FACHINFORMATION

▼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

Tyruko 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Natalizumab.

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

Natalizumab ist ein rekombinanter humanisierter Anti-α4-Integrin-Antikörper, hergestellt in einer Chinese-Hamster-Ovary(CHO)-Zelllinie mittels rekombinanter DNA-Technologie.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Farblose, klare bis leicht opalisierende Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

oder

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, muss ein Patientenpass ausgehändigt werden und sie müssen über die Risiken des Arzneimittels aufgeklärt werden (siehe auch Gebrauchsinformation). Nach 2-jähriger Behandlung muss eine erneute Aufklärung der Patienten über die Risiken, insbesondere über das erhöhte Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), erfolgen und die Patienten sollten zusammen mit ihren Pflegepersonen über erste Anzeichen einer PML und deren Symptome in Kenntnis gesetzt werden.

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

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

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

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

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

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

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

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Es wurden keine Studien zu Nieren- und Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natalizumab 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
Dieses Arzneimittel ist zur intravenösen Anwendung.

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).

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

Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs).

Bekannte aktive Malignome mit Ausnahme von Patienten mit einem Basaliom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Tests auf Anti-JCV-Antikörper im Serum sollten mit einem CE-gekennzeichneten IVD mit dem entsprechenden vorgesehenen Verwendungszweck durchgeführt werden. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, sollte ein Test auf Anti-JCV-Antikörper im Serum mit einem alternativen validierten Test durchgeführt werden.

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

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

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

oder

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

Patienten, die länger als 2 Jahre mit Natalizumab behandelt wurden, deren Indexwerte niedrig sind, haben nach derzeitiger Datenlage ein niedriges PML-Risiko, während das Risiko für die Entwicklung einer PML bei hohen Indexwerten erheblich ansteigt. Die Indexgrenzwerte für ein niedriges/hohes PML-Risiko hängen von dem jeweils verwendeten speziellen Anti-JCV-Antikörper-Test ab (Zusatzinformationen siehe „Arzt-Information und Management-Leitlinien“).

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

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

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

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

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

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

Es liegen Berichte über das Auftreten einer PML nach dem Absetzen von Natalizumab 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 Tyruko für ungefähr weitere 6 Monate das Überwachungsprotokoll wie beschrieben fortführen und auf neue Anzeichen oder Symptome achten, die möglicherweise auf eine PML hindeuten.

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

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

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

<u>PML und IRIS (inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom)</u>
Ein IRIS tritt bei fast allen mit Natalizumab 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“).

<u>Infektionen, einschließlich sonstiger opportunistischer Infektionen</u>
Unter der Anwendung von Natalizumab 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 Natalizumab als Monotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

Das abgeschlossene prospektive Natalizumab-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 Natalizumab.

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen, nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung und spontanen Meldungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.
Innerhalb der Systemorganklassen sind sie unter den folgenden Überschriften aufgelistet: Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥1/100, <1/10); Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); Selten (≥1/10 000, <1/1 000); Sehr selten (<1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IBR)

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Während der Behandlung mit Natalizumab können sich Anti-Natalizumab-Antikörper bilden. Persistierende Antikörper waren mit einem substanziellen Rückgang der Wirksamkeit von Natalizumab und einer erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen assoziiert. Weitere infusionsbedingte Reaktionen im Zusammenhang mit persistierenden Antikörpern waren Rigor, Übelkeit, Erbrechen und Hitzewallung („Flushing“) (siehe Abschnitt 4.4).

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

Infektionen einschließlich PML und opportunistische Infektionen

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

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

Nach Markteinführung wurden seltene Fälle von akuter Netzhautnekrose (engl. *acute retinal necrosis*, ARN) bei Patienten, die mit Natalizumab 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 Natalizumab berichtet. Die Symptome einer JCV-GCN können denen einer PML ähneln.

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

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG03

Tyruko ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Pharmakodynamische Wirkungen
Natalizumab ist ein selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor und bindet an die α4-Untereinheit von humanen Integrinen, die in hohem Maße auf der Oberfläche aller Leukozyten mit Ausnahme der Neutrophilen exprimiert werden. Natalizumab bindet spezifisch an das α4β1-Integrin, wobei es die Wechselwirkung mit seinem verwandten Rezeptor, dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und dem Liganden Osteopontin sowie einer alternativ gespleißten Domäne von Fibronektin, dem Connecting Segment-1 (CS-1), blockiert. Natalizumab blockiert die Wechselwirkung des α4β7-Integrins mit dem Zelladhäsionsmolekül MadCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*). Durch die Unterbindung dieser molekularen Interaktionen wird die transendotheliale Migration von mononukleären Leukozyten in entzündliches Parenchymgewebe verhindert. Ein weiterer Wirkungsmechanismus von Natalizumab liegt möglicherweise in der Unterdrückung von bestehenden entzündlichen Reaktionen in erkrankten Geweben durch Hemmung der Wechselwirkung von α4-exprimierenden Leukozyten mit ihren Liganden in der extrazellulären Matrix und auf den Parenchymzellen. So unterdrückt Natalizumab möglicherweise auch eine bestehende Entzündungsaktivität in den erkrankten Bereichen und hemmt eine weitere Rekrutierung von Immunzellen in entzündetes Gewebe.

