anti-JCV-Antikörper-Untersuchung, Häufigkeit der Untersuchung, Interpretation qualitativer und quantitativer Ergebnisse, Seroprävalenz von JCV-Antikörpern und Serokonversionsrate im Laufe der Zeit
- Diagnose und Prognose der symptomatischen und asymptomatischen PML
 - Unterscheidung zwischen PML und MS
 - eine frühzeitige Erkennung und Intervention können das Behandlungsergebnis verbessern

Beschreibung der PML bei mit TYSABRI behandelten Patienten

Vor der Zulassung wurden in ausgedehnten Studien zwei Fälle von PML bei MS-Patienten gemeldet und eine vollständige Sicherheitsbewertung ergab einen weiteren Fall bei einem Patienten mit Morbus Crohn, der an einer klinischen Studie teilnahm. Nach der Markteinführung wurde das Risiko von PML während der ersten 6 Behandlungsjahre durch die Identifizierung unterschiedlicher PML-Risikofaktoren der verschiedenen Patienten-Untergruppen gut charakterisiert.

Patienten mit allen drei Risikofaktoren zur Entwicklung einer PML (d. h. positiver Anti-JCV-Antikörperstatus und mehr als 2 Jahre Therapie mit TYSABRI und Vorbehandlung mit Immunsuppressiva), haben ein höheres PML-Risiko. Bei Patienten mit positivem Anti-JCV-Antikörperstatus, die mit TYSABRI behandelt werden und die keine Vorbehandlung mit Immunsuppressiva erhalten haben, ist der Anti-JCV-Antikörperwert (Anti-JCV-Antikörper-Index) mit der Höhe des PML-Risikos assoziiert (d. h. das Risiko ist höher bei Patienten mit einem hohen Antikörperindex verglichen mit denjenigen, deren Index niedrig ist). Nach aktuellem Kenntnisstand scheint das PML-Risiko bei einem Indexwert von $\leq 0,9$ niedrig zu sein und bei Patienten mit Werten über 1,5 und einer TYSABRI-Behandlungsdauer von mehr als 2 Jahren, erheblich anzusteigen.

Unabhängig vom Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der genannten PML-Risikofaktoren ist bei allen Patienten, die mit TYSABRI therapiert werden, und bis 6 Monate nach Absetzen der Therapie eine erhöhte klinische Wachsamkeit bzgl. PML angezeigt.

- Beschreibung von PML und Inzidenz. Eine Analyse von STRATIFY JCV zeigte, dass die Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern ca. 55 % beträgt. In einer Querschnittsstudie mit MS-Patienten lag die Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern unabhängig von der Behandlung in der EU zwischen 48,8 % und 69,5 %. Die Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern stieg in der MS-Population mit zunehmendem Alter an und war bei Frauen in allen getesteten Kohorten niedriger als bei Männern. Im Allgemeinen schienen eine Vorbehandlung mit Immunsuppressiva, eine vorherige Exposition mit TYSABRI bzw. die Dauer der TYSABRI-Exposition keine Auswirkungen auf die Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern zu haben.
- Patienten, deren Partner und Pflegepersonal müssen über die Symptome, die frühzeitig auf eine PML hinweisen können, aufgeklärt werden. Sie sollten dahingehend beraten werden, dass eine Wachsamkeit hinsichtlich dieser Symptome während der TYSABRI-Therapie notwendig ist, sowie für ca. 6 Monate nach Beendigung der TYSABRI-Therapie (eine PML wurde auch bis zu 6 Monate nach der letzten Gabe von TYSABRI bei Patienten berichtet, die zum Zeitpunkt des Therapieendes keine Befunde hinsichtlich einer PML zeigten).
- Informationen zu – Wenn eine Veränderung des neurologischen Status oder eine Veränderung in der MRT des Gehirns weitere diagnostische Abklärung erfordert, muss die Therapie mit TYSABRI vorübergehend ausgesetzt werden. Die Therapie darf erst nach verlässlichem Ausschluss einer nicht MS-assoziierten Genese fortgesetzt werden. Bei kurzzeitiger Unterbrechung der TYSABRI-Therapie (Tage bis Wochen) ist wegen der Pharmakodynamik des Wirkstoffs nicht mit einer Beeinträchtigung der therapeutischen Wirkung zu rechnen.

