

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TYSABRI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg natalitsumabia.

Laimennettu (ks. kohta 6.6) infuusioneste sisältää noin 2,6 mg/ml natalitsumabia.

Natalitsumabi on hiiren solulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu rekombinantti humanisoitu anti- $\alpha$ 4-integriini vasta-aine.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 2,3 mmol (eli 52 mg) natriumia. Laimennettuna 100 ml:aan 9 mg/ml -natriumkloridiliuosta (0,9 %) lääkevalmiste sisältää 17,7 mmol (eli 406 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Väritön, kirkas tai hieman läpikuultava liuos.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

TYSABRI-valmistetta käytetään yksinään taudinkulkua muuntavana lääkityksenä aikuisten erittäin aktiivisen relapsoivan-remittoivan multipeliskleroosin (MS-taudin) hoitoon seuraavissa potilasryhmissä:

- Potilaat, joiden tauti on erittäin aktiivinen huolimatta asianmukaisesti toteutetusta hoitajaksosta vähintään yhdellä taudinkulkua muuntavalla lääkehoidolla (poikkeukset ja tiedot lääkkeettömistä jaksoista ("washout"-jaksoista), ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

tai

- Potilaat, joilla on vaikea ja nopeasti etenevä relapsoiva-remittoiva multipeliskleroosi eli vuoden sisällä vähintään kaksi toimintakykyä heikentävää relapsia ja aivojen magneettikuvauksessa vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio tai T2-leesiokuormituksen huomattavaa suurenemista aiempaan tuoreeseen magneettikuvaukseen verrattuna.

## 4.2 Annostus ja antotapa

TYSABRI-hoito aloitetaan ja toteutetaan neurologisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin määräyksestä ja jatkuvassa valvonnassa yksikössä, jolla on valmiudet pikaiseen magneettikuvien ottamiseen.

TYSABRI-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaan seurantakortti, ja heille on kerrottava lääkevalmisteen riskeistä (ks. myös pakkausselostetta). Kahden vuoden hoidon jälkeen potilaille on kerrottava uudelleen TYSABRI-hoidon riskeistä, erityisesti progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) suurentuneesta riskistä, ja heille ja heidän hoitajilleen on kerrottava, mitkä ovat PML:n varhaiset merkit ja oireet.

Yliherkkyysoireiden hoitamiseen ja magneettikuvien ottamiseen tulee olla valmius.

Jotkut potilaat ovat saattaneet altistua immunosuppressiivisille lääkevalmisteille (esim. mitoksantroni, syklofosfamidi, atsatiopriini). Nämä lääkevalmisteet voivat aiheuttaa pitkäkestoista immuunivasteen heikkenemistä myös lääkkeen annon lopettamisen jälkeen. Siksi lääkärin on varmistettava ennen TYSABRI-hoidon aloittamista, että potilaan immuunivaste ei ole heikentynyt (ks. myös kohta 4.4).

### Annostus

TYSABRI 300 mg annetaan laskimoinfuusiona 4 viikon välein.

Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei havaita näyttöä hoitovasteesta 6 kuukauden jälkeen.

Tiedot natalitsumabin turvallisuudesta ja tehosta 2 vuoden käytön ajalta perustuvat kontrolloituihin kaksoissokkotutkimuksiin. Kahden vuoden kuluttua hoidon jatkamista voidaan harkita vasta hyötyjen ja riskien uudelleenarvioinnin jälkeen. Potilaille on kerrottava uudelleen PML:n riskiin vaikuttavista tekijöistä, kuten hoidon kestosta, immunosuppressiivisten lääkkeiden käytöstä ennen TYSABRI-hoitoa ja John Cunninghamin viruksen (JC-viruksen) vasta-aineista (ks. kohta 4.4.).

### *Uusintahoito*

Uusintahoidon tehoa ei ole vahvistettu. Katso tietoja turvallisuudesta kohdasta 4.4.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

TYSABRI-valmistetta ei suositella yli 65-vuotiaiden potilaiden hoitoon, sillä valmisteen käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole tietoa.

#### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Tutkimuksia valmisteen vaikutusten arvioimiseksi munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä ei ole tehty.

Eliminaatiomekanismi ja populaatiofarmakokinetiikkatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Pediatriset potilaat*

TYSABRI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Annostuksesta ei voida antaa suosituksia. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1.

## Antotapa

TYSABRI annetaan laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6) lääke annetaan noin 1 tunnin kestäväenä infuusiona, ja potilasta tulee seurata sekä infuusion aikana että 1 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen yliherkkyyssreaktioiden merkkien ja oireiden varalta.

TYSABRI-valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys natalitsumabille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML).

Potilaat, joilla on suurentunut opportunististen infektioiden riski, mukaan lukien potilaat, joiden immuunipuolustus on heikentynyt (esim. potilaat, jotka saavat immunosuppressiivisia hoitoja tai joiden immuunipuolustus on heikentynyt aiempien hoitojen takia) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Muiden taudinkulkua muuntavien lääkkeiden samanaikainen käyttö.

Tiedossa olevat aktiiviset maligniteetit (paitsi potilaat, joilla on ihon tyvisolusyöpä).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

TYSABRI-valmisteen käyttöön liittyy suurentunut PML:n, JC-viruksen aiheuttaman opportunistisen infektion, riski. Tila saattaa olla hengenvaarallinen tai johtaa vaikeaan invaliditeettiin. PML:n riskin vuoksi erikoislääkärin on jokaisen potilaan kanssa harkittava erikseen TYSABRI-hoidosta saatavaa hyötyä ja siihen liittyviä riskejä; potilaita on seurattava säännöllisesti koko hoidon ajan ja potilaille ja heidän hoitajilleen on kerrottava, mitkä ovat PML:n varhaiset löydökset ja oireet. JC-virus aiheuttaa myös jyväissoluneuronopatiaa (GCN), jota on raportoitu TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla. JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaiset kuin PML:n oireet (eli pikkuaivo-oireyhtymä).

Seuraavat tekijät suurentavat PML:n riskiä:

- JC-virusvasta-aineet elimistössä
- hoidon kesto, varsinkin jos se ylittää 2 vuotta; kahden vuoden hoidon jälkeen kaikille potilaille on kerrottava uudelleen TYSABRI-hoitoon liittyvästä PML-riskistä.
- immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö ennen TYSABRI-hoitoa.

Jos potilaalla on JC-virusvasta-aineita, hänellä on suurempi PML:n riski kuin niillä, joilla ei ole JC-virusvasta-aineita. Potilailla, joilla on kaikki kolme PML:n riskitekijää (eli joilla on JC-virusvasta-aineita **ja** jotka ovat saaneet TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta **ja** jotka ovat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa), on merkittävästi suurentunut PML:n riski.

TYSABRI-hoitoa saaneiden potilaiden, joilla on JC-virusvasta-aineita ja jotka eivät ole aiemmin saaneet immunosuppressiivista hoitoa, JC-virusvasta-ainevasteen (indeksin) suuruus on yhteydessä PML:n riskin suuruuteen.

Jos potilaan riskiä pidetään suurena, TYSABRI-hoitoa tulee jatkaa vain, jos sen hyödyt ovat riskejä suuremmat. Tietoa PML:n riskiarviosta eri potilasryhmissä, ks. Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille.

### JC-virusvasta-ainetesti

JC-virusvasta-ainetesti antaa lisätietoa TYSABRI-hoidon riskin arviointiin.

