

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 150 mg natalizumab.

Natalizumab is een recombinant gehumaniseerd anti- α 4-integrine-antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie in een muriene cellijn is geproduceerd.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,4 mg polysorbaat 80 in 1 ml oplossing voor injectie (zie rubriek 4.4 voor meer informatie).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Kleurloze tot lichtgele, bijna doorschijnende tot doorschijnende oplossing, met een pH van 5,8 - 6,4 en een osmolaliteit van 114 – 144 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tysabri is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij volwassenen met zeer actieve relapsing-remitting multipele sclerose (RRMS) in de volgende patiëntengroepen:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie (disease modifying therapy, DMT) (voor uitzonderingen en informatie over wash-outperiodes, zie rubriek 4.4 en 5.1)

of

- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar, en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de magnetische kernspinresonantie (MRI) van de hersenen of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie dient te worden gestart en continu te worden begeleid door medisch specialisten die ervaren zijn in het diagnosticeren en behandelen van neurologische aandoeningen, met tijdige toegang tot MRI. De patiënten moeten worden gecontroleerd op vroege klachten en symptomen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Aan patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld moet de waarschuwingskaart voor patiënten worden gegeven en patiënten moeten over de risico's van het geneesmiddel worden geïnformeerd (zie ook de bijsluiter).

In geval van toediening door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg buiten een klinische omgeving, zelftoediening of toediening door een verzorger (zie hieronder) moet de 'Checklist vóór toediening' worden verstrekt (zie rubriek 4.4 over informatiemateriaal).

Na 2 jaar behandeling moeten patiënten opnieuw worden geïnformeerd over de risico's, met name over het verhoogde risico van PML, en patiënten moeten samen met hun verzorgers worden geïnstrueerd over de vroege klachten en verschijnselen van PML.

Er moeten middelen beschikbaar zijn voor de behandeling van overgevoelighedsreacties en de mogelijkheid voor MRI moet beschikbaar zijn. Er zijn beperkte gegevens voor de subcutane formulering bij de voor Tysabri naïeve patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.4).

Sommige patiënten kunnen zijn blootgesteld aan immunosuppressieve geneesmiddelen (bijv. mitoxantron, cyclofosfamide, azathioprine). Deze geneesmiddelen kunnen een langdurige immunosuppressie veroorzaken, zelfs nadat de toediening is gestaakt. Daarom moet de arts bevestigen dat dergelijke patiënten niet immunogecompromitteerd zijn voordat met de behandeling wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosis voor subcutane toediening is 300 mg per 4 weken. Aangezien elke voorgevulde spuit 150 mg natalizumab bevat, moeten twee voorgevulde spuiten worden toegediend.

Voortgezette behandeling moet zorgvuldig worden heroverwogen bij patiënten bij wie na 6 maanden geen aanwijzingen voor therapeutisch voordeel is aangetoond.

Gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van natalizumab (intraveneuze infusie) na 2 jaar behandeling werden gegenereerd uit gecontroleerd, dubbelblind onderzoek. Na 2 jaar mag een voortgezette therapie alleen worden overwogen na een nieuwe beoordeling van de mogelijke voor- en nadelen. Patiënten moeten opnieuw worden geïnformeerd over de risicofactoren voor PML, zoals de duur van de behandeling, het gebruik van immunosuppressiva voorafgaand aan het ontvangen van het geneesmiddel en de aanwezigheid van anti-John Cunningham virus (JCV)-antilichamen (zie rubriek 4.4).

Hernieuwde toediening

De werkzaamheid van hernieuwde toediening is niet vastgesteld, voor veiligheid (zie rubriek 4.4).

Elke verandering in de wijze van toediening van het geneesmiddel moet 4 weken na de vorige dosis plaatsvinden.

Speciale populaties

Ouderen

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar vanwege een gebrek aan gegevens in deze populatie.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van nier- en leverfunctiestoornissen.

Het eliminatiemechanisme en de resultaten van de farmacokinetische evaluatie van de populatie suggereren dat bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis dosisaanpassing niet noodzakelijk is.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

Wijze van toediening

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is uitsluitend bestemd voor subcutane (s.c.) injectie. Het is niet bedoeld voor intraveneuze (i.v.) infusie.

Twee voorgevulde spuiten moeten direct na elkaar worden toegediend (totale dosis 300 mg). De tweede injectie moet uiterlijk 30 minuten na de eerste injectie worden toegediend.

De plaatsen voor subcutane injectie zijn het dijbeen, de buik (ten minste 6 cm afstand tot de navel) of de achterzijde van de bovenarm (deze laatste locatie uitsluitend indien de injectie wordt toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of een verzorger). De injectie mag niet worden toegediend in een deel van het lichaam waar de huid geïrriteerd, rood, gekneusd, geïnfecteerd is of op enigerlei wijze littekens vertoont. Bij het terugtrekken van de spuit uit de injectieplaats moet de zuiger worden losgelaten terwijl de naald er recht uit wordt getrokken. Door de zuiger los te laten kan de naaldbeschermer de naald bedekken. De tweede injectie moet meer dan 3 cm verwijderd zijn van de eerste injectieplaats (zie de toedieningsinstructies aan het einde van de bijsluiter).

Natalizumab naïeve patiënten moeten tijdens de injectie en gedurende 1 uur daarna worden geobserveerd op klachten en symptomen van reacties op de injectie, waaronder overgevoeligheid, bij de eerste zes doses van natalizumab. Voor patiënten die met natalizumab behandeld worden en die al ten minste zes doses hebben gekregen, ongeacht de wijze van toediening die gebruikt is voor de eerste zes doses natalizumab, kan de observatietijd van 1 uur na de injectie voor daaropvolgende subcutane injecties naar klinisch oordeel worden verkort of geschrapt als de patiënten geen injectiereacties/infusioreacties hebben ondervonden.

Toediening buiten de klinische omgeving

Door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg buiten een klinische omgeving (bijvoorbeeld thuis) toegediende injecties met natalizumab kunnen worden overwogen voor patiënten die eerder ten minste zes doses natalizumab goed hebben verdragen, d.w.z. zonder overgevoeligheidsreacties. De beslissing om een patiënt injecties te laten krijgen buiten een klinische omgeving moet worden genomen na beoordeling en aanbeveling van de medisch specialist. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen alert te zijn op de vroege klachten en symptomen van PML (zie rubriek 4.4 voor nadere informatie over PML en informatiemateriaal).

Zelftoediening of toediening door een verzorger

Zelftoediening door de patiënt of toediening door een verzorger kan worden overwogen voor patiënten die eerder ten minste zes doses natalizumab goed hebben verdragen, d.w.z. zonder overgevoeligheidsreacties. De beslissing moet worden genomen na beoordeling en aanbeveling van de medisch specialist.

Patiënten of verzorgers moeten ten minste twee doses (elk bestaande uit twee injecties) toedienen via de subcutane toedieningsweg onder begeleiding van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Zij moeten worden geïnstrueerd om vóór iedere dosis de patiëntenwaarschuwingskaart te lezen en de 'Checklist vóór toediening' door te nemen. Patiënten of verzorgers moet worden geadviseerd alert te blijven op de vroege tekenen en symptomen van PML (zie rubriek 4.4 voor nadere informatie over PML en informatiemateriaal) en om, indien zich een overgevoeligheidsreactie voordoet, te stoppen met de toediening en onmiddellijk medische hulp in te roepen.

Na een behandelingspauze van 3 maanden of langer moeten de zes volgende doses worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, vanwege de mogelijkheid van een overgevoeligheidsreactie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Patiënten met een verhoogd risico op een opportunistische infectie, inclusief immunogecompromitteerde patiënten (inclusief diegenen die momenteel immunosuppressieve therapie ontvangen of die door eerdere therapieën immunogecompromitteerd zijn geraakt) (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Combinatie met andere DMT's.

Bekende actieve maligniteiten, behalve bij patiënten met cutaan basaalcelcarcinoom.

4.4 Bijzonder waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Het gebruik van dit geneesmiddel is in verband gebracht met een verhoogd risico op PML, een opportunistische infectie die door het JC-virus wordt veroorzaakt, die fataal kan zijn of kan resulteren in ernstige invaliditeit. Vanwege dit verhoogde risico op het ontwikkelen van PML moeten de

voordelen en risico's van behandeling per patiënt door de behandelend specialist en de patiënt opnieuw worden overwogen; patiënten moeten tijdens de gehele behandeling met regelmatige tussenpozen worden gemonitord en dienen samen met hun verzorgers te worden geïnstrueerd over de vroege tekenen en symptomen van PML. Het JC-virus veroorzaakt ook JCV-granulairecelneuronopathie (GCN), die is gemeld bij patiënten behandeld met dit geneesmiddel. De symptomen van JCV-GCN lijken op de symptomen van PML (d.w.z. cerebellair syndroom).