Es wird angenommen, dass es bei der MS zu Läsionen kommt, wenn aktivierte T-Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren. Die Leukozytenwanderung durch die BHS beinhaltet eine Interaktion zwischen Adhäsionsmolekülen auf Entzündungszellen und Rezeptoren auf den Endothelzellen der Gefäßwand. Die Interaktion zwischen α4β1 und seinen Zielzellen ist eine wichtige Komponente der pathologischen Entzündung im Gehirn und die Unterbindung dieser Wechselwirkungen führt zu einer Abnahme des entzündlichen Geschehens. Unter normalen Bedingungen wird VCAM-1 im Hirnparenchym nicht exprimiert. In Anwesenheit von pro-inflammatorischen Zytokinen wird VCAM-1 jedoch auf Endothelzellen und möglicherweise auch auf Gliazellen in der Nähe des Entzündungsgeschehens hochreguliert. Wenn bei der MS das zentrale Nervensystem (ZNS) von dem Entzündungsgeschehen betroffen ist, vermittelt die Interaktion von α4β1 mit VCAM-1, CS-1 und Osteopontin die feste Adhäsion und transendotheliale Migration von Leukozyten in das Gehirngewebe und kann möglicherweise die Entzündungskaskade im zentralnervösen Gewebe fortsetzen. Die Blockade der molekularen Interaktionen von α4β1 mit seinen Zielzellen reduziert die bei MS im Gehirn vorhandene Entzündungsaktivität und hemmt die weitere Rekrutierung von Immunzellen in entzündliches Gewebe, wodurch die Bildung oder Vergrößerung von MS-Läsionen eingeschränkt wird.

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

Die Studienmerkmale und -ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. AFFIRM-Studie: Hauptmerkmale und Ergebnisse		
Design	Monotherapie; randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie über 120 Wochen	
Patienten	RRMS (McDonald-Kriterien)	
Behandlung	Placebo / Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen	
1-Jahres-Endpunkt	Schubrate	
2-Jahres-Endpunkt	Progression auf der EDSS	
Sekundäre Endpunkte	Schubratenabhängige Variablen / MRT-abhängige Variablen	
Patienten	Placebo	Natalizumab
Randomisiert	315	627
1 Jahr abgeschlossen	296	609
2 Jahre abgeschlossen	285	589
Alter in Jahren, Median (Bereich)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-Dauer in Jahren, Median (Bereich)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Zeit seit Diagnose, Jahre, Median (Bereich)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Schübe in den letzten 12 Monaten, Median (Bereich)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-Ausgangsscore, Median (Bereich)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
ERGEBNISSE		
Jährliche Schubrate		
Nach einem Jahr (primärer Endpunkt)	0,805	0,261
Nach zwei Jahren	0,733	0,235
Ein Jahr	Rate Ratio 0,33 95-%-KI 0,26 ; 0,41	
Zwei Jahre	Rate Ratio 0,32 95-%-KI 0,26 ; 0,40	
Schubfrei		
Nach einem Jahr	53 %	76 %
Nach zwei Jahren	41 %	67 %
Behinderung		
Anteil mit Progression[1] (bestätigt nach 12 Wochen; primärer Endpunkt)	29 %	17 %
	Hazard-Ratio 0,58, 95-%-KI 0,43; 0,73, p<0,001	
Anteil mit Progression[1] (bestätigt nach 24 Wochen)	23 %	11 %
	Hazard-Ratio 0,46, 95-%-KI 0,33; 0,64, p<0,001	
MRT (0-2 Jahre)		
Mediane prozentuale Veränderung des T2-hyperintensen Läsionsvolumens	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Mittlere Anzahl neu auftretender oder sich neu vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen	11,0	1,9 (p<0,001)

Tabelle 2. AFFIRM-Studie: Hauptmerkmale und Ergebnisse		
Mittlere Anzahl von T1-hypointensen Läsionen	4,6	1,1 (p<0,001)
Mittlere Anzahl Gd-anreichernder Läsionen	1,2	0,1 (p<0,001)
[1] Progression der Behinderung war definiert als eine Erhöhung von mindestens 1,0 Punkten auf der EDSS von einem Ausgangs-EDSS >=1,0, die mindestens 12 oder 24 Wochen bestehen blieb, oder eine Erhöhung von mindestens 1,5 Punkten auf der EDSS von einem Ausgangs-EDSS =0, die mindestens 12 oder 24 Wochen bestehen blieb.		