JC-virusvasta-ainetestausta seerumista suositellaan ennen TYSABRI-hoidon aloittamista tai sellaisille lääkevalmistetta saaville potilaille, joiden vasta-aineista ei ole tietoa. Potilaalla saattaa olla PML:n riski, vaikka JC-virusvasta-ainetestin tulos on negatiivinen. Syitä tähän voivat olla mm. äskettäin tapahtunut JC-virustartunta, vasta-ainestatuksen vaihtelut tai väärä negatiivinen testitulokset. Jos potilaan JC-virusvasta-ainetestin tulos on negatiivinen, määrittäminen suositellaan tekemään 6 kuukauden välein. Jos potilaan JC-virusvasta-aineindeksi on pieni eikä potilas ole saanut aiemmin immunosuppressiivista hoitoa, määrittäminen suositellaan tekemään 6 kuukauden välein sen jälkeen kun potilas on saanut lääkevalmistetta 2 vuotta.

JC-virusvasta-ainemäärittäystä (ELISA) ei pidä käyttää PML:n toteamiseen. Plasmafereesin (PLEX) tai laskimonsisäisten immunoglobuliinien (IVIg) käyttö voi vaikuttaa seerumin JC-virusvasta-ainemäärittäksen tulkintaan. Potilaille ei pidä tehdä JC-virusvasta-ainemäärittäystä 2 viikon sisällä plasmafereesistä, jolloin vasta-aineet ovat poistuneet seerumista, eikä 6 kuukauden sisällä laskimonsisäisestä immunoglobuliinihoidosta (6 kuukautta = 5 x immunoglobuliinien puoliintumisaika).

Lisätietoa JC-virusvasta-ainetestistä, ks. Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille.

### PML:n magneettikuvausseulonta

Tuore (yleensä enintään 3 kuukauden takainen) magneettikuva (MRI) tulee olla saatavilla ennen TYSABRI-hoidon aloittamista vertailua varten, ja kuvaus on toistettava vähintään vuosittain. Potilaille, joilla on suurentunut PML:n riski, on harkittava useammin tehtävää (esim. 3–6 kuukauden välein) lyhennettyä magneettikuvausprotokollaa. Tämä käsittää:

- potilaat, joilla on kaikki kolme PML:n riskitekijää (eli joilla on JC-virusvasta-aineita **ja** jotka ovat saaneet TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta **ja** jotka ovat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa)

tai

- potilaat, joilla on suuri JC-virusvasta-aineindeksi ja jotka ovat saaneet TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta ja jotka eivät ole saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa.

Nykyisen näytön mukaan PML:n riski on pieni indeksi-arvon ollessa enintään 0,9 ja se suurenee merkittävästi yli 1,5:n arvoilla, jos potilas on saanut TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta (ks. lisätietoja Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille).

TYSABRI-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joiden lääkitys on vaihdettu TYSABRI-valmisteseen sellaisista taudinkulkua muuntavista lääkkeistä, joilla on immunosuppressiivinen vaikutus. Ei tiedetä, onko potilailla, joiden tällaiset hoidot vaihdetaan TYSABRI-hoitoon, suurempi PML:n riski. Siksi näitä potilaita tulee seurata tavallista tiheämmin (eli samoin kuin potilaita, joiden lääkitys vaihdetaan immunosuppressanteista TYSABRI-hoitoon).

PML on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos TYSABRI-hoitoa saavalla MS-tautipotilaalla on neurologisia oireita ja/tai uusia aivoleesioita magneettikuvassa. Magneettikuvan ja aivo-

selkäydinnesteestä havaitun JC-viruksen DNA:n perusteella diagnosoituja oireettomia PML-tapauksia on raportoitu.

Lisätietoa PML:n riskin hallinnasta TYSABRI-hoidon yhteydessä on Tiedotteessa ja hoito-ohjeessa lääkäreille.

**Jos PML:ää tai JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa epäillään, lääkkeenanto on keskeytettävä kunnes PML:n mahdollisuus on suljettu pois.**

Lääkärin tulee tutkia potilas selvittääkseen, viittaavatko oireet neurologiseen toimintahäiriöön, ja jos viittaavat, ovatko ne MS-taudille tyypillisiä oireita vai mahdollisesti merkkejä PML:stä tai JC-viruksen aiheuttamasta jyväissoluneuronopatiasta. Jos täyttä selvyyttä ei saada, lisätutkimuksia tulee harkita. Kuten Tiedotteessa ja hoito-ohjeissa lääkäreille (ks. kohta Ohjeistus) on kerrottu, näitä voivat olla esim. mieluiten varjoainetta käyttäen tehty magneettikuvaus (jota verrataan hoitoa edeltävään vertailukuvaan), JC-viruksen DNA:n testaaminen aivo-selkäydinnesteestä ja neurologisen arvioinnin toisto. TYSABRI-hoitoa voidaan jatkaa, kun lääkäri on sulkenut pois PML:n ja/tai JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian mahdollisuuden (kliinisesti epäselvässä tapauksessa tarvittaessa toistamalla kliiniset, kuvantamis- ja/tai laboratoriotutkimukset).

Lääkärin tulee kiinnittää erityistä huomiota PML:ään tai JC-viruksen aiheuttamaan jyväissoluneuronopatiaan viittaaviin oireisiin, joita potilas ei välttämättä huomaa (esim. kognitiiviset tai psykiatriset oireet tai pikkuaivo-oireyhtymä). Potilaita neuvotaan kertomaan hoidosta myös omaisilleen tai hoitajilleen, sillä he saattavat havaita oireita, joita potilas ei itse huomaa.

PML:ää on esiintynyt potilailla TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen, vaikka hoidon lopettamisen yhteydessä ei ollut PML:ään viittaavia oireita. Potilaiden ja lääkäreiden on jatkettava saman seurantaprotokollan noudattamista ja tarkkaavaisuutta PML:ään viittaavien mahdollisten oireiden varalta noin 6 kuukautta TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos potilaalle kehittyy PML, TYSABRI-hoito on lopetettava pysyvästi.

Hoitotulosten paranemista on todettu immuunijärjestelmän palaututtua ennalleen PML:ää sairastavilla potilailla, joiden immuunipuolustus oli aiemmin heikentynyt.

PML ja elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS)

Lähes kaikille TYSABRI-hoitoa saaneille PML:ää sairastaville potilaille kehittyy elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (IRIS), kun hoito on keskeytetty tai lääke on poistettu elimistöstä esim. plasmanvaihdolla (ks. kohta 5.2). IRIS-reaktion arvellaan johtuvan PML:ää sairastavien potilaiden immuunijärjestelmän elpymisestä, ja se saattaa aiheuttaa vakavia neurologisia komplikaatioita ja olla hengenvaarallinen. Potilasta on seurattava IRIS-reaktion kehittymisen havaitsemiseksi. Reaktio on ilmennyt TYSABRI-hoitoa saaneilla PML:ää sairastavilla potilailla muutaman päivän tai jopa usean viikon kuluttua plasmanvaihdosta, ja reaktioon liittyvä tulehdus on hoidettava asianmukaisesti potilaan toipuessa PML:stä (ks. lisätietoja Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille -tietopakelistista).

Infektiot, muut opportunistiset infektiot mukaan lukien

TYSABRI-hoidon yhteydessä on ilmoitettu muita opportunistisia infektioita pääasiassa Crohnin tautia sairastavilla potilailla, joiden immuunipuolustus oli heikentynyt tai joilla oli merkitseviä liitännäissairauksia. Muiden opportunististen infektioiden riskin suurenemismahdollisuutta ei kuitenkaan voida tällä hetkellä sulkea pois myöskään niiden lääkevalmistetta saavien potilaiden osalta, joilla ei ole tällaisia liitännäissairauksia. Opportunistisia infektioita havaittiin myös MS-potilailla, jotka saivat TYSABRI-valmistetta monoterapiana (ks. kohta 4.8).