De volgende risicofactoren worden in verband gebracht met een verhoogd risico op PML:

- De aanwezigheid van anti-JCV-antilichamen.
- De duur van de behandeling, met name langer dan 2 jaar. Na 2 jaar moeten alle patiënten opnieuw worden geïnformeerd over het risico op PML met het geneesmiddel.
- Gebruik van immunosuppressiva voorafgaand aan het ontvangen van het geneesmiddel.

Patiënten met een positieve uitslag voor anti-JCV-antilichamen hebben een hoger risico op het ontwikkelen van PML dan patiënten met een negatieve uitslag voor anti-JCV-antilichamen. Patiënten met alle drie de risicofactoren voor PML (te weten een positieve uitslag voor anti-JCV-antilichamen **en** langer dan 2 jaar behandeld met dit geneesmiddel **en** eerder behandeld met een immunosuppressivum) lopen een significant groter risico op het ontwikkelen van PML.

Bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die met natalizumab zijn behandeld en niet eerder immunosuppressiva hebben gebruikt, wordt de hoogte van de anti-JCV-antilichaamrespons (index) geassocieerd met de hoogte van het risico op PML.

Bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten wordt gesuggereerd dat dosering met verlengde intervallen van natalizumab (gemiddeld doseringsinterval van ongeveer 6 weken) in verband wordt gebracht met een klinisch en statistisch significant lager risico op PML, in vergelijking met goedgekeurde dosering. Als dosering met verlengde intervallen wordt toepast, is voorzichtigheid geboden omdat de werkzaamheid van dosering met verlengde intervallen niet is vastgesteld en de hiermee gepaard gaande risico-batenverhouding momenteel niet bekend is (zie rubriek 5.1). De afname van het risico op PML is gebaseerd op gegevens van de intraveneuze toedieningsweg. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid of de werkzaamheid van deze dosering met verlengde intervallen en de subcutane toedieningsweg. Meer informatie kunt u vinden in de 'Informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling'.

Bij patiënten met een vermeend hoog risico bij deze behandeling mag de behandeling alleen worden voortgezet wanneer de voordelen opwegen tegen de nadelen. Raadpleeg voor de PML-risicoschattingen bij de verschillende subgroepen patiënten de 'Informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling'.

Het testen op anti-JCV-antilichamen

Het testen op anti-JCV-antilichamen levert ondersteunende informatie op voor risicofactoren van behandeling met dit geneesmiddel. Testen op anti-JCV-antilichamen in serum voorafgaand aan de start van de therapie of bij patiënten die het geneesmiddel ontvangen terwijl hun antilichamenstatus onbekend is, verdient aanbeveling. Patiënten met een negatieve anti-JCV-antilichaamtest kunnen toch nog risico lopen op PML bijvoorbeeld vanwege een nieuwe JCV-infectie, fluctuerende status van de antilichamen of een vals-negatieve uitslag. Het elke 6 maanden opnieuw testen van patiënten met een negatieve anti-JCV-antilichaamtest verdient aanbeveling. Het verdient ook aanbeveling om patiënten met een lage index die niet eerder immunosuppressiva hebben gebruikt elke 6 maanden opnieuw te testen als ze eenmaal het punt hebben bereikt waarop ze 2 jaar zijn behandeld.

De anti-JCV-antilichaamtest (ELISA) mag niet worden gebruikt voor het diagnosticeren van PML. Het gebruik van plasmaferese/plasma-uitwisseling (PLEX) of intraveneus immunoglobuline (IVIg) kan een zinvolle interpretatie van tests op anti-JCV-antilichamen beïnvloeden. Patiënten mogen binnen twee weken na PLEX niet op anti-JCV-antilichamen worden getest vanwege de verwijdering van antilichamen uit het serum, of binnen 6 maanden na IVIg (d.w.z. 6 maanden = 5 halfwaardetijden voor immunoglobulinen).

Zie de 'Informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling' voor nadere informatie over het testen op anti-JCV-antilichamen.

MRI screening op PML

Voorafgaand aan behandeling met dit geneesmiddel moet als referentie een recente MRI (doorgaans niet ouder dan 3 maanden) beschikbaar zijn. De MRI moet ten minste jaarlijks worden herhaald. Voor patiënten met een hoger risico op PML moeten frequentere MRI's worden overwogen (bijv. om de 3 tot 6 maanden) met gebruik van een verkort protocol. Daartoe behoren:

- Patiënten die alle drie de risicofactoren voor PML hebben (d.w.z. ze zijn anti-JCV-antilichaam-positief **en** ze zijn meer dan 2 jaar met dit geneesmiddel behandeld, **en** ze hebben eerder immunosuppressiva gekregen),

of

- Patiënten met een hoge anti-JCV-antilichaamindex die meer dan 2 jaar met dit geneesmiddel zijn behandeld en die niet eerder zijn behandeld met immunosuppressiva.

Recent bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij een index kleiner of gelijk aan 0,9 en boven 1,5 aanzienlijk stijgt voor patiënten die langer dan 2 jaar met dit geneesmiddel zijn behandeld (zie de 'Informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling' voor nadere informatie).

PML moet worden overwogen als een differentiaaldiagnose bij MS-patiënten die natalizumab gebruiken en neurologische symptomen en/of nieuwe hersenlaesies op MRI vertonen. Er zijn gevallen gemeld van asymptomatische PML op basis van MRI en positief JCV-DNA in de liquor cerebrospinalis.

Voor nadere informatie over het behandelen van het risico op PML bij met natalizumab behandelde patiënten moeten artsen de 'Informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling' raadplegen.

Wanneer PML of JCV-GCN wordt vermoed, moet de verdere toediening worden opgeschort totdat PML is uitgesloten.

De behandelend specialist moet de patiënt beoordelen om vast te stellen of de symptomen kenmerkend zijn voor een neurologische disfunctie, en als dat het geval is, of deze symptomen typerend zijn voor MS of mogelijk duiden op PML of JCV-GCN. Wanneer er enige twijfel is, dient verdere beoordeling, inclusief een MRI-scan bij voorkeur met contrast (vergeleken met de MRI in de uitgangssituatie voorafgaand aan de behandeling), onderzoek van de liquor op viraal DNA van het JC-virus en herhaalde neurologische beoordelingen te worden overwogen zoals beschreven in de Informatie en behandelrichtlijnen voor de arts (zie Informatiemateriaal). Zodra de arts PML en/of JCV-GCN heeft uitgesloten (zo nodig door herhaald klinisch en/of beeldvormend onderzoek en/of laboratoriumonderzoek als de klinische verdenking blijft bestaan), kan de toediening worden hervat.

De arts moet met name alert zijn op die symptomen die op PML of JCV-GCN duiden die de patiënt zelf mogelijk niet opmerkt (bijv. cognitieve, psychiatrische symptomen of cerebellair syndroom). Aan patiënten moet ook worden geadviseerd hun partner of verzorgers te informeren over hun behandeling, omdat zij symptomen kunnen opmerken waar de patiënt zich niet van bewust is.

PML is gemeld na het stoppen van de behandeling met dit geneesmiddel bij patiënten die ten tijde van het stoppen geen tekenen vertoonden die duiden op PML. Patiënten en artsen dienen tot ongeveer 6 maanden na het stoppen van de behandeling met Tysabri hetzelfde monitoringprotocol te volgen en alert te blijven op eventuele nieuwe tekenen of symptomen die kunnen duiden op PML.

Als een patiënt PML ontwikkelt, moet de toediening van dit geneesmiddel permanent worden gestaakt.

Bij immunogecompromitteerde patiënten met PML is na reconstitutie van het immuunsysteem een verbetering waargenomen.

Op basis van een retrospectieve analyse van patiënten die met natalizumab zijn behandeld sinds het is goedgekeurd, is er geen verschil waargenomen tussen patiënten die PLEX hebben ontvangen en patiënten die geen PLEX hebben ontvangen wat betreft de overleving 2 jaar na de PML-diagnose. Raadpleeg de 'informatie voor de artsen en richtlijnen voor de behandeling' voor andere overwegingen met betrekking tot het beheren van PML.