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

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

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

Verlängertes Dosierungsintervall
Im Rahmen einer in den USA durchgeführten, vorab festgelegten retrospektiven Analyse von anti- JCV-Antikörper-positiven Patienten, denen Natalizumab intravenös verabreicht wurde, wurde das PML-Risiko von Patienten, die mit dem zugelassenen Dosierungsintervall behandelt wurden, und Patienten, die in den letzten 18 Monaten mit einem verlängerten Dosierungsintervall (EID, *Extended Interval Dosing*, durchschnittliche Dosierungsintervalle von ca. 6 Wochen) behandelt wurden, verglichen. Die Mehrheit (85 %) der mit EID behandelten Patienten hatten vor dem Wechsel zu EID die zugelassene Dosierung für ≥ 1 Jahr erhalten. Die Analyse zeigte ein geringeres PML-Risiko bei Patienten, die mit EID behandelt wurden (Hazard-Ratio = 0,06, 95-%-KI von Hazard-Ratio = 0,01 - 0,22).

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

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

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

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

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

Tabelle 3. NOVA-Studie: Hauptmerkmale und Ergebnisse		
Design	Monotherapie; prospektive, randomisierte, interventionelle, kontrollierte, offene, für die Bewerter verblindete, internationale Phase-IIIb-Studie	
Patienten	RRMS (McDonald-Kriterien)	
Anwendung der Behandlung (Teil 1)	Natalizumab alle 4 Wochen 300 mg i.v.	Natalizumab alle 6 Wochen 300 mg i.v.
Randomisiert	248	251
ERGEBNISSE		
mITT[a]-Population für Teil 1 in Woche 72	242	247
Neu auftretende/sich neu vergrößernde T2-Läsionen vom Studienbeginn bis Woche 72 Patienten mit folgenden Läsionszahlen = 0	189 (78,1 %)	202 (81,8 %)
= 1	7 (3,6 %)	5 (2,0 %)
= 2	1 (0,5 %)	2 (0,8 %)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8 %)
fehlend	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Adjustierter Mittelwert neu auftretender/sich neu vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen (primärer Endpunkt)* 95-%-KI[b,c]	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Anteil Patienten, die neu auftretende/sich neu vergrößernde T2-Läsionen entwickelten	4,1 %	4,3 %
Anteil Patienten, die T1-hypointense Läsionen entwickelten	0,8 %	1,2 %
Anteil Patienten, die Gd-anreichernde Läsionen entwickelten	0,4 %	0,4 %
Adjustierte jährliche Schubrate	0,00010	0,00013

Tabelle 3. NOVA-Studie: Hauptmerkmale und Ergebnisse		
Anteil Patienten ohne Schübe**	97,6 %	96,9 %
Anteil ohne bestätigte EDSS-Verschlechterung nach 24 Wochen	92 %	90 %

[a] Die mITT-Population schloss alle randomisierten Teilnehmer ein, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung (Natalizumab SID oder Natalizumab EID) erhielten und für die mindestens 1 Ergebnis der folgenden klinischen Wirksamkeitsbeurteilungen nach Studienbeginn vorlag: MRT-Wirksamkeitsbeurteilungen, Schübe, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI-Skala.

[b] Schätzung mittels negativer binomialer Regression mit Behandlung als Klassifikation und Ausgangs-Körpergewicht (≤ 80 vs. > 80 kg), Dauer der Natalizumab-Exposition zu Studienbeginn (≤ 3 vs. > 3 Jahre) und Region (Nordamerika, Vereinigtes Königreich, Europa und Israel und Australien) als Kovariablen.

[c] Beobachtete Läsionen sind, unabhängig von interkurrenten Ereignissen, in die Analyse eingeschlossen, und fehlende Werte aufgrund von Wirksamkeit oder Sicherheit (6 Patienten wechselten zur Behandlung alle 4 Wochen und jeweils 1 Patient mit Behandlung alle 6 Wochen und Behandlung alle 4 Wochen brach die Behandlung ab) werden anhand des schlimmsten Falls von Patienten unter Behandlung beim gleichen Besuch in der gleichen Behandlungsgruppe oder andernfalls über multiple Imputation berechnet.