TYSABRI suurentaa *Herpes simplex*- ja *Varicella zoster* -virusten aiheuttamien enkefaliitin ja meningiitin riskiä. Vakavia, hengenvaarallisia ja joskus kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu esiintyneen markkinoille tulon jälkeen TYSABRI-hoitoa saaneilla MS-potilailla (ks. kohta 4.8). Herpesenkefaliitin tai -meningiitin ilmetessä hoito on keskeytettävä ja annettava asianmukainen herpesenkefaliitin tai -meningiitin hoito.

Akuutti retinanekroosi (ARN) on herpesryhmän virusten (esim. *Varicella zoster* -viruksen) aiheuttama harvinainen, fulminantti verkkokalvon virusinfektio. ARN:ää on havaittu TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla, ja se saattaa johtaa sokeutumiseen. Potilaat, joilla esiintyy silmäoireita, kuten näöntarkkuuden heikentymistä sekä silmien punoitusta ja kipua, tulee lähettää tutkittavaksi ARN:n varalta. Kliinisen ARN-diagnoosin saaneiden potilaiden TYSABRI-hoidon lopettamista on harkittava.

Hoitavan lääkärin on oltava tietoinen mahdollisuudesta, että TYSABRI-hoidon aikana voi ilmetä muita opportunistisia infektiota. Tämä on otettava huomioon TYSABRI-hoitoa saaville potilaille kehittyvien infektioiden erotusdiagnoosissa. Mikäli opportunistista infektiota epäillään, TYSABRI-hoito on keskeytettävä, kunnes tällaisten infektioiden mahdollisuus on suljettu pois lisätutkimuksin.

Jos TYSABRI-hoitoa saavalle potilaalle kehittyy opportunistinen infektio, hoito on lopetettava pysyvästi.

### Ohjeistus

Jos lääkäri aikoo määrätä potilaalle TYSABRI-valmistetta, hänen on tutustuttava Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille -tietopakettiin.

Lääkärin on keskusteltava TYSABRI-hoidon hyödyistä ja riskeistä potilaan kanssa ja annettava hänelle potilaan seurantakortti. Mikäli potilaalle kehittyy jokin infektio, häntä tulee neuvoa kertomaan TYSABRI-hoidosta lääkärilleen.

Lääkärin on muistutettava potilasta lääkkeen keskeytymättömän käytön tärkeydestä erityisesti ensimmäisten hoitokuukausien aikana (katso yliherkkyys).

### Yliherkkyys

TYSABRI-hoitoon on liittynyt yliherkkyysreaktioita, myös vakavia systeemisiä reaktioita (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot ilmenivät yleensä infuusion aikana tai enintään tunnin kuluttua infuusion päättymisestä. Yliherkkyysreaktioiden riski oli suurimmillaan ensimmäisten infuusioiden yhteydessä ja potilailla, jotka saivat uudelleen TYSABRI-valmistetta lyhyen hoitajakson (yksi tai kaksi infuusiota) ja sitä seuranneen pitkän (vähintään kolme kuukautta kestäneen) tauon jälkeen. Yliherkkyysreaktioiden riski on kuitenkin otettava huomioon jokaisen infuusion kohdalla.

Potilaita tulee seurata infuusion aikana ja 1 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Yliherkkyysreaktioiden hoitovalmiuden tulee olla saatavilla.

TYSABRI-hoito on keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava yliherkkyysreaktion ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmetessä.

Jos potilaalle kehittyy yliherkkyysreaktio, TYSABRI-hoito on lopetettava pysyvästi.

### Samanaikaiset immunosuppressiiviset hoidot

TYSABRI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa muiden immunosuppressiivisten ja antineoplastisten hoitojen yhteydessä ei ole täysin osoitettu. Näiden lääkevalmisteiden ja TYSABRI-valmisteen samanaikainen käyttö voi suurentaa infektioiden (opportunistiset infektiot mukaan lukien) riskiä, joten se on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Faasin 3 kliinisissä MS-tautiin liittyvissä tutkimuksissa samanaikaiseen relapsien hoitoon (lyhytkestoinen kortikosteroidihoito) ei liittynyt infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä. Lyhytkestoista kortikosteroidihoitoa voidaan antaa samanaikaisesti TYSABRI-hoidon kanssa.

#### Aiempi hoito immunosuppressiivisilla tai immunomoduloivilla lääkkeillä

Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa immunosuppressiivisilla lääkkeillä, on suurempi PML:n riski. TYSABRI-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joiden lääkitys on vaihdettu TYSABRI-valmisteseen sellaisista taudinkulkua muuntavista lääkkeistä, joilla on immunosuppressiivinen vaikutus. Ei tiedetä, onko potilailla, joiden tällaiset hoidot vaihdetaan TYSABRI-hoitoon, suurempi PML:n riski. Siksi näitä potilaita tulee seurata tavallista tiheämmin (eli samoin kuin potilaita, joiden lääkitys vaihdetaan immunosuppressanteista TYSABRI-hoitoon; ks. PML:n magneettikuvausseulonta).

PML:n riski on tavallista suurempi potilailla, joita on hoidettu immunosuppressanteilla. Varovaisuutta tulee noudattaa aiempaa immunosuppressanttihoitoa saaneilla potilailla, jotta heidän immuunipuolustuksensa ehtii toipua riittävästi. Lääkärin tulee arvioida potilas tapauskohtaisesti ennen TYSABRI-hoidon aloittamista selvittääkseen, onko potilaalla viitteitä immuunipuolustuksen heikkenemisestä (ks. kohta 4.3).

Kun potilaiden lääkitys vaihdetaan toisesta taudinkulkua muuntavasta lääkkeestä TYSABRI-valmisteseen, toisen lääkkeen puoliintumisaika ja vaikutustapa on huomioitava, jotta vältetään summautuvalla immuunivaikutukselta ja minimoidaan taudin uudelleen aktivoitumisen riski. Täydellistä veren kuvaa (mukaan lukien lymfosyytit) suositellaan ennen TYSABRI-hoidon aloittamista, jotta varmistutaan, että aiemman hoidon immuunivaikutus (sytopenia) on hävinnyt.

Potilas voi siirtyä beetainterferoni- tai glatirameeriasetaattihoidosta suoraan TYSABRI-hoitoon, mikäli hänellä ei ole merkkejä hoitoon liittyvistä merkittävistä poikkeavuuksista, kuten neutropeniasta tai lymfopeniasta.

Dimetyylifumaraatista siirryttäessä lääkkeettömän jakson ("washout"-jakson) tulee olla riittävän pitkä, jotta lymfosyttimäärä palautuu ennen TYSABRI-hoidon aloittamista.

Fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen lymfosyttimäärä palautuu vähitellen normaaliksi 1–2 kuukauden kuluessa. Lääkkeettömän jakson tulee olla riittävän pitkä, jotta lymfosyttimäärä palautuu ennen TYSABRI-hoidon aloittamista.

Teriflunomidi eliminoituu hitaasti plasmasta. Ilman nopeutettua elimistöä poistamista teriflunomidin poistuminen plasmasta voi kestää useasta kuukaudesta jopa kahteen vuoteen. Teriflunomidin valmisteyhteenvedossa kuvattua nopeutettua elimistöä poistamista suositellaan; vaihtoehtoisesti lääkkeettömän jakson tulee kestää vähintään 3,5 kuukautta. Summautuvien immuunivaikutusten mahdollisuuden vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun potilaan lääkitys vaihdetaan teriflunomidista TYSABRI-valmisteseen.