PML en IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

IRIS komt voor bij bijna alle PML-patiënten die zijn behandeld met dit geneesmiddel na stopzetten of verwijderen van het geneesmiddel. Verondersteld wordt dat IRIS het gevolg is van herstel van de immunofunctie bij patiënten met PML, wat tot ernstige neurologische complicaties kan leiden en fataal kan zijn. Controle op het ontwikkelen van IRIS en de juiste behandeling voor de hiermee gepaard gaande ontsteking tijdens herstel van PML, moet plaats vinden (zie voor meer informatie de informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling van patiënten).

Infecties, waaronder andere opportunistische infecties

Er zijn bij gebruik van dit geneesmiddel andere opportunistische infecties gemeld, voornamelijk bij patiënten met de ziekte van Crohn die immunogecompromitteerd waren of bij patiënten met significante comorbiditeit. Een verhoogd risico van andere opportunistische infecties bij het gebruik van het geneesmiddel bij patiënten zonder deze comorbiditeit kan momenteel echter niet worden uitgesloten. Er werden ook opportunistische infecties waargenomen bij patiënten die met dit geneesmiddel als monotherapie werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Deze behandeling vergroot het risico op het ontwikkelen van encefalitis en meningitis veroorzaakt door herpessimplex- en varicellazostervirussen. Ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen zijn gemeld in de postmarketingervaringen bij patiënten met multipale sclerose die de behandeling krijgen (zie rubriek 4.8). Als zich herpesencefalitis of -meningitis voordoet, moet het geneesmiddel worden gestaakt en moet een geschikte behandeling voor herpesencefalitis of -meningitis worden toegepast.

Acute retinale necrose (ARN) is een zeldzame, plots optredende virale infectie van het netvlies die veroorzaakt wordt door een herpesvirus (bijvoorbeeld het varicellazostervirus). ARN is waargenomen bij patiënten die dit geneesmiddel kregen toegediend en kan leiden tot blindheid. Patiënten met symptomen zoals verminderde gezichtsscherpte, roodheid en pijnlijk oog moeten worden doorverwezen voor onderzoek van het netvlies op ARN. Wanneer ARN klinisch is gediagnosticeerd, moet voor deze patiënten stopzetting van toediening van dit geneesmiddel worden overwogen.

Voorschrijvers moeten zich bewust zijn van de kans dat er tijdens de therapie andere opportunistische infecties kunnen optreden en moeten deze meenemen in de differentiaaldiagnose van infecties die bij met Tysabri behandelde patiënten optreden. Als een opportunistische infectie wordt vermoed, moet de dosering worden opgeschort totdat een dergelijke infectie op basis van nader onderzoek is uitgesloten.

Als een patiënt die dit geneesmiddel ontvangt een opportunistische infectie ontwikkelt, moet de toediening van het geneesmiddel permanent worden gestaakt.

Informatiemateriaal

Alle artsen die overwegen het geneesmiddel voor te schrijven, moeten ervoor zorgen dat zij vertrouwd zijn met de Informatie en behandelrichtlijnen voor de arts.

Artsen moeten de voordelen en risico's van de natalizumab-therapie met de patiënt bespreken en een waarschuwingskaart voor patiënten meegeven. Patiënten moeten worden geïnstrueerd dat als zij een infectie ontwikkelen, zij de arts moeten informeren dat zij met dit geneesmiddel worden behandeld.

Artsen moeten de patiënt informeren over het belang van een ononderbroken toediening, met name tijdens de eerste maanden van de behandeling (zie 'Overgevoeligheid').

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab subcutane injectie toedienen buiten een klinische omgeving, bijvoorbeeld thuis, moeten voor iedere patiënt vóór elke toediening de 'Checklist vóór toediening' doornemen. In geval van toediening door de patiënt of door een verzorger moeten zij worden geïnstrueerd vóór iedere dosis de 'Checklist vóór toediening' door te nemen.

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties zijn in verband gebracht met dit geneesmiddel, inclusief, voor de intraveneuze infusie, ernstige systemische reacties (zie rubriek 4.8).

Deze reacties traden meestal binnen een uur na toediening op. Het risico op overgevoeligheid was het grootst bij de eerste infusies en bij patiënten die opnieuw blootgesteld werden aan de behandeling na een initiële korte blootstelling (één of twee infusies) en na een langere periode (3 maanden of langer) zonder behandeling. Er dient echter bij iedere toediening rekening te worden gehouden met de kans op overgevoelighedsreacties.

Patiënten moeten tijdens de subcutane injecties en gedurende 1 uur erna worden geobserveerd op klachten en symptomen van reacties op de

injectie, waaronder overgevoeligheid (zie rubriek 4.2 en 4.8). Er moeten middelen beschikbaar zijn voor adequate behandeling van overgevoelighedsreacties. In geval van toediening door de patiënt of door een verzorger moet deze worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van overgevoelighedsreacties. Indien een overgevoelighedsreactie optreedt, moet patiënten en verzorgers worden geadviseerd te stoppen met de toediening en onmiddellijk medische hulp in te roepen.

Bij de eerste symptomen van of aanwijzingen voor overgevoeligheid moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt en moet worden gestart met adequate behandeling.

Bij patiënten die een overgevoelighedsreactie hebben doorgemaakt, moet de behandeling met natalizumab permanent worden gestaakt.

Er zijn beperkte gegevens voor de subcutane formulering bij de voor Tysabri naïeve patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel in combinatie met andere immunosuppressiva en antineoplastische therapie is niet volledig vastgesteld. Door gelijktijdig gebruik van deze middelen met dit geneesmiddel kan het infectierisico toenemen, inclusief het risico van opportunistische infecties, en een dergelijk gebruik is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

In fase 3 klinisch onderzoek bij MS met intraveneuze infusie van natalizumab werd geen verband gezien tussen een hoger percentage infecties en een gelijktijdige behandeling van een exacerbatie met een kortdurende kuur corticosteroiden. Korte kuren met corticosteroiden kunnen in combinatie met dit geneesmiddel worden gebruikt.

Eerdere behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met immunosuppressieve geneesmiddelen, is het risico op PML verhoogd.

Uit gegevens afkomstig van een observationeel onderzoek is gebleken dat er geen verhoogd risico op PML is voor de groep patiënten die van fingolimod, dimethylfumaraat of teriflunomide overschakelen op natalizumab, in vergelijking met de groep patiënten die overschakelen van bèta-interferon of glatirameeracetaat.

Er zijn geen onderzoeken gedaan om de veiligheid van natalizumab te evalueren bij het overschakelen van patiënten van andere DMT's dan bèta-interferon, glatirameeracetaat, fingolimod, dimethylfumaraat en teriflunomide. Het is niet bekend of patiënten die van andere therapieën overschakelen op natalizumab een verhoogd risico op PML hebben in vergelijking met patiënten die overschakelen van de hierboven genoemde DMT's; daarom dienen deze patiënten vaker te worden gecontroleerd (d.w.z. vergelijkbaar met patiënten die overschakelen van immunosuppressiva op natalizumab).

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die eerder immunosuppressiva hebben ontvangen zodat de immuunfunctie voldoende tijd heeft zich weer te herstellen. Artsen moeten elk individueel geval evalueren om te bepalen of er bewijzen zijn voor een immunogecompromitteerde toestand voorafgaand aan de start van de behandeling (zie rubriek 4.3).

Bij het overschakelen van patiënten van een andere DMT op dit geneesmiddel moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie om een aanvullend immuueffect te vermijden terwijl tegelijkertijd het risico op ziektereactivering tot een minimum moet worden beperkt. Voorafgaand aan het starten met de behandeling wordt een volledige bloedceltelling (CBC, inclusief lymfocyten) aanbevolen om zeker te stellen dat immuueffecten van de vorige therapie (d.w.z. cytopenie) zijn verdwenen.

Patiënten kunnen direct van bèta-interferon of glatirameeracetaat op natalizumab overschakelen mits er geen tekenen zijn van relevante behandelingsgerelateerde afwijkingen zoals neutropenie en lymfopenie.

Bij het overschakelen van dimethylfumaraat dient de wash-outperiode voldoende te zijn om het lymfocytenaantal te herstellen voordat de behandeling wordt gestart.

Na het stoppen met fingolimod keert het lymfocytenaantal binnen 1 tot 2 maanden na het stoppen met de therapie progressief terug naar het normale bereik. De wash-outperiode dient voldoende te zijn om het lymfocytenaantal te herstellen voordat de behandeling wordt gestart.