Die Entscheidung, die TYSABRI-Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt zu unterbrechen, kann sich aus dem anfänglichen klinische Bild, dem MRT-Befund, der Entwicklung der Symptomatik und/oder dem Ansprechen auf eine Corticosteroidtherapie ergeben.

- Bestätigung, dass die Behandlung mit TYSABRI endgültig abgesetzt werden sollte, wenn eine PML bestätigt wird.
- Behandlung der PML
- Überwachungsstrategie nach Beendigung der Behandlung mit TYSABRI
- Die Notwendigkeit, die Patienten über die Nutzen und Risiken von TYSABRI zu informieren und ihnen Folgendes auszuhändigen:
 - Eine Kopie des Aufklärungsbogens zum Therapiebeginn
 - Einen Patientenpass, der einen mit dem CHMP abgestimmten Standardtext beinhaltet
- Wenn die Behandlung länger als 24 Monate fortgesetzt werden soll, besteht die Notwendigkeit, die Patienten über das erhöhte PML-Risiko zu informieren und ihnen eine Kopie des Aufklärungsbogens zur Fortsetzung der Therapie auszuhändigen
- Eine Beschreibung des inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) wird zur Verfügung gestellt

Eine klinisch-neurologische Verschlechterung bei Patienten mit PML und/oder JCV-GCN wird möglicherweise durch eine JCV-vermittelte Zerstörung von ZNS-Gewebe oder bei Wiederherstellung der Immunfunktion durch eine Immunantwort in Form einer intrazerebralen Entzündungsreaktion, die als Inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) bekannt ist, verursacht. Der Verdacht eines IRIS besteht im Allgemeinen dann, wenn Patienten mit PML Zeichen einer klinischen Verschlechterung zeigen, die üblicherweise, aber nicht immer, verbunden sind mit einer Gadolinium-Anreicherung der PML-Läsionen, mit oder ohne Masseneffekt in der Gehirn-MRT. Die klinische Verschlechterung resultiert aus lokalen Entzündungsreaktionen, einschließlich Ödemen, und manifestiert sich in Form von neurologischen Symptomen wie Hemiparese, Ataxie, Sprachstörungen, Sehstörungen, kognitiven Veränderungen, Verhaltensänderungen und Krampfanfällen (abhängig vom Ort des IRIS). Es kann zu schwerwiegenden Folgeschäden einschließlich Koma und Tod kommen. Obwohl angenommen werden kann, dass die JC-Virus-Last im Liquor durch das IRIS abnimmt, besteht trotzdem die Möglichkeit, dass sich diese aufgrund des Zusammenbruchs der Blut-Hirn-Schranke und der Freisetzung von JCV aus lysierten Zellen während des IRIS erhöht.

Bei Patienten, die mit TYSABRI behandelt wurden, trat das IRIS nach Tagen oder Wochen, nachdem TYSABRI durch Plasmaaustausch (PLEX) oder Immunabsorption (IA) entfernt wurde, auf. Obwohl die Entzündungsreaktion nach einer Immunrekonstitution wahrscheinlich ein notwendiger Schritt ist, um JCV-infizierte Zellen zu entfernen, kann es notwendig werden, die aktive Immunantwort zu behandeln, um potentielle Schädigungen durch das IRIS zu vermeiden (Talan 2009, Elston und Thacker 2009). Diese Schädigungen können lebensbedrohlich werden, daher sollte der Patient auf der Intensivstation behandelt werden. Daher ist nach einem PLEX oder IA eine regelmäßige klinische Überwachung der Patienten (einschließlich MRT) notwendig, um ein IRIS frühzeitig erkennen zu können. Die Diagnose und das Management eines IRIS ist ein kontroverses Thema; es liegt keine einstimmige Meinung über die Behandlungsweise vor. Es gab jedoch in letzter Zeit Hinweise darauf, dass Corticosteroide bei der Behandlung eines IRIS hilfreich sein können, besonders bei Patienten mit schwerem bis lebensbedrohlichem IRIS (Tan et al. 2009, Clifford et al. 2010). In der Literatur wurden folgende Steroidgaben für die Behandlung von IRIS berichtet:

- 1) Oral verabreichtes Prednison 1,5 mg/kg/Tag × 2 Wochen mit zweimonatigem Ausschleichen
- 2) Intravenös verabreichtes Methylprednisolon (1 g/Tag x 3 oder 5 Tage) mit zweimonatigem, oralem Ausschleichen

Falls es während der Ausschleichphase der Steroide zu einer weiteren Verschlechterung kommen sollte und festgestellt wird, dass dies aufgrund einer fortwährenden oder erneuten Entzündungsreaktion geschieht, kann die weitere Behandlung mit hochdosierten Steroiden nötig sein.

Zu einer prophylaktischen Behandlung mit Steroiden wird momentan nicht geraten. Da sich das wissenschaftliche und medizinische Wissen, sowohl hinsichtlich Diagnosekriterien als auch bezüglich

des Managements eines IRIS, schnell weiterentwickelt, kontaktieren Sie bitte die medizinische Abteilung von Biogen für die aktuellen Informationen zu Behandlungsempfehlungen.

- Möglichkeit anderer opportunistischer Infektionen.
- Die Notwendigkeit, die zuständige nationale Behörde über sämtliche PML-Fälle zu informieren
- Informationen über jegliches Register oder sonstiges im jeweiligen Mitgliedstaat installiertes Überwachungssystem und wie Patienten aufzunehmen sind.

Informationen über das verlängerte Dosierungsintervall (*extended interval dosing*, EID)

- Hinweis auf das zugelassene Dosierungsintervall; Querverweis auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Vorstellung der Ergebnisse der TOUCH-Analyse, die eine klinisch und statistisch signifikante Reduktion des PML-Risikos bei Patienten, bei denen das verlängerte Dosierungsintervall (EID) angewendet wurde (Dosierungsintervall von 6 Wochen), im Vergleich zum Standard-Dosierungsintervall (Dosierungsintervall von 4 Wochen) ergab.
- Die Umstellung erfolgte in der Regel nach 1 Jahr (mit einem Medianwert von 25 Dosen gemäß Standardintervall) in der sekundären Definition
- Informationen über eine laufende Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der Umstellung auf das verlängerte Dosierungsintervall (EID) nach der Behandlung über mindestens 12 Monate mit dem zugelassenem Dosierungsintervall.
- Vorstellung von Daten eines PK/PD/Wirksamkeits-Modells zu klinischen Studiendaten, die darauf hinweisen, dass die Wirksamkeit bei Gabe alle 6 Wochen eher derjenigen bei Gabe alle 4 Wochen entspricht, wenn die Umstellung auf alle 6 Wochen nach > 1 Jahr nach der Therapie alle 4 Wochen stattfindet
- Vorstellung von Daten eines PK/PD/Wirksamkeits-Modells mit Daten der RESTORE-Studie, die darauf hindeuten, dass das Risiko einer erneuten MS-Krankheitsaktivität bei erhöhtem Körpergewicht (> 80 kg) oder längeren Dosierungsintervallen (> 7 Wochen) wahrscheinlicher ist. Überwachung auf mögliche Anzeichen einer Wiederkehr der MS-Krankheitsaktivität bei Patienten, die auf ein anderes Dosierungsintervall umgestellt werden.