Alemtutsumabilla on voimakas ja pitkäkestoinen immunosuppressiivinen vaikutus. Koska tämän vaikutuksen todellista kestoa ei tiedetä, TYSABRI-hoidon aloittamista alemtutsumabihoitoon jälkeen ei suositella, elleivät hoidon hyödyt kyseiselle potilaalle ole selvästi riskejä suuremmat.

#### Immunogeenisuus

Taudin pahenemisvaiheet tai infuusioon liittyvät tapahtumat voivat viitata natalitsumabivasta-aineiden muodostukseen. Tällaisissa tapauksissa tulee tehdä vasta-ainemääritykset. Jos myös aikaisintaan 6 viikon kuluttua tehtävien uusintatestien tulokset ovat positiiviset, hoito on lopetettava, sillä pysyvät vasta-aineet heikentävät TYSABRI-hoidon tehoa huomattavasti ja lisäävät yliherkkyyden esiintyvyyttä. (ks. kohta 4.8).



Potilailla, jotka ovat saaneet lyhyen hoitajakson TYSABRI-valmistetta ja olleet sitten pitkään hoidotta, on suurempi riski anti-natalitsumabi-vasta-aineiden kehittymiselle ja/tai yliherkkyysoireille, kun hoito aloitetaan uudelleen. Tästä syystä on tehtävä vasta-ainemääritykset ja jos myös aikaisintaan 6 viikon kuluttua tehtävien uusintatestien tulokset ovat positiiviset, TYSABRI-hoitoa ei saa jatkaa.

### Maksahaitat

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä spontaaniraportoinnissa on ilmoitettu vakavina haittavaikutuksina maksavaurioita. Tällaisia maksavaurioita voi ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana, jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa reaktio ilmaantui uudelleen, kun TYSABRI-hoito aloitettiin uudelleen. Joillakin potilailla, joilla oli esiintynyt aiemmin poikkeavuuksia maksakokeissa, poikkeavuudet pahenivat TYSABRI-hoidon aikana. Potilaiden tilaa on seurattava asianmukaisesti maksan toimintahäiriöiden merkkien varalta ja potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos heille ilmaantuu maksavaurioon viittaavia merkkejä tai oireita, kuten keltaisuutta ja oksentelua. Kliinisesti merkitsevän maksavaurion yhteydessä TYSABRI-hoito on lopetettava.

### TYSABRI-hoidon lopettaminen

Jos natalitsumabihoito päätetään lopettaa, lääkärin on oltava tietoinen siitä, että natalitsumabi säilyy veressä ja sen farmakodynaamiset vaikutukset (esim. lymfosyyttiarvon nousu) kestävät noin 12 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen. Muiden hoitojen aloittaminen tämän välivaiheen aikana tarkoittaa myös samanaikaista natalitsumabialtistusta. Kliinisissä tutkimuksissa tämänpituisen altistukseen ei liittynyt turvallisuusriskejä, kun potilaat saivat samanaikaisesti interferonin ja glatirameeriasetaatin kaltaisia lääkevalmisteita. MS-potilaiden samanaikaisesta altistumisesta immunosuppressanteille ei ole saatavana tietoa. Näiden lääkevalmisteiden käyttö pian natalitsumabihoitoon lopettamisen jälkeen saattaa johtaa additiiviseen immunosuppressiiviseen vaikutukseen. Huolellinen tapauskohtainen harkinta on tarpeen, ja hoitovapaajakso (wash-out period) natalitsumabin käytössä voi olla aiheellinen. Relapsien hoitoon käytettäviin lyhytkestoisiin steroidikuureihin ei kliinisissä tutkimuksissa liittynyt infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä.

### TYSABRI-valmisteen natriumpitoisuus

TYSABRI-lääkevalmiste sisältää 2,3 mmol (eli 52 mg) natriumia injektiopulloa kohti. Laimennettuna 100 ml:aan 9 mg/ml -natriumkloridiliuosta (0,9 %) lääkevalmiste sisältää 17,7 mmol (eli 406 mg) natriumia annosta kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

TYSABRI-valmisteen käyttö samaan aikaan muiden taudinkulkua muuntavien lääkehoitojen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

### Immunisaatio

Satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa oli mukana 60 relapsoivaa MS-tautia sairastavaa potilasta. Muistiantigeenin (tetanustoksoidi) aiheuttamassa humoraalisessa immuunivasteessa ei ollut merkitsevää eroa ja neoantigeeni (keyhole limpet haemocyanin, KLH) aiheutti vain vähän hitaamman ja heikomman humoraalisen immuunivasteen, kun TYSABRI-hoitoa 6 kuukauden ajan saaneita potilaita verrattiin hoitamattomaan verrokkiryhmään. Eläviä rokotteita ei ole tutkittu.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Tiedot kliinisistä tutkimuksista, prospektiivisesta raskausrekisteristä ja tapauksista valmisteen markkinoille tulon jälkeen sekä saatavissa oleva kirjallisuus eivät viittaa siihen, että TYSABRI-altistus vaikuttaisi raskauden lopputulokseen.

Prospektiivisessa TYSABRI-raskausrekisterissä oli tiedot 355 raskaudesta, joiden lopputuloksesta oli tieto saatavissa. 316 lasta syntyi elävänä ja näistä 29:llä raportoitiin synnynnäinen poikkeavuus. Näistä 29:stä poikkeavuudesta kuusitoista luokiteltiin vakaviksi. Poikkeavuuksien lukumäärä vastaa muissa MS-potilaiden raskausrekistereissä raportoitujen poikkeavuuksien määrää. Mistään tietäntyyppisistä synnynnäisistä poikkeavuuksista TYSABRI-hoidon yhteydessä ei ole näyttöä.

Kirjallisuudessa julkaistuissa tapauksissa on raportoitu, että TYSABRI-hoidolle kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneille naisille syntyneillä lapsilla on havaittu lievää tai kohtalaista ohimenevää trombosytopeniaa ja anemiaa. Sen vuoksi lääkevalmisteelle kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneiden naisten vastasyntyneitä lapsia suositellaan seuraamaan mahdollisten hematologisten poikkeavuuksien havaitsemiseksi.

Jos raskaus alkaa TYSABRI-hoidon aikana, hoidon lopettamista tulee harkita. Raskaudenaikaisen TYSABRI-hoidon hyöty-riskiarviossa pitää ottaa huomioon potilaan kliininen tila sekä taudin uudelleenaktivoitumisen mahdollisuus hoidon lopettamisen jälkeen.

### Imetys

Natalitsumabi erittyy ihmisen rintamaitoon. Natalitsumabin vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Rintaruokinta on lopetettava TYSABRI-hoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Yhdessä tutkimuksessa havaittiin naarasmarsujen hedelmällisyyden heikkenemistä ihmisen annosta suuremmilla annoksilla. Urosten hedelmällisyyteen natalitsumabi ei vaikuttanut. Pidetään epätodennäköisenä, että suurimmat suositellut natalitsumabiannokset vaikuttaisivat ihmisen hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia TYSABRI-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Huimausta on kuitenkin raportoitu yleisesti, joten jos potilaalla esiintyy huimausta, häntä on kehotettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes se on lakannut.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 1 617 MS-potilaalla, jotka saivat natalitsumabihoitoa enintään 2 vuoden ajan (lumelääke: 1 135), haittatapahtumat johtivat hoidon keskeyttämiseen 5,8 %:lla natalitsumabia saaneista potilaista (lumelääke: 4,8 %). Kaksi vuotta kestäneiden tutkimusten aikana 43,5 % natalitsumabihoitoa saaneista potilaista ilmoitti haittavaikutuksen ilmenemisestä (lumelääke: 39,6 %).