Teriflunomide wordt langzaam uit het plasma geëlimineerd. Zonder een versnelde eliminatieprocedure kan klaring van teriflunomide uit plasma van een aantal maanden tot maximaal 2 jaar duren. Een versnelde eliminatieprocedure als gedefinieerd in de Samenvatting van de productkenmerken van teriflunomide wordt aanbevolen, of als alternatief dient de wash-outperiode niet korter te zijn dan 3,5 maanden. Voorzichtigheid met betrekking tot mogelijke gelijktijdige immuueffecten is nodig wanneer patiënten van teriflunomide worden overgeschakeld op dit geneesmiddel.

Alemtuzumab heeft zeer langdurige immunosuppressieve effecten. Daar de werkelijke duur van deze effecten niet bekend is, wordt het starten van de behandeling met dit geneesmiddel na alemtuzumab niet aanbevolen tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's voor de individuele patiënt.

Immunogeniciteit

Exacerbaties van de ziekte of injectiegerelateerde bijwerkingen kunnen wijzen op de ontwikkeling van antilichamen tegen natalizumab. In dergelijke gevallen moet de aanwezigheid van antilichamen worden onderzocht en als in een test ter bevestiging na minstens 6 weken deze uitslag positief blijft, moet de behandeling worden gestaakt, omdat er een relatie bestaat tussen persisterende antilichamen en een aanzienlijke daling van de effectiviteit van dit geneesmiddel en een toegenomen incidentie van overgevoelighedsreacties (zie rubriek 4.8).

Omdat patiënten die een initiële korte blootstelling aan dit geneesmiddel hebben ondergaan, gevolgd door een langere periode zonder behandeling, bij het hervatten van de behandeling een hoger risico lopen op het ontwikkelen van anti-natalizumab antilichamen en/of overgevoeligheid, moet de aanwezigheid van antilichamen worden onderzocht en als deze uitslag in een test ter bevestiging na minstens 6 weken positief blijft, mag de patiënt niet verder met natalizumab worden behandeld (zie rubriek 5.1).

Hepatische reacties

Gevalen van leverbeschadiging zijn als spontane ernstige bijwerking gemeld in de postmarketingfase (zie rubriek 4.8). Deze leverbeschadiging kan op elk moment in de behandeling optreden, zelfs na de eerste dosis. In sommige gevallen trad de reactie opnieuw op nadat de behandeling werd hervat. Sommige patiënten met abnormale leverfunctiewaarden in hun medische voorgeschiedenis hadden een exacerbatie van abnormale leverfunctiewaarden tijdens de behandeling. Patiënten moeten worden gecontroleerd zoals dat gebruikelijk is voor leverfunctiestoornissen en moeten de instructie krijgen om contact op te nemen met hun arts als zich klachten en symptomen voordoen die wijzen op leverbeschadiging, zoals

geelzucht en braken. In gevallen van aanzienlijke leverbeschadiging moet de behandeling met dit geneesmiddel worden gestopt.

Trombocytopenie

Er is trombocytopenie, met inbegrip van immuuntrombocytopenische purpura (ITP), gemeld bij het gebruik van natalizumab. Vertraging in de diagnose en behandeling van trombocytopenie kan leiden tot ernstige en levensbedreigende gevolgen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als ze tekenen van ongebruikelijke of langdurige bloeding, petechiën of spontane blauwe plekken ervaren. Als er trombocytopenie wordt vastgesteld, dient het stopzetten van de behandeling met natalizumab te worden overwogen.

Stoppen met de therapie

Als wordt besloten te stoppen met de behandeling met natalizumab, moet de arts zich ervan bewust zijn dat natalizumab gedurende ongeveer 12 weken na de laatste dosis in het bloed blijft en daar farmacodynamische effecten heeft (bijv. verhoogd aantal lymfocyten). Als tijdens deze periode met een andere therapie wordt gestart, heeft dit een gelijktijdige blootstelling aan natalizumab tot gevolg. Bij geneesmiddelen als interferon en glatirameeracetaat werd gelijktijdige blootstelling tijdens deze periode in klinisch onderzoek niet in verband gebracht met veiligheidsrisico's. Er zijn geen gegevens beschikbaar over MS-patiënten betreffende de gelijktijdige blootstelling aan immunosuppressiva. Bij gebruik van deze geneesmiddelen na staken van de toediening van natalizumab kan de immunosuppressieve werking worden versterkt. Dit moet per geval zorgvuldig worden overwogen, en een wash-outperiode van natalizumab kan noodzakelijk zijn. Korte kuren met steroïden ter behandeling van relapses werden in klinisch onderzoek niet in verband gebracht met een toename van infecties.

Gehalte polysorbaat 80 (E 433)

Dit geneesmiddel bevat 0,4 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit. Dit komt overeen met 0,8 mg per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (300 mg natalizumab), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Natalizumab is gecontra-indiceerd in combinatie met andere DMT's (zie rubriek 4.3).

Immunisaties

In een gerandomiseerd open-label-onderzoek met 60 patiënten met relapsing MS werd bij patiënten die gedurende 6 maanden met dit geneesmiddel werden behandeld, geen significant verschil waargenomen in de humorale immunerespons op een antigeen dat een eerdere immunerespons oproept (tetanustoxoïd) en een slechts iets langzamere en gereduceerde humorale immunerespons op een neoantigeen (keyhole limpet haemocyanin) in vergelijking met een onbehandelde controlegroep. Levende vaccins zijn niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Als een vrouw tijdens het gebruik van dit geneesmiddel zwanger wordt, moet staken van de behandeling met het geneesmiddel worden overwogen. Bij een afweging van de voordelen en risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt en het mogelijk terugkeren van de ziekteactiviteit nadat met het geneesmiddel is gestopt.

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit klinische onderzoeken, een prospectief zwangerschapsregister, postmarketinggevallen en de beschikbare literatuur suggereren niet dat blootstelling aan dit geneesmiddel een effect heeft op de uitkomst van zwangerschap.

Het voltooide prospectieve Tysabri-zwangerschapsregister bevatte 355 zwangerschappen met beschikbare uitkomsten. Er waren 316 levende geboortes, waarvan bij 29 werd gemeld dat zij aangeboren afwijkingen hadden. Zestien van de 29 werden geclassificeerd als ernstige afwijkingen. Het percentage afwijkingen komt overeen met de afwijkingpercentages gemeld in andere zwangerschapsregisters van MS-patiënten. Er is geen bewijs van een specifiek patroon van aangeboren afwijkingen met dit geneesmiddel.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar behandeling met natalizumab bij zwangere vrouwen.

In de postmarketingssituatie zijn trombocytopenie en anemie gemeld bij zuigelingen van vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan natalizumab. Het wordt aanbevolen de plaatjestelling, hemoglobinewaarde en hematocrietwaarde te controleren bij pasgeborenen van vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan natalizumab.

Dit geneesmiddel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het duidelijk noodzakelijk is. Als een vrouw zwanger wordt terwijl ze natalizumab gebruikt, dient stopzetting van het gebruik van natalizumab overwogen te worden.

Borstvoeding

Natalizumab wordt uitgescheiden in de moedermelk. Niet bekend is welk effect natalizumab op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met natalizumab.

Vruchtbaarheid

Verminderde vruchtbaarheid van vrouwelijke cavia's werd waargenomen in één onderzoek bij doses hoger dan de humane dosis; natalizumab had geen invloed op de mannelijke vruchtbaarheid. Het wordt als onwaarschijnlijk beschouwd dat natalizumab de vruchtbaarheid bij mensen beïnvloedt na gebruik van de maximale aanbevolen dosis.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tysabri heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden na toediening van natalizumab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het waargenomen veiligheidsprofiel voor subcutaan toegediende natalizumab kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van intraveneus toegediende natalizumab, met uitzondering van pijn op de injectieplaats. De totale frequentie van pijn op de injectieplaats was vaak met 4% (3/71) voor proefpersonen die natalizumab 300 mg om de 4 weken subcutaan kregen toegediend.

In placebogecontroleerd onderzoek bij 1.617 MS-patiënten die gedurende maximaal 2 jaar met natalizumab (intraveneuze infusie) werden behandeld (placebo: 1.135) traden bij 5,8% van de patiënten die met natalizumab werden behandeld, bijwerkingen op die tot het staken van de behandeling leidden (placebo: 4,8%). Tijdens de 2 jaar die de onderzoeken hebben geduurd, werden bijwerkingen gemeld door 43,5% van de patiënten die met natalizumab werden behandeld (placebo: 39,6%).