Der Aufklärungsbogen zum Therapiebeginn muss die folgenden Bestandteile enthalten:

- die Information, dass der Zweck des Formblatts zur Einleitung der Behandlung darin liegt, die Patienten mit Informationen über die PML und das IRIS zu versorgen
- Informationen zur PML und zum IRIS, einschließlich des Risikos für die Entwicklung einer PML während der Behandlung mit TYSABRI, stratifiziert nach unterschiedlichen Risikoniveaus in Abhängigkeit von vorheriger Behandlung mit Immunsuppressiva und einer JCV-Infektion.
- die Bestätigung, dass der Arzt die Risiken einer PML und das Risiko eines IRIS besprochen hat, wenn die Behandlung nach einem Verdacht auf eine PML beendet wurde
- die Bestätigung von Seiten des Patienten, dass er die Risiken der PML verstanden hat und dass er eine Kopie des Formblattes und einen Patientenpass erhalten hat
- Angaben zum Patienten, Unterschrift und Datum
- Name des verordnenden Arztes, Unterschrift und Datum

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

Der Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie

- Patienten informieren, dass Fälle von PML bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Tysabri gemeldet wurden
- Hinweis auf die PML-Symptome
- Wann unter Umständen eine MRT-Untersuchung gerechtfertigt ist
- Die Patienten sollen den Patientenpass auch nach Behandlungsende mit sich führen
- Meldung von Nebenwirkungen

Patientenpass

- Hinweis darauf, dass der Patientenpass jedem an der Behandlung des Patienten beteiligten Arzt vorzuzeigen ist
- Hinweis darauf, die Packungsbeilage vor Beginn der Behandlung mit Tysabri sorgfältig zu lesen
- Hinweis darauf, den Patientenpass bis 6 Monaten nach der letzten Dosis von Tysabri mit sich zu führen
- Hinweis darauf, dass die Karte den Patienten und dem Pflegepersonal gezeigt und eine Liste der Symptome, die mit der Entwicklung einer PML verbunden sein können, zur Verfügung gestellt werden muss
- Hinweis darauf, die Behandlung mit Tysabri nicht zu beginnen, wenn ein ernsthaftes Problem mit dem Immunsystem des Patienten vorliegt
- Hinweis darauf, während der Behandlung mit Tysabri keine anderen Langzeitmedikamente zur Behandlung von MS anzuwenden
- Eine Beschreibung der PML, möglicher Symptome und der Behandlung der PML
- Ein Hinweis bezüglich schwerer Infektionen und der Notwendigkeit, mit dem behandelnden Arzt zu sprechen, wenn bei den Patienten schwere anhaltende Infektionen auftreten
- Ein Hinweis darauf, wo Nebenwirkungen zu melden sind
- Angaben zum Patienten, behandelnden Arzt und Datum des Beginns der Behandlung mit Tysabri

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TYSABRI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Natalizumab

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumdihydrogenphosphat (Monohydrat); Dinatriumhydrogenphosphat (Heptahydrat); Natriumchlorid; Polysorbat 80 (E433) und Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat für Infusionslösung
1 x 15 ml-Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.
Vor Infusion verdünnen.
Nach dem Verdünnen nicht schütteln.

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/346/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

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

TYSABRI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Natalizumab
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor der Infusion verdünnen. Nach dem Verdünnen nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

15 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

TYSABRI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Natalizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

Neben dieser Packungsbeilage erhalten Sie auch einen Patientenpass, der wichtige Informationen für Ihre Sicherheit enthält, die Sie vor der erstmaligen Gabe von TYSABRI („tü-sa-brie“ ausgesprochen) und während des gesamten Behandlungszeitraums wissen müssen.