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa MS-potilaille annettiin natalitsumabia suositellun suuruusina annoksina, yleisimpiä haittavaikutuksia olivat huimaus, pahoinvointi, nokkosihottuma ja infuusiioihin liittyvä jäykkyys.

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa on lueteltu natalitsumabin yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys oli 0,5 % suurempi kuin lumelääkkeen yhteydessä ilmoitettujen haittavaikutusten.

Haittavaikutukset on ilmoitettu MedDRA:n suosimilla termeillä ja MedDRA:n elinjärjestelmäluokitusta käyttäen. Esiintymistiheyden määritelmät ovat:

yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
Infektiot	Virtsatieinfektio	Yleinen
	Nenän ja nielun tulehdus	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Nokkosihottuma	Yleinen
	Yliherkkyys	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Yleinen
	Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Jäykkyys	Yleinen
	Kuumeilu	Yleinen
	Väsytys	Yleinen

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### Infuusioreaktiot

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa infuusion liittyvä tapahtuma määriteltiin haittatapahtumaksi, joka ilmeni infuusion aikana tai tunnin kuluessa infuusion päättymisestä. Näitä esiintyi 23,1 %:lla natalitsumabihoitoa saaneista MS-potilaista

(lumelääke: 18,7 %). Huimaus, pahoinvointi, nokkosihottuma ja jäykkyys olivat haittoja, joita ilmoitettiin useammin natalitsumabin kuin lumelääkkeen yhteydessä.

### Yliherkkyysoireet

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yliherkkyysoireita esiintyi enintään 4 %:lla potilaista. Anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita esiintyi alle 1 %:lla TYSABRI-hoitoa saaneista potilaista. Yliherkkyysoireet ilmenivät yleensä infuusion aikana tai tunnin kuluessa infuusion päättymisestä (ks. kohta 4.4). Valmisteen tultua markkinoille on raportoitu yliherkkyysoireita, joihin on liittynyt tavallisten oireiden kuten ihottuman ja urtikarian lisäksi yksi tai useampia seuraavista oireista: hypotensio, hypertensio, rintakipu, epämukava tunne rinnassa, hengenahdistus, angioedeema.

### Immunogeenisuus

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa natalitsumabivasta-aineita todettiin 10 %:lla potilaista. Pysyviä natalitsumabivasta-aineita (yksi positiivinen testituloksella, joka on toistettavissa aikaisintaan 6 viikon kuluttua tehtävässä uusintatestauksessa) kehittyi noin 6 %:lle potilaista. Vasta-aineita havaittiin vain kerran 4 %:lla potilaista. Pysyvien vasta-aineiden kehittymiseen liittyi TYSABRI-valmisteen tehon huomattava heikkeneminen ja yliherkkyysoireiden esiintyvyyden lisääntyminen. Muita infuusioon liittyviä reaktioita, jotka ovat yhteydessä pysyviin vasta-aineisiin, olivat jäykkyys, pahoinvointi, oksentelu ja punastuminen (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalle epäillään kehittyneen joko tehon heikkenemisestä tai infuusioon liittyvistä tapahtumista johtuvia pysyviä vasta-aineita noin 6 kuukauden hoidon jälkeen, ne voidaan havaita ja vahvistaa tekemällä ensimmäisen positiivisen testin jälkeen uusintatesti 6 viikon kuluttua. Pysyvät vasta-aineet voivat heikentää lääkityksen tehoa ja lisätä yliherkkyysoireiden tai infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyyttä, joten hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee pysyviä vasta-aineita.

### Infektiot, mukaan lukien progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia ja opportunistiset infektiot

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa infektioiden esiintyvyys oli sekä natalitsumabi- että lumeryhmissä noin 1,5 potilasvuotta kohden. Natalitsumabia ja lumelääkettä saaneiden potilaiden infektiot olivat luonteeltaan yleensä samankaltaisia. MS-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin yksi tapaus *Cryptosporidium*-ripulia. Muissa kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu muita opportunistisia infektiota, joista osa oli kuolemaan johtaneita. Suurimmalla osalla potilaista natalitsumabihoitoa ei tarvinnut keskeyttää infektioiden aikana, ja potilaat toipuivat asianmukaisella hoidolla.

Kliinisissä tutkimuksissa herpesinfektiota (*Varicella zoster* -virus, *Herpes simplex* -virus) esiintyi hieman useammin natalitsumabi-ryhmissä kuin lumeryhmissä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen vakavia, hengenvaarallisia ja joskus kuolemaan johtaneita *Herpes simplex*- ja *Varicella zoster* -virusten aiheuttamia enkefaliitti- ja meningiittitapauksia on ilmoitettu esiintyneen TYSABRI-hoitoa saaneilla MS-potilailla. TYSABRI-hoito oli kestänyt muutamasta kuukaudesta useaan vuoteen ennen infektioiden alkamista (ks. kohta 4.4).

Markkinoille tulon jälkeen TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa havaittu akuuttia retinanekroosia (ARN). Osa tapauksista on esiintynyt keskushermoston herpesinfektiota (esim. herpesmeningiitti ja -enkefaliitti) sairastavilla potilailla. Vakavat, yhteen tai molempiin silmiin kohdistuvat ARN-tapaukset ovat joillakin potilailla johtaneet sokeutumiseen. Näissä tapauksissa raportoitu hoito on ollut antiviraalinen hoito ja joissain tapauksissa leikkaus (ks. kohta 4.4).

Progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa on ilmoitettu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa, valmisteen markkinoilletulon jälkeen tehdyissä havainnoivissa tutkimuksissa ja passiivisissa

seurannassa. Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia johtaa yleensä toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai jopa kuolemaan (ks. kohta 4.4). JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa on havaittu TYSABRI-valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaisia PML:n oireiden kanssa.

### Maksa

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä spontaaniraportoinnissa on ilmoitettu vakavia maksavaurioita, maksaentsyymiarvojen suurenemista ja hyperbilirubinemiaa (ks. kohta 4.4).

### Anemia ja hemolyyttinen anemia

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla tehdyissä havainnointitutkimuksissa on raportoitu harvinaisina, vakavina tapauksina anemiaa ja hemolyyttistä anemiaa.

### Pahanlaatuiset kasvaimet

Kahden vuoden hoidon aikana natalitsumabi- ja lumehoitoa saaneilla potilailla esiintyneiden pahanlaatuisten kasvaimien esiintyvyydessä tai luonteessa ei havaittu eroja. Seurantatietoja on kuitenkin saatava pidemmältä hoitoajalta ennen kuin natalitsumabin vaikutus pahanlaatuisiin kasvaimiin voidaan sulkea pois. Ks. kohta 4.3.

### Vaikutus laboratoriotuloksiin

MS-potilailla tehdyissä kaksivuotisissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa TYSABRI-hoito lisäsi verenkierrossa olevien lymfosyyttien, monosyyttien, eosinofiilien, basofiilien ja tumallisten punasolujen määrää. Neutrofiiliarvojen nousua ei havaittu. Lymfosyytti-, monosyytti-, eosinofiili- ja basofiiliarvot nousivat 35–140 % lähtöarvoista yksittäisten solutyyppejen osalta, mutta keskimääräiset soluarvot pysyivät normaaliarvojen sisäpuolella. TYSABRI-hoidon aikana havaittiin lievää hemoglobiiniarvon laskua (keskimääräinen lasku 0,6 g/dl), hematokriitin laskua (keskimääräinen lasku 2 %) ja punasoluarvon laskua (keskimääräinen lasku  $0,1 \times 10^6/l$ ). Kaikki veriarvot palautuivat hoitoa edeltäneelle tasolle yleensä 16 viikon kuluessa viimeisestä lääkeannoksesta, eikä muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös eosinofiliaa (eosinofiilimäärä  $> 1\,500/mm^3$ ) ilman kliinisiä oireita. Kun TYSABRI-hoito tällaisissa tapauksissa keskeytettiin, suurentunut eosinofiilimäärä laski.