Uit klinische onderzoeken bij 6.786 patiënten die zijn behandeld met natalizumab (intraveneuze infusie), waren de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn (32%), nasofaryngitis (27%), vermoeidheid (23%), urineweginfectie (16%), nausea (15%), artralgie (14%) en duizeligheid (11%) gerelateerd aan de toediening van natalizumab.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen voortkomend uit klinische onderzoeken, veiligheidsonderzoeken na vergunningverlening en spontane meldingen worden in Tabel 1 hieronder gepresenteerd. Volgens de systeem/orgaanklassen zijn ze in de volgende rubrieken ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Nasofaryngitis Urinerweginfectie	Herpesinfectie	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie	Herpes oftalmisch	Herpes-meningo-encefalitis JC-virus granulairecel-neuropathie Necrotiserende herpes-retinopathie
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>		Anemie	Trombocytopenie Immuuntrombocytopenische purpura (ITP) Eosinofilie	Hemolytische anemie Kernhoudende rode cellen	
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>		Overgevoeligheid	Anafylactische reactie Immuunreconstitutie-ontstekings-syndroom		
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Duizeligheid Hoofdpijn				
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>		Overmatig blozen			
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		Dyspneu			
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>	Nausea	Braken			
<i>Lever- en gal-aandoeningen</i>				Hyperbilirubinemie	Leverletsel
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Pruritus Uitslag Urticaria		Angio-oedeem	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Artralgie				
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vermoeidheid	Pyrexie Koude rillingen Reactie op de infuusplaats Injectieplaats-reactie	Gezichts-oedeem		
<i>Onderzoeken</i>		Leverenzym verhoogd Geneesmiddel-specifieke antistof aanwezig			
<i>Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	Infusie-gerelateerde reactie				

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties traden meestal op binnen een uur na toediening van de subcutane injecties. Het aantal onderzochte patiënten in de DELIVER- en REFINE-onderzoeken was laag (zie rubriek 5.1).

In 2 jaar duren gecontroleerd klinisch onderzoek bij MS-patiënten die intraveneus natalizumab kregen, traden bij maximaal 4% van de patiënten overgevoelighedsreacties op. Anafylactische/anafylactoïde reacties traden op bij minder dan 1% van de patiënten die dit geneesmiddel ontvingen. Overgevoelighedsreacties traden gewoonlijk op tijdens de infusie of maximaal binnen 1 uur na voltooiing van de infusie (zie rubriek 4.4). Bij postmarketingervaringen zijn meldingen gedaan van overgevoelighedsreacties waarbij zich een of meer van de volgende gerelateerde symptomen voordeden: hypotensie, hypertensie, pijn op de borst, last van de borst, dyspneu, angio-oedeem, naast meer gebruikelijke symptomen als huiduitslag en urticaria.

Immunogeniciteit

In 2 jaar durende gecontroleerde klinische onderzoeken bij MS-patiënten die intraveneus natalizumab kregen, werden bij 10% van de patiënten antilichamen tegen natalizumab ontdekt. Bij ongeveer 6% van de patiënten ontwikkelden zich persisterende anti-natalizumab-antilichamen (een positieve test die bij opnieuw testen minimaal 6 weken later reproduceerbaar was). Bij nog eens 4% van de patiënten werden slechts eenmalig antilichamen gedetecteerd. Persisterende antilichamen werden in verband gebracht met een aanzienlijke daling in de effectiviteit van natalizumab en een verhoogde incidentie van overgevoelighedsreacties. Andere infusiegerelateerde bijwerkingen die in verband werden gebracht met persisterende antilichamen zijn onder meer rigors, misselijkheid, braken en roodheid in het gezicht (zie rubriek 4.4). In het 32 weken durende DELIVER-onderzoek bij MS-patiënten die niet eerder waren blootgesteld aan natalizumab, ontwikkelden zich aanhoudende anti-natalizumab-antilichamen bij 1 proefpersoon (4%) van 26 proefpersonen die natalizumab subcutaan kregen toegediend. Antilichamen werden slechts één keer gedetecteerd bij 5 andere proefpersonen (19%). In het 60-weken durende REFINE-onderzoek bij MS-patiënten was bij geen van de proefpersonen (136 proefpersonen) die tijdens het onderzoek overstapten van intraveneuze toediening van natalizumab naar subcutane toediening, sprake van detecteerbare ADA (zie rubriek 5.1).

Als de aanwezigheid van persisterende antilichamen, na ongeveer 6 maanden behandeling, wordt vermoed, op basis van de verminderde werkzaamheid of op basis van het optreden van infusiegerelateerde bijwerkingen, kunnen deze 6 weken na de eerste positieve test met een volgende test worden gedetecteerd en bevestigd. Daar bij een patiënt met persisterende antilichamen de werkzaamheid kan afnemen of de incidentie van overgevoelighedsreacties kan toenemen, moet de behandeling worden gestaakt bij patiënten die persisterende antilichamen ontwikkelen.

Infecties, inclusief PML en opportunistische infecties

In 2 jaar duren gecontroleerd klinisch onderzoek bij MS-patiënten was het infectiepercentage ongeveer 1,5 per patiëntjaar bij zowel de patiënten die met natalizumab (intraveneus) werden behandeld als bij de patiënten die placebo ontvingen. De aard van de infecties was bij patiënten die met natalizumab werden behandeld en bij patiënten die met placebo werden behandeld, meestal gelijk. Bij klinisch onderzoek naar MS werd één geval van *cryptosporidium*-diarree gemeld. In andere klinische onderzoeken zijn gevallen van andere opportunistische infecties gemeld, waarvan sommige fataal waren. De meerderheid van de patiënten heeft tijdens infecties de behandeling met natalizumab niet onderbroken en met geschikte behandeling vond herstel plaats.

Tijdens klinische onderzoeken werden herpesinfecties (varicellazostervirus, herpessimplexvirus) iets vaker waargenomen bij patiënten die met natalizumab werden behandeld dan bij patiënten die een placebo kregen. Bij de postmarketingervaringen zijn ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen van encefalitis en meningitis veroorzaakt door herpessimplex- of varicellazostervirussen gemeld bij patiënten met multipele sclerose die natalizumab kregen. De duur van de behandeling met natalizumab vóór de aanvang liep uiteen van een paar maanden tot verscheidene jaren (zie rubriek 4.4).

Bij postmarketingervaringen zijn zeldzame gevallen van acute retinale necrose (ARN) waargenomen bij patiënten die dit geneesmiddel kregen toegediend. Er hebben zich enkele gevallen voorgedaan bij patiënten met herpesinfecties in het centrale zenuwstelsel (zoals herpesmeningitis en -encefalitis). Ernstige gevallen van ARN in één of beide ogen hebben bij sommige patiënten geleid tot blindheid. De behandeling bestond in deze gevallen uit antivirale therapie en, in enkele gevallen, een chirurgische ingreep (zie rubriek 4.4).

In klinisch onderzoek, postmarketing observationeel onderzoek en postmarketing passief toezicht is PML gemeld. PML leidt doorgaans tot ernstige invaliditeit of overlijden (zie rubriek 4.4). Er zijn ook gevallen van JCV-GCN gemeld tijdens postmarketing-gebruik van dit geneesmiddel. De symptomen van JCV-GCN lijken op die van PML.

Hepatische reacties

Spontane gevallen van ernstige leverbeschadigingen, verhoogde leverfunctiewaarden en hyperbilirubinemie werden gemeld tijdens de postmarketingfase (zie rubriek 4.4).

Anemie en hemolytische anemie

Zeldzame, ernstige gevallen van anemie en hemolytische anemie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met natalizumab in postmarketing observationele onderzoeken.

Effecten op laboratoriumonderzoek

In 2 jaar durende gecontroleerde klinische onderzoeken bij MS-patiënten werd behandeling met natalizumab in verband gebracht met een stijging van het aantal circulerende lymfocyten, monocyten, eosinofielen, basofielen en kernhoudende rode bloedcellen. Er werd geen toename in neutrofielen waargenomen. Stijgingen vanaf de uitgangssituatie voor lymfocyten, monocyten, eosinofielen en basofielen varieerden voor individuele celtypes van 35% tot 140%, maar de gemiddelde celtellingen bleven binnen de normaalwaarden bij intraveneuze toediening. Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel werden kleine dalingen in de waarden voor hemoglobine (gemiddelde daling 0,6 g/dl), hematocriet (gemiddelde daling 2%) en rode bloedcellen (gemiddelde daling $0,1 \times 10^6/l$) waargenomen. Alle veranderingen in hematologische variabelen waren reversibel en normaliseerden gewoonlijk binnen 16 weken na de laatste dosis van het geneesmiddel en de veranderingen waren niet gerelateerd aan klinische symptomen. Postmarketing zijn er meldingen gedaan van eosinofilie (eosinofielentelling $> 1.500/mm^3$) zonder klinische symptomen. Als in dergelijke gevallen de therapie werd gestaakt, normaliseerden de verhoogde eosinofielwaarden zich weer.