* Der bei den neu aufgetretenen/sich neu vergrößernden Läsionen zwischen den zwei Behandlungsgruppen beobachtete zahlenmäßige Unterschied wurde durch eine hohe Zahl von Läsionen bei zwei Patienten in der Gruppe mit Behandlung alle 6 Wochen verursacht – ein Patient entwickelte drei Monate nach dem Absetzen der Behandlung Läsionen und bei einem zweiten Patienten wurde in Woche 72 eine asymptomatische PML diagnostiziert.

** Schübe – klinische Schübe wurden nach neuen oder rezidivierenden neurologischen Symptomen bewertet, die nicht mit Fieber oder einer Infektion verbunden waren und mindestens 24 Stunden andauerten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung
Das mediane Verteilungsvolumen im Steady-State betrug 5,96 l (5,59-6,38 l, 95%-Konfidenzintervall).

Elimination
Für diese Population betrug der geschätzte Medianwert für die lineare Clearance 6,08 ml/h (5,75-6,33 ml/h, 95-%-Konfidenzintervall) und die geschätzte mediane Halbwertszeit 28,2 Tage. Das 95. Perzentil-Intervall der terminalen Halbwertszeit lag zwischen 11,6 und 46,2 Tagen.

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

Besondere Patientengruppen
Kinder und Jugendliche
Es liegen bislang keine ausreichenden Daten zur Pharmakokinetik von Natalizumab bei pädiatrischen MS-Patienten vor.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Im Ames-Test oder humanen Chromosomenaberrationstest wurden keine klastogenen oder mutagenen Wirkungen von Natalizumab beobachtet. Natalizumab zeigte keine Wirkungen auf *in vitro* Testverfahren zur α4-Integrin-positiven Tumorzelllinienproliferation oder -zytotoxizität.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Histidin
Histidin-Monohydrochlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten mit Spritzen aus Polypropylen, Beuteln aus Polyvinylchlorid, Polyethytlen oder Polypropylen sowie Infusionsschläuchen aus Polyvinylchlorid oder Polyurethan beobachtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Verdünnte Lösung
Aus mikrobiologischer Sicht wird nach dem Verdünnen mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion eine sofortige Verwendung der fertigen Infusionslösung empfohlen. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, muss die fertig verdünnte Infusionslösung bei 2 °C bis 8 °C gelagert und innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Die Einhaltung der Lagerungszeiten und –bedingungen vor der Verwendung liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

1 Durchstechflasche pro Umkarton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Hinweise für den Gebrauch

- Die Durchstechflasche ist vor dem Verdünnen und der Anwendung optisch auf Partikel zu prüfen. Wenn Partikel zu erkennen sind und/oder die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht farblos und klar bis leicht opalisierend ist, darf die Flasche nicht verwendet werden.

- Bei der Herstellung der Lösung zur intravenösen (i.v.) Infusion ist auf eine aseptische Arbeitsweise zu achten. Die Kappe ist von der Durchstechflasche abzuziehen. Eine auf eine Spritze aufgesteckte Kanüle ist in der Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche einzustechen und es sind 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aufzuziehen.

- Die 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind zu 100 ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung für Injektionszwecke (9 mg/ml Natriumchlorid) zu geben. Die Lösung ist vorsichtig auf den Kopf und zurück zu drehen, um eine komplette Durchmischung zu erreichen. Nicht schütteln.

- Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

- Das verdünnte Arzneimittel ist vor der Verabreichung optisch auf Partikel oder Verfärbungen zu prüfen. Wenn Verfärbungen oder Fremdstoffe zu sehen sind, darf die Infusionslösung nicht verwendet werden.

- Das verdünnte Arzneimittel muss schnellstmöglich verbraucht werden, in jedem Falle innerhalb von 24 Stunden nach erfolgter Verdünnung. Wenn das verdünnte Arzneimittel bei 2 °C bis 8 °C gelagert wird (nicht einfrieren!), sollte die Lösung erst wieder Raumtemperatur angenommen haben, bevor sie infundiert werden darf.

- Die fertige Infusionslösung muss intravenös über 1 Stunde mit einer Infusionsgeschwindigkeit von etwa 2 ml/Minute verabreicht werden.

- Nach Abschluss der Infusion ist die Infusionsleitung mit 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml Natriumchlorid) zu spülen.

- Jede Durchstechflasche darf nur einmal verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG
Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
6250 Kundl
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER
EU/1/23/1745/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
Datum der Erteilung der Zulassung: 22. September 2023

10. STAND DER INFORMATION
Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND
Lokaler Ansprechpartner:
Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

13. WEITERE INFORMATIONEN
Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Hexal Kundenservice angefordert oder von der Website www.hexal.de (unter „Produkte“) heruntergeladen werden.

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