### Pediatriset potilaat

Vakavia haittatapahtumia arvioitiin meta-analyysin avulla 621 pediatria MS-potilasta käsittävässä aineistossa (ks. myös kohta 5.1). Kyseisessä rajallisessa aineistossa ei tässä potilasryhmässä havaittu uusia turvallisuussignaaleja. Meta-analyysissä raportoitiin yksi herpesmeningiittitapaus. PML-tapauksia ei ilmennyt meta-analyysissä, mutta PML:aa on raportoitu natalitsumabihoitoa saaneilla pediatrisilla potilailla markkinoille tulon jälkeen.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressiiviset lääkkeaineet, ATC-koodi: L04AA23.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Natalitsumabi on selektiivinen adheesiomolekyylin estäjä. Se sitoutuu ihmisen integriinien  $\alpha 4$ -alaysikköön, joka ilmentyy voimakkaasti kaikkien leukosyyttien pinnalla neutrofiilejä lukuun ottamatta. Natalitsumabi sitoutuu erityisesti  $\alpha 4\beta 1$ -integriiniin ja estää interaktion vastaavan reseptorin, vaskulaarisolun adheesiomolekyylin 1:n (VCAM-1) ja ligandi osteopontiinin sekä vaihtoehtoisesti silmukoituneen fibronectiinidomeenin, yhdistävän segmentin 1 (CS-1) kanssa. Natalitsumabi estää  $\alpha 4\beta 7$ -integriinin interaktion limakalvon addressiinisolun adheesiomolekyylin 1:n (MadCAM-1) kanssa. Näiden molekyylinteraktioiden häirintä estää mononukleaaristen leukosyyttien siirtymisen endoteelin läpi tulehtuneeseen parenkymikudokseen. Natalitsumabi saattaa vaikuttaa myös hillitsemällä sairaan kudoksen tulehdusreaktioita estämällä  $\alpha 4$ :ää ilmentävien leukosyyttien ja niiden ligandien interaktioita soluväliaineissa ja parenkymisoluuissa. Natalitsumabi saattaa hillitä sairaan kudoksen tulehdusaktiivisuutta ja estää immuunisolujen pääsyä tulehtuneisiin kudoksiin.

MS-taudissa leesioiden uskotaan syntyvän, kun aktivoituneet T-lymfosyytit läpäisevät veri-aivoesteen. Leukosyyttien siirtyminen veri-aivoesteen läpi edellyttää interaktiota tulehdussolujen adheesiomolekyylin ja verisuonen seinämän endoteelisolujen välillä. Interaktio  $\alpha 4\beta 1$ :n ja sen kohteiden välillä on aivojen patologisen tulehdustilan tärkeä osa, ja näiden interaktioiden häirintä johtaa tulehduksen lievittymiseen. Normaalioloissa VCAM-1 ei ilmenny aivoparenkymyissä. Proinflammatoristen sytokiinien läsnä ollessa VCAM-1:n vaikutus kuitenkin tehostuu (up-regulation) endoteelisoluissa ja mahdollisesti gliasoluissa tulehduskohtien lähellä. MS-taudin keskushermostotulehduksessa leukosyyttien voimakas tarttuminen ja siirtyminen aivoparenkymyihin tapahtuu juuri  $\alpha 4\beta 1$ :n ja VCAM-1:n, CS-1:n ja osteopontiinin interaktion välityksellä, mikä voi pitää yllä keskushermostokudoksen tulehduskaskadia.  $\alpha 4\beta 1$ :n molekyylitason interaktioiden salpaus sen kohteissa vähentää aivojen tulehdusaktiivisuutta MS-taudissa ja estää immuunisolujen pääsyä tulehtuneeseen kudokseen vähentäen siten MS-leesioiden muodostumista tai laajenemista.

#### Kliininen teho

Valmisteen tehoa monoterapiana on selvitetty yhdessä 2 vuotta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa aaltomaisesti etenevää (relapsoivaa-remittoivaa) MS-tautia sairastavilla potilailla, joilla oli ollut vähintään yksi kliininen relapsi tutkimukseenottoa edeltävän vuoden aikana, ja joiden EDSS-pisteet (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) olivat 0–5 (AFFIRM-tutkimus). Iän mediaani oli 37 vuotta, ja taudin keston mediaani 5 vuotta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 300 mg TYSABRI-valmistetta (n = 627) tai lumelääkettä (n = 315) neljän viikon välein siten, että infuusioita oli enintään 30. Neurologiset arvioinnit tehtiin 12 viikon välein ja aina relapsiepäilyn yhteydessä. Vuosittain tehtiin T1-painotettujen gadoliniumilla (Gd) tehostuvien leesioiden ja T2-hyperintensiivisten leesioiden magneettikuvaus.

Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimuksen tiedot ja tulokset.

AFFIRM-tutkimus: tärkeimmät piirteet ja tulokset	
Tutkimusasetelma	Monoterapia; 120 viikkoa kestävä satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä tehtävä tutkimus
Tutkimushenkilöt	RRMS (McDonald-kriteerit)
Hoito	Lumelääke / natalitsumabi 300 mg laskimoon 4 viikon välein

AFFIRM-tutkimus: tärkeimmät piirteet ja tulokset		
Lopputapahtuma 1 vuoden kohdalla	Relapsimäärä	
Lopputapahtuma 2 vuoden kohdalla	Taudin eteneminen EDSS-pisteiden perusteella	
Toissijaiset lopputapahtumat	Relapsimäärästä saadut muuttujat / Magneettikuvauksesta saadut muuttujat	
Tutkimushenkilöt	Lumelääke	Natalitsumabi
Satunnaistetut	315	627
Mukana vuoden 1 loppuun asti	296	609
Mukana vuoden 2 loppuun asti	285	589
Ikä vuosina, mediaani (vaihteluväli)	37 (19–50)	36 (18–50)
MS-taudin kesto vuosina, mediaani (vaihteluväli)	6,0 (0–33)	5,0 (0–34)
Diagnoosista kulunut aika vuosina, mediaani (vaihteluväli)	2,0 (0–23)	2,0 (0–24)
Relapsien lukumäärä edeltävien 12 kuukauden aikana, mediaani (vaihteluväli)	1,0 (0–5)	1,0 (0–12)
EDSS-pisteet lähtötilanteessa, mediaani (vaihteluväli)	2 (0–6,0)	2 (0–6,0)
<b>TULOKSET</b>		
Vuotuinen relapsimäärä		
1 vuoden kuluttua (ensisijainen lopputapahtuma)	0,805	0,261
2 vuoden kuluttua	0,733	0,235
1 vuosi	Rate ratio 0,33 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,41	
2 vuotta	Rate ratio 0,32 CI <sub>95%</sub> 0,26; 0,40	
Relapsoimattomat		
1 vuoden kuluttua	53 %	76 %
2 vuoden kuluttua	41 %	67 %
Toimintakyky		
Taudin eteneminen, osuus potilaista <sup>1</sup> (vahvistus 12 viikon kuluttua; ensisijainen tulos)	29 %	17 %
	Hazard ratio 0,58, CI <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p < 0,001	
Taudin eteneminen, osuus potilaista <sup>1</sup> (vahvistus 24 viikon kuluttua)	23 %	11 %
	Hazard ratio 0,46, CI <sub>95%</sub> 0,33; 0,64, p < 0,001	
Magneettikuvaus (0–2 vuotta)		
T2-hyperintensiivisten leesioiden koon muutoksen mediaani (%)	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
Uusien tai laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden lukumäärän keskiarvo	11,0	1,9 (p < 0,001)
T1-hypointensiivisten leesioiden lukumäärän keskiarvo	4,6	1,1 (p < 0,001)
Gd-tehostuvien leesioiden lukumäärän keskiarvo	1,2	0,1 (p < 0,001)