Trombocytopenie

Bij de postmarketingervaringen zijn trombocytopenie en immuuntrombocytopenische purpura (ITP) gemeld, met de frequentie 'soms'.

Pediatrische patiënten

Ernstige bijwerkingen werden in een meta-analyse geëvalueerd bij 621 pediatrie MS-patiënten (zie ook rubriek 5.1). Binnen de beperkingen van deze gegevens werden er bij deze patiëntenpopulatie geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd. In de meta-analyse werd één geval van herpesmeningitis gerapporteerd. In de meta-analyse werden geen gevallen van PML geïdentificeerd, maar PML is gerapporteerd bij met natalizumab behandelde pediatrie patiënten in de postmarketingervaring.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

De veiligheid van doses hoger dan 300 mg is niet voldoende geëvalueerd. De maximale hoeveelheid natalizumab die veilig kan worden toegediend, is niet vastgesteld.

Er is geen antidotum bekend tegen een overdosis natalizumab. De behandeling bestaat uit het stoppen van de behandeling met het geneesmiddel en de ondersteunende therapie indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, monoklonale antilichamen, ATC-code: L04AG03.

Farmacodynamische effecten

Natalizumab is een selectieve remmer van adhesiemoleculen en bindt aan de $\alpha 4$ -subeenheid van humane integrinen, die hoog tot expressie komen op het oppervlak van alle leukocyten, met uitzondering van neutrofielen. In het bijzonder bindt natalizumab aan het $\alpha 4\beta 1$ -integrine, waardoor het de interactie ervan met de verwante receptor VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), en de liganden osteopontine en een alternatief splicing domein van fibronectine, CS-1 (connecting segment 1) blokkeert. Natalizumab blokkeert de interactie van $\alpha 4\beta 7$ -integrine met het MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). Disruptie van deze moleculaire interacties voorkomt de transmigratie van mononucleaire leukocyten door het endotheel naar ontstoken parenchymweefsel. Een ander werkingsmechanisme van natalizumab is mogelijk het onderdrukken van aanhoudende ontstekingsreacties in aangedaan weefsel door het remmen van de interactie van $\alpha 4$ tot expressie brengende leukocyten met hun liganden in de extracellulaire matrix en op parenchymcellen. In die hoedanigheid werkt natalizumab mogelijk zo dat het de in het aangedane weefsel aanwezige ontstekingsactiviteit onderdrukt en een verdere rekrutering van immuuncellen naar ontstoken weefsel afremt.

Bij MS wordt ervan uitgegaan dat er laesies ontstaan wanneer geactiveerde T-lymfocyten de bloed-hersenbarrière passeren (BHB). Bij de migratie van leukocyten door de BHB is de interactie tussen adhesiemoleculen op ontstekingscellen en endotheelcellen van de vaatwand betrokken. De interactie tussen $\alpha 4\beta 1$ en haar doelwit is een belangrijk onderdeel van de pathologische ontsteking in de hersenen en een verstoring van deze interacties leidt tot afname van de ontsteking. Onder normale omstandigheden wordt VCAM-1 niet in het hersenparenchym tot expressie gebracht. Bij aanwezigheid van pro-inflammatoire cytokinen wordt VCAM-1 echter op endotheelcellen opgereguleerd en mogelijk op gliacellen in de buurt van de ontstekingsplaatsen. Wanneer het gaat om een ontsteking van het centraal zenuwstelsel (CZS) bij MS is het de interactie van $\alpha 4\beta 1$ met VCAM-1, CS-1 en osteopontine die de stevige adhesie en transmigratie van leukocyten in het hersenparenchym medeert en er mogelijk voor zorgt dat de ontstekingscascade in het CZS-weefsel voortduurt. Een blokkade van de moleculaire interacties van $\alpha 4\beta 1$ met zijn doelwit reduceert de ontstekingsactiviteit die bij MS in de hersenen aanwezig is en remt verdere rekrutering van de immuuncellen in ontstoken weefsel, en vermindert zo de vorming of uitbreiding van MS-laesies.

De EC50 van de binding van natalizumab aan $\alpha 4\beta 1$ -integrine wordt geschat op 2,04 mg/l op basis van een farmacokinetisch/farmacodynamisch populatiemodel. Er was geen verschil in binding van $\alpha 4\beta 1$ -integrine na subcutane of intraveneuze toediening van natalizumab 300 mg om de

4 weken. De gemiddelde farmacodynamiek (α 4-saturatie op mononucleaire lymfocytcellen) was vergelijkbaar tussen de doseringsschema's voor intraveneuze toediening om de 6 weken en om de 4 weken, met een verschil in het gemiddelde percentage α 4-saturatie variërend van 9 tot 16%.

Klinische werkzaamheid

Op basis van overeenkomsten in de farmacokinetiek en de farmacodynamiek tussen intraveneuze en subcutane toediening worden zowel de gegevens over de werkzaamheid van de intraveneuze infusie als die van de patiënten die de subcutane injectie krijgen, verstrekt.

Klinisch onderzoek AFFIRM

De werkzaamheid als monotherapie voor intraveneuze infusie is beoordeeld in één 2 jaar durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AFFIRM-onderzoek) bij patiënten met RRMS die tijdens het jaar voorafgaand aan inclusie bij het onderzoek minimaal één klinische relapse hadden gehad en die een Kurtzke-EDSS-score (Expanded Disability Status Scale) tussen 0 en 5 hadden. De mediane leeftijd was 37 jaar, met een mediane ziekteduur van 5 jaar. De patiënten werden gerandomiseerd met een ratio van 2:1 voor het eens per 4 weken ontvangen van natalizumab 300 mg (n = 627) of placebo (n = 315) tot aan maximaal 30 infusies. Elke 12 weken en op momenten dat een relaps werd vermoed werden neurologische evaluaties uitgevoerd. Jaarlijks werden MRI-evaluaties voor T1-gewogen gadolinium (Gd) aankleurende laesies en T2-hyperintense laesies verricht.

De kenmerken en de resultaten van het onderzoek worden in tabel 2 aangegeven.

Tabel 2. AFFIRM-onderzoek: belangrijkste kenmerken en resultaten		
Opzet	Monotherapie; 120 weken durend gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met parallele groepen	
Proefpersonen	RRMS (McDonald-criteria)	
Behandeling	Placebo / natalizumab 300 mg i.v. eens per 4 weken	
Eindpunt na één jaar	Percentage relapses	
Eindpunt na twee jaar	Progressie op de EDSS	
Secundaire eindpunten	Van relapspercentage afgeleide variabelen / van MRI afgeleide variabelen	
Proefpersonen	Placebo	Natalizumab
Gerandomiseerd	315	627
1 jaar voltooid	296	609
2 jaar voltooid	285	589
Leeftijd in jaren, mediaan (spreiding)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-geschiedenis in jaren, mediaan (spreiding)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tijd sinds diagnose in jaren, mediaan (spreiding)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
relapses in voorafgaande 12 maanden, mediaan (spreiding)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-uitgangssituatie mediaan (spreiding)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTATEN		
Aantal relapses op jaarbasis		
Na één jaar (primair eindpunt)	0,805	0,261
Na twee jaar	0,733	0,235
Eén jaar	Rate ratio 0,33 BI _{95%} 0,26; 0,41	
Twee jaar	Rate ratio 0,32 BI _{95%} 0,26; 0,40	

Vrij van relapses (%)		
Na één jaar	53%	76%
Na twee jaar	41%	67%
Invaliditeit		
Percentage patiënten met progressie ¹ (bevestiging na 12 weken; primaire uitkomstmaat)	29%	17%
	Hazardratio 0,58 BI _{95%} 0,43; 0,73, p< 0,001	
Percentage patiënten met progressie ¹ (bevestiging na 24 weken)	23%	11%
	Hazardratio 0,46 BI _{95%} 0,33; 0,64, p< 0,001	
MRI (0-2 jaar)		
Mediaan % verandering in T2-hyperintense laesievolume	+8,8%	-9,4% (p< 0,001)
Gemiddeld aantal nieuwe of vergrote T2-hyperintense laesies	11,0	1,9 (p< 0,001)
Gemiddeld aantal T1-hypo-intense laesies	4,6	1,1 (p< 0,001)
Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies	1,2	0,1 (p< 0,001)
¹ Progressie van de invaliditeit werd gedefinieerd als minimaal een stijging van 1,0 punt op de EDSS vanaf een EDSS uitgangswaarde >= 1,0 die gedurende 12 of 24 weken aanhield of een stijging van minimaal 1,5 punt op de EDSS vanaf de EDSS uitgangswaarde = 0 die gedurende 12 of 24 weken aanhield.		