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

Was in dieser Packungsbeilage steht:

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

1. Was ist TYSABRI und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von TYSABRI ist Natalizumab. Dieser Wirkstoff wird als monoklonaler Antikörper bezeichnet. Diese Antikörper wirken, indem sie sich an Eiweißkörper (Proteine) im Organismus binden, und damit die schädliche Wirkung dieser Eiweißkörper aufheben.

TYSABRI ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS). Die MS ruft eine Entzündung im Gehirn hervor, durch die die Nervenzellen geschädigt werden. TYSABRI hindert die für die Entzündung verantwortlichen Zellen daran ins Gehirn einzudringen und vermindert auf diese Weise die durch die MS hervorgerufene Nervenschädigung.

Was sind die Symptome der Multiplen Sklerose?

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

Die Symptome können beinhalten: Probleme beim Gehen, Taubheitsgefühl im Gesicht, an Armen und Beinen, Sehprobleme, Müdigkeit, Gleichgewichtsstörungen oder Benommenheit, Probleme mit Blase und Darm, Denk- und Konzentrationsstörungen, Depressionen, akute oder chronische Schmerzen, Sexualstörungen, Steifigkeit und Verkrampfung der Muskeln. Ein Ausbrechen dieser Symptome wird als Schub (oder auch als Verschlechterung oder Anfall) bezeichnet. Bei einem Schub treten die Symptome entweder plötzlich innerhalb weniger Stunden in Erscheinung oder entwickeln

sich langsam mit zunehmender Intensität über mehrere Tage. Gewöhnlich erfolgt dann wieder eine allmähliche Besserung der Symptome (dies wird als Remission bezeichnet).

In klinischen Studien konnte TYSABRI das Fortschreiten der behindernden Wirkungen der MS etwa halbieren und auch die Zahl der Schübe um etwa zwei Drittel senken. Es kann sein, dass Sie durch die Anwendung von TYSABRI keine Besserung erfahren, die Behandlung mit TYSABRI kann aber immerhin dahingehend wirksam sein, dass sich Ihre MS nicht verschlechtert.

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

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

TYSABRI darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Natalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Ihnen Ihr Arzt mitgeteilt hat, dass Sie an einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) leiden. Die PML ist eine seltene Infektion des Gehirns;
- wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie ein schwerwiegendes Problem mit Ihrer Immunabwehr haben (zum Beispiel aufgrund einer Erkrankung wie Leukämie oder HIV oder auch aufgrund bestimmter Medikamente, die Sie einnehmen oder eingenommen haben);
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die das Immunsystem unterdrücken oder beeinflussen, einschließlich anderer Arzneimittel zur Behandlung der MS. Diese Arzneimittel dürfen nicht zusammen mit TYSABRI angewendet werden (siehe im Folgenden unter „Bei Anwendung von TYSABRI mit anderen Arzneimitteln“);
- wenn Sie eine aktive Krebserkrankung haben (ausgenommen davon ist eine Hautkrebserkrankung namens Basaliom);

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie TYSABRI anwenden.

Infektionen

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt **unverzüglich** mit, wenn Sie eine Infektion jeglicher Art haben oder wenn Sie vermuten eine Infektion zu haben (siehe Nebenwirkungen). Einige Infektionen mit Ausnahme von PML können schwerwiegend sein und durch Viren, Bakterien oder andere Ursachen hervorgerufen werden.

Es gab Fälle einer seltenen Gehirninfection namens PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie), die bei Patienten auftrat, denen TYSABRI verabreicht wurde. PML kann zu schwerer Behinderung oder zum Tod führen.