## AFFIRM-tutkimus: tärkeimmät piirteet ja tulokset

<sup>1</sup> Haitta-asteen eteneminen määriteltiin seuraavasti: vähintään 1,0 pisteen nousu EDSS-pisteissä verrattuna lähtötilanteen EDSS-pisteisiin  $\geq 1,0$  (säilyi 12 tai 24 viikon ajan), tai vähintään 1,5 pisteen nousu EDSS-pisteissä verrattuna lähtötilanteen EDSS-pisteisiin = 0 (säilyi 12 tai 24 viikon ajan).

Alaryhmässä, joka sai hoitoa nopeasti etenevään relapsoivaan-remittoivaan MS-tautiin (potilailla vähintään 2 relapsia ja vähintään 1 Gd+ leesio), vuotuinen relapsimäärä oli TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla 0,282 (n = 148) ja lumehoitoa saaneilla potilailla 1,455 (n = 61) (p < 0,001). Toimintakyvyn heikkenemisen riski (hazard ratio) oli 0,36 (95 % luottamusväli: 0,17; 0,76) p = 0,008. Nämä tulokset saatiin *post hoc* -analyysistä, ja niitä on tulkittava varoen. Tutkimukseenottoa edeltävien relapsien vaikeusasteesta ei ole tietoa.

Käynnissä olevan TYSABRI-seurantaohjelman (TOP) (faasin 4 yksihaarainen monikeskustutkimus (n = 5770)) tulosten välianalyysi (toukokuussa 2015) osoitti, että potilailla, jotka siirtyivät beeta-interferonista (n = 3255) tai glatirameeriasetaatista (n = 1384) TYSABRI-valmisteeseen, vuotuinen relapsimäärä väheni pitkäkestoisesti ja merkittävästi (p < 0,0001). Keskimääräiset EDSS-pisteet säilyivät vakaina 5 vuoden ajan. Fingolimodista TYSABRI-valmisteeseen siirtyneiden potilaiden (n = 147) tehoa koskevat tulokset olivat yhdenmukaisia beeta-interferonista tai glatirameeriasetaatista TYSABRI-valmisteeseen siirtyneiden potilaiden kanssa: vuotuinen relapsimäärä väheni merkittävästi ja säilyi vakaana 2 vuoden ajan, ja keskimääräiset EDSS-pisteet pysyivät samankaltaisina lähtötilanteesta vuoteen 2 saakka. Rajallinen otoskoko ja lyhyempi altistus TYSABRI-valmisteelle tässä alaryhmässä tulee huomioida näitä tuloksia tulkittaessa.

TYSABRI-hoitoa valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaneilta 621 pediatriasilta MS-potilailta (mediaani-ikä 17 vuotta, vaihteluväli 7–18 vuotta, 91 % vähintään 14-vuotiaita) kertyneiden tietojen perusteella toteutettiin meta-analyysi. Tähän analyysiin sisältyi rajallinen potilaiden osajoukko, jolle oli saatavana hoitoa edeltävät tiedot (158/621 potilasta), joiden perusteella vuotuisen relapsimäärän havaittiin laskeneen hoitoa edeltävästä 1,466 relapsista (95 %:n luottamusväli 1,337; 1,604) 0,110 relapsiin (95 %:n luottamusväli 0,094; 0,128).

### 5.2 Farmakokinetiikka

Kun MS-potilaille annettiin 300 mg:n natalitsumabiannoksia toistuvasti laskimoon, lääkeaineen huippupitoisuus seerumissa oli keskimäärin  $110 \pm 52$  mikrog/ml. Vakaan tilan pienimmät natalitsumabipitoisuudet olivat lääkkeen antamisen aikana keskimäärin 23–29 mikrog/ml. Vakaan tilan saavuttamiseen kului arviolta noin 36 viikkoa.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin näytteistä, jotka saatiin natalitsumabia annoksina 3–6 mg/kg saaneilta yli 100 MS-potilaalta. Näistä potilaista 581 sai 300 mg:n vakioannosta monoterapiana. Vakaan tilan puhdistuma oli  $13,1 \pm 5,0$  ml/h (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta), ja vakaan tilan puoliintumisaika oli  $16 \pm 4$  (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta) vuorokautta. Analyysissä selvitettiin valittujen kovariaattien (esim. paino, ikä, sukupuoli, maksan ja munuaisten toiminta sekä natalitsumabivasta-aineet) vaikutuksia farmakokinetiikkaan. Vain potilaan painon ja natalitsumabivasta-aineiden havaittiin vaikuttavan natalitsumabin dispojitioon. Painon havaittiin vaikuttavan puhdistumaan ei-lineaarisesti siten, että 43 %:n muutos painossa aiheutti 31–34 %:n muutoksen puhdistumassa. Muutos puhdistumassa ei ollut kliinisesti merkitsevä. Pysyvät natalitsumabivasta-aineet suurensivat natalitsumabin puhdistuman noin kolminkertaiseksi. Tämä vastaa seerumin natalitsumabipitoisuuksien pienenemistä, jota on havaittu niillä potilailla, joille on kehittynyt pysyviä vasta-aineita (ks. kohta 4.8).

Natalitsumabin farmakokinetiikkaa pediatriisilla MS-potilailla ei ole varmistettu. Natalitsumabin farmakokinetiikkaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

Plasmanvaihdon vaikutusta natalitsumabin puhdistumaan ja farmakodynamiikkaan arvioitiin 12 MS-potilasta käsittävässä tutkimuksessa. Arviolta noin 70–80 % natalitsumabista saatiin poistetuksi tekemällä



plasmanvaihto kolme kertaa (5–8 vuorokauden kuluessa). Aiemmissä tutkimuksissa tulos on ollut noin 40 %, kun mittaus on tehty samanpituisen tarkkailujakson aikana natalitsumabin käytön keskeyttämisen jälkeen. Plasmanvaihdon vaikutusta lymfosyyttien migraation korjautumiseen ja sen kliinistä hyödyllisyyttä ei kuitenkaan tiedetä.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kuten natalitsumabin farmakologisen aktiivisuuden perusteella on odotettavissa, useimmissa tutkimuksissa *in vivo* havaittiin lymfosyyttien liikkeiden muutoksia, valkosoluarvojen nousua ja pernan painon nousua. Nämä muutokset olivat korjautuvia, eikä niillä vaikuttanut olevan mitään haitallisia toksikologisia seuraamuksia.

Natalitsumabin anto ei kiihdyttänyt melanoomasolujen eikä lymfoblastisen leukemian kasvainsolujen kasvua eikä metastasoitumista hiirellä tehdyissä tutkimuksissa.

Natalitsumabilla ei havaittu klastogeenisiä eikä mutageenisia vaikutuksia Ames-testissä eikä ihmisen kromosomipoikkeavuustestissä. Natalitsumabilla ei havaittu vaikutusta  $\alpha$ 4-integriiniposiitiivisen kasvainsolulinjan jakautumista/sytotoksisuutta arvioivissa kokeissa *in vitro*.