In de subgroep patiënten bij wie behandeling van de zich snel ontwikkelende RRMS geïndiceerd is (patiënten met 2 of meer relapses en 1 of meer Gd+-laesies), was het aantal relapses op jaarbasis 0,282 in de groep die met natalizumab werd behandeld (n = 148) en 1.455 in de placebogroep (n = 61) (p< 0,001). De hazardratio voor invaliditeitsprogressie was 0,36 (95%-BI: 0,17, 0,76) p = 0,008. Deze resultaten werden verkregen via een *post hoc* analyse en moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Er is geen informatie beschikbaar over de ernst van de relapses voorafgaand aan inclusie van patiënten in het onderzoek.

Tysabri Observational Program (TOP, IMA-06-02)

Het Tysabri Observational Program (TOP, IMA-06-02) was een multicentrisch onderzoek met één behandelingsgroep opgezet in 2007 voor het beoordelen van de uitkomsten wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij met Tysabri behandelde MS-patiënten in de dagelijkse praktijk, met gegevens verkregen uit opvolging van patiënten gedurende ongeveer 15 jaar. Uit het onderzoek werden gegevens verkregen afkomstig van 6.319 patiënten in 17 landen, onder wie 1.145 patiënten met maximaal 10 jaar blootstelling en 102 patiënten met maximaal 15 jaar blootstelling.

Over het geheel genomen waren de bevindingen ten aanzien van de veiligheid uit de analyses van TOP in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van natalizumab. Er werd bij patiënten een vermindering gezien van het aantal relapses op jaarbasis (*annualised relapse rate*, ARR) ten opzichte van de waarde vóór de behandeling, ongeacht het eerdere aantal relapses, de EDSS-score in de uitgangssituatie, eerder gebruik van immunosuppressiva of het aantal gebruikte DMT's vóór het begin van de behandeling met natalizumab. Gedurende de 15 jaar opvolging bedroeg de ARR in de gehele populatie 0,17 (95%-BI: 0,17; 0,18). De gemiddelde EDSS-scores van patiënten die behandeld waren met natalizumab, waren vergelijkbaar in de uitgangssituatie (3,5; SD = 1,61) tot en met jaar 15 (3,4; SD = 1,97).

In totaal hadden 5.635 patiënten vóór het begin van de behandeling met natalizumab een andere DMT gehad. De werkzaamheidsuitkomsten bij de patiënten die overschakelden van bèta-interferon, glatirameeracetaat of fingolimod waren vergelijkbaar met de uitkomsten in de algehele populatie die natalizumab had gekregen.

Pediatrische patiënten

Er werd een postmarketing meta-analyse uitgevoerd met gegevens van 621 pediatrie MS-patiënten die werden behandeld met natalizumab (mediane leeftijd 17 jaar, bereik was 7 tot 18 jaar, 91% in de leeftijd van ≥ 14 jaar). Binnen deze analyse vertoonde een beperkte subgroep van patiënten met gegevens die vóór behandeling beschikbaar waren (158 van de 621 patiënten), een daling in ARR van 1,466 (95%-BI 1,337; 1,604) voorafgaand aan behandeling tot 0,110 (95%-BI 0,094; 0,128).

Dosering met verlengde intervallen

In een vooraf gespecificeerde retrospectieve analyse van anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten in de Verenigde Staten waarbij Tysabri intraveneus werd toegediend (TOUCH-voorschrijfprogramma), is het risico op PML vergeleken tussen patiënten die werden behandeld met het goedgekeurde doseringsinterval en patiënten die werden behandeld met een dosering met verlengde intervallen zoals vastgesteld in de laatste 18 maanden van

blootstelling (dosering met verlengde intervallen (Extended Interval Dosing, EID), gemiddeld doseringsinterval van ongeveer 6 weken). De meerderheid (85%) van de patiënten die werden behandeld met EID, had de goedgekeurde dosering voor een periode van ≥ 1 jaar ontvangen voordat werd overgeschakeld naar EID. Uit de analyse bleek een lager risico op PML bij patiënten behandeld met EID (hazardratio = 0,06; 95%-BI van hazardratio = 0,01 tot 0,22). De werkzaamheid van dit geneesmiddel wanneer toegediend met EID is niet vastgesteld en daarom is de risico-batenverhouding van EID onbekend (zie rubriek 4.4).

De werkzaamheid is gemodelleerd voor patiënten die overschakelen naar langere dosering na ≥ 1 jaar met een goedgekeurde dosering met dit geneesmiddel onder intraveneuze toediening en die geen relaps hebben gehad in het jaar voorafgaand aan het overschakelen. Huidige farmacokinetische/farmacodynamische statistische modellen en simulatie wijzen erop dat het risico van MS-ziekteactiviteit bij patiënten die overschakelen op langere doseringsintervallen hoger kan zijn bij patiënten met doseringsintervallen ≥ 7 weken. Er zijn geen verkennende klinische onderzoeken voltooid die deze bevindingen kunnen valideren.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid of de werkzaamheid van deze dosering met verlengde intervallen via de subcutane toedieningsweg.

Klinisch onderzoek REFINE (subcutane formulering, populatie vooraf behandeld met natalizumab [intraveneuze infusie] gedurende minimaal 12 maanden)

Subcutane toediening werden beoordeeld in een gerandomiseerd, geblindeerd fase 2-onderzoek met parallelle groepen (REFINE) waarin de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van meerdere behandelingen met natalizumab (300 mg intraveneus om de 4 weken, 300 mg subcutaan om de 4 weken, 300 mg intraveneus om de 12 weken, 300 mg subcutaan om de 12 weken, 150 mg intraveneus om de 12 weken en 150 mg subcutaan om de 12 weken) werden onderzocht bij volwassen proefpersonen (n = 290) met relapsing remitting multipale sclerose, uitgevoerd gedurende een periode van 60 weken. De proefpersonen kregen gedurende ten minste 12 maanden natalizumab toegediend en waren gedurende 12 maanden voor de randomisatie vrij van terugval. De primaire doelstelling van dit onderzoek was het verkennen van de effecten van meerdere behandelingen met natalizumab op de ziekteactiviteit en veiligheid bij proefpersonen met RRMS. Het primaire eindpunt van dit onderzoek was het cumulatieve aantal gecombineerde unieke actieve (CUA) MRI-laesies (som van nieuwe Gd⁺-laesies op MRI van de hersenen en nieuwe of nieuw vergrote T2 hyperintense laesies die niet geassocieerd zijn met Gd⁺ op T1 gewogen scans). De gemiddelde CUA voor de groep met 300 mg subcutaan om de 4 weken was laag (0,02) en vergelijkbaar met de groep met 300 mg intraveneus om de 4 weken (0,23). De CUA in de armen met behandeling om de 12 weken was significant hoger dan in de armen met behandeling om de 4 weken, met als gevolg dat de armen met behandeling om de 12 weken vroegtijdig werden stopgezet. Vanwege het verkennende karakter van dit onderzoek zijn er geen formele werkzaamheidsvergelijkingen gemaakt.

Klinisch onderzoek DELIVER (subcutane formulering, voor natalizumab naïeve populatie)

De werkzaamheid en veiligheid van natalizumab voor subcutane toediening in de natalizumab-naïeve MS-populatie werd geëvalueerd in een fase 1 gerandomiseerde, open-label dosisbereikonderzoek (DELIVER). Twaalf proefpersonen met RRMS en 14 proefpersonen met secundair progressieve MS werden ingeschreven in de subcutane behandelingsarmen. De primaire doelstelling van het onderzoek was het vergelijken van de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van enkelvoudige subcutane of intramusculaire doses van 300 mg natalizumab bij patiënten met multipale sclerose (MS). Secundaire doelstellingen omvatten onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van herhaalde subcutane en intramusculaire doses natalizumab. Een verkennend eindpunt van dit onderzoek omvatte het aantal nieuwe Gd⁺-laesies op MRI van de hersenen vanaf baseline tot week 32. Geen van de proefpersonen die met natalizumab werden behandeld, had na de baseline Gd⁺-laesies, ongeacht het ziektestadium (RRMS of secundair progressief MS), de toedieningsweg of de aanwezigheid van Gd⁺-laesies bij de baseline. In de RRMS- en secundair progressieve MS-populaties hadden 2 patiënten in de groep met subcutane 300 mg natalizumab een terugval vergeleken met 3 patiënten in de groep met intraveneuze 300 mg natalizumab. Kleine steekproefgroottes en inter- en intrapatiëntvariabiliteit verhinderen een zinvolle vergelijking van de werkzaamheid tussen groepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van natalizumab na subcutane toediening werd geëvalueerd in 2 onderzoeken. DELIVER was een fase-1, gerandomiseerd, open-label, dosisbereikonderzoek om de farmacokinetiek van subcutane en intramusculaire toediening van natalizumab bij proefpersonen met MS (RRMS of secundair progressieve MS) te evalueren (n = 76) (zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van het REFINE-onderzoek).