- Die Symptome einer PML können denen eines MS-Schubs ähneln (z.B. Schwäche oder Sehstörungen). Wenn Sie also glauben, dass sich Ihre MS verschlechtert oder wenn Sie während der Behandlung mit TYSABRI oder bis zu 6 Monate nach Beendigung der TYSABRI-Behandlung neue Symptome bemerken, ist es sehr wichtig, dass Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt sprechen.
- Sprechen Sie mit Ihrem Partner oder Pfleger und informieren Sie sie über Ihre Behandlung. Es könnten Symptome auftreten, die Sie selbst nicht bemerken, wie Stimmungs- oder Verhaltensveränderungen, Gedächtnislücken, Sprech- oder Kommunikationsschwierigkeiten, die Ihr Arzt möglicherweise näher überprüfen muss, um eine PML auszuschließen. Achten Sie weiterhin auf Symptome, die bis zu 6 Monate nach Beendigung der TYSABRI-Behandlung auftreten können.

- Sie finden diese Informationen auch in Ihrem Patientenpass, den Sie von Ihrem Arzt erhalten haben. Es ist wichtig, dass Sie diesen Patientenpass mit sich führen und ihn Ihrem Partner oder Ihren Pflegern zeigen.

PML ist assoziiert mit einer unkontrollierten Vermehrung von JC-Viren im Gehirn, obgleich nicht klar ist, warum es bei manchen mit TYSABRI behandelten Patienten zu dieser Vermehrung kommt. Eine Krankheit, die JCV-GCN (engl. *JC virus granule cell neuronopathy*, abgekürzt als JCV-GCN; deutsch: JC-Virus Körnerzell-Neuronopathie) genannt wird, kann ebenso vom JC-Virus verursacht werden und trat bei mit TYSABRI behandelten Patienten auf. Die Symptome einer JCV-GCN können denen einer PML ähneln. Das JC-Virus ist ein häufiges Virus, mit dem viele Menschen infiziert sind, das jedoch normalerweise keine erkennbare Erkrankung hervorruft.

Es ist möglich, dass Ihr Arzt vor der Einleitung der Behandlung mit TYSABRI bei Ihnen eine Blutuntersuchung durchführt, um festzustellen, ob Antikörper gegen das JC-Virus vorliegen. Diese Antikörper sind ein Zeichen dafür, dass Sie mit dem JC-Virus infiziert sind. Es kann sein, dass Ihr Arzt diese Blutuntersuchung während Ihrer Behandlung mit TYSABRI wiederholt, um zu kontrollieren, ob Veränderungen aufgetreten sind.

Das Risiko einer PML unter der Behandlung mit TYSABRI steigt:

- wenn Sie Antikörper gegen das JC-Virus in Ihrem Blut haben.
- je länger die Behandlung fortgesetzt wird, insbesondere wenn Sie seit mehr als 2 Jahren behandelt werden.
- wenn Sie zuvor ein Medikament erhalten haben, das als Immunsuppressivum bezeichnet wird. Immunsuppressiva reduzieren die Aktivität Ihrer körpereigenen Immunabwehr.

Wenn bei Ihnen alle oben beschriebenen Risikofaktoren vorliegen, tragen Sie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PML.

Wenn Sie bislang nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden, jedoch TYSABRI mindestens 2 Jahre erhalten haben, kann die Höhe Ihres Anti-JCV-Antikörper-Niveaus im Blut Einfluss auf Ihr Risiko für die Entwicklung einer PML haben.

Wird Ihr PML-Risiko als niedrig eingestuft, wird Ihr Arzt diese Blutuntersuchung regelmäßig wiederholen, um zu kontrollieren, ob Veränderungen aufgetreten sind, wenn:

- Sie keine Antikörper gegen das JC-Virus im Blut aufweisen ODER
- Bei Ihnen ein niedriger Anti-JCV-Antikörper-Titer gemessen wurde, Sie aber bereits länger als 2 Jahre behandelt wurden.

Sie sollten dann mit Ihrem Arzt besprechen, ob TYSABRI für Sie die geeignetste Behandlung darstellt, und zwar sowohl vor Beginn der Behandlung mit TYSABRI als auch erneut, wenn die Anwendung von TYSABRI über 2 Jahre hinaus fortgesetzt werden soll.