Er is een bijgewerkte farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd, bestaande uit 11 onderzoeken (uitgevoerd met subcutane en intraveneuze toediening van natalizumab) en gegevens met seriële FK-bemonstering zoals gemeten door middel van een industriestandaardtest. Dit omvatte meer dan 1.286 proefpersonen die doses ontvingen die varieerden van 1 tot 6 mg/kg en vaste doses van 150/300 mg.

Absorptie

De absorptie van de injectieplaats naar de systemische circulatie na subcutane toediening werd gekenmerkt door absorptie van de eerste orde met een geschatte vertraging van 3 uur. Er werden geen covariabelen geïdentificeerd.

De biologische beschikbaarheid van natalizumab na subcutane toediening was 84%, zoals geschat op basis van de bijgewerkte farmacokinetische populatieanalyse. Na SC toediening van 300 mg natalizumab werden piekwaarden (C_{max}) bereikt na ongeveer 1 week (t_{max} : 5,8 dagen, bereik van 2 tot 7,9 dagen).

De gemiddelde C_{max} voor deelnemers met RRMS was 35,44 µg/ml (bereik 22,0 tot 47,8 µg/ml), wat 33% is van de bereikte piekwaarden na intraveneuze toediening.

Meerdere subcutane doses van 300 mg, om de 4 weken toegediend, resulteerden in een vergelijkbare C_{dal} als 300 mg intraveneus toegediend om de 4 weken. De voorspelde tijd tot steady-state was ongeveer 24 weken. Bij zowel intraveneuze als subcutane toediening van natalizumab (om de 4 weken) resulteerden de C_{dal} -waarden in vergelijkbare $\alpha\beta 1$ -integrinebinding.

Distributie

Zowel de intraveneuze als de subcutane toedieningsweg hebben dezelfde FK-dispositieparameters (CL , V_{ss} en $t_{1/2}$) en dezelfde reeksen covariabelen als beschreven in de bijgewerkte farmacokinetische populatieanalyse.

Het gemiddelde steady-state distributievolume was 5,58 l (5,27 tot 5,92 l, 95%-betrouwbaarheidsinterval).

Eliminatie

De geschatte populatiemediaan voor lineaire klaring was 6,21 ml/u, (5,60 tot 6,70 ml/u, 95%-betrouwbaarheidsinterval) en de geschatte gemiddelde halfwaardetijd was 26,8 dagen. Het 95e percentielinterval van de terminale halfwaardetijd is van 11,6 tot 46,2 dagen.

De populatieanalyse van 1.286 patiënten onderzocht de effecten van geselecteerde covariabelen, inclusief lichaamsgewicht, leeftijd, geslacht, aanwezigheid van anti-natalizumab-antilichamen en formulering, op de farmacokinetiek. Alleen van het lichaamsgewicht, de aanwezigheid van anti-natalizumab-antilichamen en de formulering gebruikt in fase 2-onderzoeken is gebleken dat deze de natalizumab-dispositie beïnvloedden. Klaring van natalizumab nam met het lichaamsgewicht op een minder dan proportionele wijze toe, zodat een verandering van +/- 43% in het lichaamsgewicht resulteerde in een verandering van slechts -38% tot 36% in de klaring. De aanwezigheid van persisterende anti-natalizumab-antilichamen verhoogde de klaring van natalizumab met ongeveer factor 2,54, consistent met gereduceerde natalizumab-concentraties in serum waargenomen bij patiënten die persisterend positief bleken te zijn voor deze antilichamen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Consistent met de farmacologische activiteit van natalizumab werd veranderde *trafficking* van lymfocyten gezien omdat zowel de witte bloedcellen als het gewicht van de milt in de meeste *in-vivo*-onderzoeken toenamen. Deze veranderingen waren reversibel en leken geen negatieve toxicologische gevolgen te hebben.

In onderzoek dat bij muizen werd uitgevoerd nam de groei en metastase van melanoom en tumorcellen van lymfoblastische leukemie bij toediening van natalizumab niet toe.

In de Ames-test of in humane chromosomale aberratietests werden geen clastogene of mutagene effecten van natalizumab waargenomen. Natalizumab vertoonde geen effecten bij *in-vitro*-tests van α 4-integrine-positieve tumorlijnproliferatie of cytotoxiciteit.

Verminderde fertiliteit van vrouwelijke cavia's werd waargenomen in één onderzoek bij doses hoger dan de humane dosis; natalizumab had geen invloed op de mannelijke fertiliteit.

Het effect van natalizumab op de reproductie werd in 5 onderzoeken beoordeeld, 3 bij cavia's en 2 bij *cynomolgus*-apen. Uit deze onderzoeken kwamen geen bewijzen naar voren voor teratogene effecten of effecten op de groei van de nakomelingen. In één onderzoek bij cavia's werd een kleine daling van de overleving van de jongen opgemerkt. In een onderzoek bij apen werd het aantal abortussen verdubbeld in de groep die met 30 mg/kg natalizumab werd behandeld ten opzichte van de controlegroepen. Dit was het resultaat van een hoge incidentie van abortussen in de behandelde groepen in het eerste cohort dat niet in het tweede cohort werd waargenomen. In geen van de andere onderzoeken werden effecten op de abortuspercentages waargenomen. Een onderzoek bij drachtige *cynomolgus*-apen liet aan natalizumab gerelateerde veranderingen in de foetus zien met onder meer lichte anemie, lagere trombocytentelling, hoger miltgewicht en lager gewicht van lever en thymus. Deze veranderingen werden in verband gebracht met hogere extramedullaire hematopoëse van de milt, atrofie van de thymus en een lagere hepatische hematopoëse. Ook bij het nageslacht van moeders die tot aan de partus met natalizumab werden behandeld, waren de trombocytentellingen lager, maar er werden bij deze nakomelingen geen bewijzen voor anemie gevonden. Alle veranderingen werden waargenomen in hogere doses dan de humane dosis en bleken reversibel na klaring van de natalizumab.

In tot aan de partus met natalizumab behandelde *cynomolgus*-apen werden in de moedermelk van sommige dieren lage waarden natalizumab ontdekt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumfosfaat, monobasisch, monohydraat
Natriumfosfaat, dibasisch, heptahydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80 (E 433)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De voorgevulde spuiten kunnen bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard gedurende een gecombineerde periode van maximaal 24 uur, met inbegrip van de tijd om ze op kamertemperatuur te laten komen voor toediening. De spuiten kunnen opnieuw in de koelkast worden geplaatst en gebruikt vóór de uiterste gebruiksdatum die vermeld wordt op het etiket en de doos. De datum en het tijdstip waarop de verpakking uit de koelkast wordt genomen, moeten op de doos genoteerd worden. Gooi de spuiten weg indien ze langer dan 24 uur buiten de koelkast zijn geweest. Gebruik geen externe warmtebronnen zoals heet water om de voorgevulde spuiten op te warmen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke voorgevulde spuit bestaat uit een voorgevulde spuit van glas (type 1A) met een rubberen stop en een thermoplastische, stijve naaldbeschermer, en bevat 1 ml oplossing. Een 27 gauge naald is vooraf op de spuit bevestigd. Elke voorgevulde spuit heeft een naaldbeschermingssysteem dat automatisch de blootliggende naald bedekt wanneer de zuiger volledig wordt ingedrukt.

Verpakkingsgrootten:

Verpakking met twee voorgevulde spuiten van 150 mg, voor één dosis.

Meervoudige verpakking met zes voorgevulde spuiten van 150 mg (3 verpakkingen met 2 spuiten), voor drie doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/346/002

EU/1/06/346/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 2006
Datum van laatste verlenging: 18 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau
<https://www.ema.europa.eu>.