Bei Patienten mit einer PML ist es wahrscheinlich, dass nach der Einleitung einer Behandlung gegen die PML eine als IRIS (entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom) bezeichnete Reaktion auftritt, wenn TYSABRI aus Ihrem Körper entfernt wird. IRIS kann dazu führen, dass sich Ihre Erkrankung verschlechtert, was auch eine Verschlechterung Ihrer Gehirnfunktion zur Folge haben kann.

Allergische Reaktionen

Bei einigen wenigen Patienten sind allergische Reaktionen gegen TYSABRI aufgetreten. Ihr Arzt wird Sie während der Infusion und noch eine Stunde darüber hinaus auf allergische Reaktionen hin beobachten.

Wirkt TYSABRI immer?

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

Anwendung von TYSABRI zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

- Sie **dürfen** TYSABRI **nicht** anwenden, wenn Sie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der MS behandelt werden.
- Sie dürfen TYSABRI möglicherweise nicht anwenden, wenn Sie zurzeit Medikamente, die Ihre Immunabwehr einschränken, erhalten oder solche Medikamente früher einmal erhalten haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

- Wenden Sie TYSABRI **nicht** an, wenn Sie schwanger sind, es sei denn Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen. Informieren Sie unbedingt sofort Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein oder planen schwanger zu werden.
- Stillen Sie **nicht**, wenn Sie TYSABRI erhalten. Sie sollten mit Ihrem Arzt besprechen, ob Sie lieber mit TYSABRI behandelt werden oder lieber stillen möchten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen von TYSABRI auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen vor. Wenn bei Ihnen jedoch Schwindel, eine sehr häufige Nebenwirkung, auftritt, sollten Sie kein Fahrzeug steuern und auch keine Maschinen bedienen.

TYSABRI enthält Natrium

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

3. Wie ist TYSABRI anzuwenden?

Die Zubereitung und Verabreichung von TYSABRI erfolgt durch einen in der Behandlung der MS erfahrenen Arzt. Ihr Arzt kann Sie direkt von einem anderen Arzneimittel zur Behandlung von MS auf TYSABRI umstellen, sofern es keine Anzeichen von Auffälligkeiten aufgrund Ihrer Vorbehandlung gibt. Um Auffälligkeiten und das eventuelle Vorliegen von Antikörpern gegen das JC-Virus festzustellen, sollte Ihr Arzt eine Blutuntersuchung bei Ihnen durchführen. Bei der Umstellung von bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von MS müssen Sie auf Anweisung Ihres Arztes ggf. eine bestimmte Zeit abwarten, damit sichergestellt ist, dass das bisherige Arzneimittel größtenteils aus Ihrem Körper ausgeschieden worden ist. Die Einleitung einer Behandlung mit TYSABRI nach einer Vorbehandlung mit Alemtuzumab wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Wenn Sie mit Alemtuzumab behandelt wurden, ist eine umfassende Untersuchung und eine Besprechung mit Ihrem Arzt erforderlich, um zu entscheiden, ob eine Umstellung auf TYSABRI für Sie geeignet ist.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 300 mg einmal alle 4 Wochen.

- TYSABRI muss verdünnt werden, bevor es Ihnen verabreicht werden kann. Sie erhalten es über einen Tropf in eine Vene (als intravenöse Infusion), gewöhnlich in den Arm. Die Infusion dauert etwa 1 Stunde.
- Informationen für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal zur Zubereitung und Verabreichung von TYSABRI finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.
- Es ist wichtig, dass Sie die Anwendung des Arzneimittels so lange fortsetzen, wie Sie und Ihr Arzt der Meinung sind, dass es Ihnen hilft. Die fortlaufende Anwendung von TYSABRI ist vor allem während der ersten Behandlungsmonate wichtig. Der Grund dafür liegt darin, dass Patienten, die ein oder zwei Gaben TYSABRI erhielten und dann eine Behandlungsunterbrechung von drei Monaten oder mehr erfuhren, nach Wiederaufnahme der Behandlung mit größerer Wahrscheinlichkeit eine allergische Reaktion hatten.

Wenn Sie die Anwendung von TYSABRI vergessen haben

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

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

Symptome schwerer Infektionen, wie:

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

Symptome infolge einer schweren Gehirnentzündung, wie:

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

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

Anzeichen einer allergischen Reaktion gegen TYSABRI während oder kurz nach der Infusion:

- Juckender Hautausschlag (Quaddeln)
- Schwellungen im Gesicht, an den Lippen oder der Zunge
- Probleme beim Atmen
- Schmerzen oder Engegefühl in der Brust

- Blutdruckanstieg oder –abfall (Ihr Arzt oder das Sie betreuende medizinische Fachpersonal werden dies im Rahmen der Blutdruckkontrolle feststellen.)

Anzeichen eines möglichen Leberproblems:

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

TYSABRI kann auch andere Nebenwirkungen haben.

Die Nebenwirkungen sind untenstehend in der Reihenfolge ihrer in klinischen Studien berichteten Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufige Nebenwirkungen, die mehr als 1 von 10 Behandelte betreffen können:

- Harnwegsinfektionen
- Halsschmerzen und laufende oder verstopfte Nase
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Übelkeit
- Gelenkschmerzen
- Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 10 Behandelte betreffen können:

- Zittern
- Juckender Hautausschlag (Quaddeln)
- Erbrechen
- Fieber

Gelegentliche Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 100 Behandelte betreffen können:

- Schwere Allergie (Überempfindlichkeit)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Seltene Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 1.000 Behandelte betreffen können:

- Ungewöhnliche Infektionen (so genannte „Opportunistische Infektionen“)
- Schwere Anämie (Abnahme der Anzahl von roten Blutkörperchen, was Ihre Haut blass und Sie kurzatmig oder kraftlos machen kann)

Sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben eine Infektion zu haben. Zeigen Sie den Patientenpass allen Ärzten, die an Ihrer Behandlung beteiligt sind, nicht nur Ihrem Neurologen.

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist TYSABRI aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Nicht einfrieren.

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

Verdünnte Lösung:

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TYSABRI enthält

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

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumdihydrogenphosphat (Monohydrat),

Dinatriumhydrogenphosphat (Heptahydrat),

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

Polysorbat 80 (E433)

Wasser für Injektionszwecke

Wie TYSABRI aussieht und Inhalt der Packung

TYSABRI ist eine klare, farblose bis leicht trübe Flüssigkeit.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche aus Glas.

Pharmazeutischer Unternehmer

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Niederlande

Hersteller

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dänemark

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

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

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

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

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

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

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 40

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

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

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

Malta
Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

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

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

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

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

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

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

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

ANHANG IV

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

Der Inhaber der Zulassung führte eine retrospektive Analyse über den Einfluss von Plasmaaustausch (PLEX) /Plasmapherese auf den Ausgang (2-Jahres-Überleben nach PML-Diagnose) der Natalizumab-assoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) durch. Diese Analyse legte nahe, dass ein PLEX nicht mit einem statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben in Zusammenhang steht und offenbar keinen Einfluss auf die Verbesserung des Ausgangs einer PML hat. Da der PLEX in der klinischen Praxis häufig zur Behandlung von PML eingesetzt wird, stimmte der PRAC zu, dass die Ärzte über die neuen Daten zu PLEX durch eine Aktualisierung der Abschnitte 4.4 und 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels informiert werden sollen.

Ferner schlug der Inhaber der Zulassung vor, die Häufigkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) einiger unerwünschter Ereignisse (von "häufig" zu "sehr häufig") im Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in der Packungsbeilage zu aktualisieren. Die Änderungen der UAW-Häufigkeiten dienen der Korrektur von typografischen Fehlern und werden als akzeptabel angesehen.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

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

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