Yhdessä tutkimuksessa havaittiin marsunaaraiden hedelmällisyyden heikkenemistä ihmisen annosta suuremmilla annoksilla. Urosten hedelmällisyyteen natalitsumabi ei vaikuttanut.

Natalitsumabin vaikutuksia lisääntymiseen arvioitiin 5 tutkimuksessa, joista 3 tehtiin marsuilla ja 2 makakeilla. Näistä tutkimuksista ei saatu näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista eikä vaikutuksista jälkeläisten kasvuun. Yhdessä marsututkimuksessa poikasten elossaolon havaittiin heikentyneen hieman. Yhdessä apinoilla tehdyssä tutkimuksessa keskenmenojen määrä kaksinkertaistui natalitsumabia 30 mg/kg saaneessa ryhmässä vastaaviin verrokkiryhmiin nähden. Tämä johtui ensimmäisen kohortin hoitoryhmissä havaitusta keskenmenojen suuresta esiintyvyydestä, jota ei havaittu toisessa kohortissa. Missään muussa tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia keskenmenojen määrään. Tiineillä makakeilla tehdyssä tutkimuksessa ilmeni natalitsumabiin liittyviä sikiömuutoksia, kuten lievää anemiaa, verihiutaleiden määrän laskua, pernan painon nousua sekä maksan ja kateenkorvan painon laskua. Näihin muutoksiin liittyi pernan ekstramedullaarisen hematopoiesin lisääntymistä, kateenkorvan surkastumista ja maksan hematopoiesin vähenemistä. Myös verihiutaleiden määrä väheni niiden emojen jälkeläisillä, jotka saivat natalitsumabia synnytykseen asti. Näillä jälkeläisillä ei kuitenkaan todettu näyttöä anemiasta. Kaikki muutokset havaittiin ihmisen annosta suuremmilla annoksilla, ja ne korjautuivat natalitsumabin poistuttua elimistöstä.

Kun makakeille annettiin natalitsumabia synnytykseen asti, pieniä natalitsumabipitoisuuksia havaittiin joidenkin eläimien maidossa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti  
Kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti  
Natriumkloridi  
Polysorbaatti 80 (E433)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

TYSABRI-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

## 6.3 Kestoaika

### Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

### Laimennettu liuos

Valmiste suositellaan käytettäväksi välittömästi, kun se on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, se tulee säilyttää 2–8 °C:ssa ja antaa infuusiona 8 tunnin kuluessa laimentamisesta. Käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

15 ml konsentraattia toimitetaan injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (klorobutyylikumia), sinetti (alumiinia), ja irti napsautettava (flip-off) korkki. Yhdessä pahvipakkauksessa on yksi injektiopullo.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet:

- Tarkista ennen laimennusta ja lääkkeenantoa, ettei TYSABRI-injektiopullossa ole hiukkasia. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia ja/tai injektiopullossa oleva neste ei ole väritöntä ja kirkasta tai hieman läpikuultavaa, injektiopulloa ei saa käyttää.
- Käytä aseptista tekniikkaa, kun valmistat TYSABRI-infuusionesteen annettavaksi laskimoon (i.v.). Poista injektiopullosta irti napsautettava (flip-off) korkki. Pistä neula injektiopulloon kumitulpan keskustan läpi ja vedä ruiskuun 15 ml infuusiokonsentraattia.
- Lisää 15 ml infuusiokonsentraattia 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Kääntelee TYSABRI-liuosta varovasti, jotta liuos sekoittuu kunnolla. Älä ravista.
- TYSABRI-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai laimentimien kanssa.
- Tarkista laimennettu lääkevalmiste silmämääräisesti hiukkasten tai värimuutosten varalta ennen lääkkeenantoa. Valmistetta ei saa käyttää, jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.
- Laimennettu lääkevalmiste on käytettävä mahdollisimman pian, kuitenkin 8 tunnin kuluessa laimentamisesta. Jos laimennettua lääkevalmistetta on säilytetty 2–8 °C:n lämpötilassa (ei saa jäätyä), anna liuoksen lämmentä huoneenlämpöiseksi ennen infuusion antamista.

- Laimennettu liuos annetaan laskimoinfuusiona 1 tunnin aikana. Infuusionopeuden tulee olla noin 2 ml/min.
- Kun infuusio on päättynyt, huuhto infuusioletku 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä.
- Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/346/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. kesäkuuta 2006  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. huhtikuuta 2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Sen mukaan miten TYSABRI-hoitoa saavia potilaita tällä hetkellä kussakin maassa seurataan, myyntiluvan haltijan on neuvoteltava ja sovittava kunkin maan kansallisten viranomaisten kanssa, miten seurantaan voisi tarpeen mukaan parantaa entisestään (esim. rekisterien tai markkinoilla olevan valmisteen seurantatutkimusten avulla). Myyntiluvan haltijan on toteutettava kansallisten viranomaisten kanssa sovitut seurantatoimenpiteet sovituissa aikatauluissa.

*Myyntiluvan haltijan on varmistettava kussakin jäsenvaltiossa, jossa TYSABRI-valmiste on markkinoilla, kansallisten viranomaisten kanssa käytyjen neuvottelujen ja tehtyjen sopimusten mukaisesti, että kaikki lääkärit, jotka aikovat määrätä potilaille TYSABRI-valmistetta, saavat lääkärin tietopaketin, joka sisältää*

- valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen
- lääkäreille tarkoitetut tiedot TYSABRI-hoidosta
- potilaan seurantakortin
- hoidon aloitus- ja jatkolomakkeet
- hoidon lopetuslomake.

Lääkäreille tarkoitetut tiedot TYSABRI-hoidosta -tietopaketista täytyy ilmetä seuraavat seikat:

- että TYSABRI-hoito aloitetaan ja toteutetaan neurologisten sairauksien diagnosoimiseksi ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin määräyksestä ja jatkuvassa valvonnassa yksikössä, jolla on valmiudet pikaisesti tehtävään magneettikuvaukseen
- tieto, että TYSABRI-hoidon yhteydessä voi ilmetä epätyypillisiä/opportunistisia infektioita, erityisesti PML:ää, ja siksi on otettava huomioon
  - o että PML:n riski kasvaa hoidon keston myötä ja että se on tavallista suurempi, jos hoito kestää yli 24 kuukautta, ja muut tavallista suurempaan PML-riskiin liittyvät tekijät
    - JC-virusvasta-aineet
    - vasta-ainevasteen (indeksin) suuruus, jos potilas ei ole aiemmin saanut immunosuppressiivista hoitoa
    - immunosuppressiivinen hoito ennen TYSABRI-hoitoa
  - o PML-riskin jakautuminen tunnettujen riskitekijöiden mukaan ja PML:n riski tietynä hoidon ajankohtana sekä PML:n kumulatiivinen riski
  - o oireellisen ja oireettoman PML:n diagnosoimiseksi ja ennuste
    - PML:n ja MS-taudin erottaminen
  - o PML:n hoitoalgoritmi
  - o suositus, että magneettikuvaus tulisi tehdä hoidon seuraavissa vaiheissa:
    - enintään 3 kuukautta ennen TYSABRI-hoidon aloittamista
    - kerran vuodessa TYSABRI-hoidon aikana
    - magneettikuvaus useammin (esim. 3–6 kuukauden välein), jos potilaalla on suuri PML-riski
    - heti, jos ilmenee minkäänlaisia merkkejä tai oireita, jotka saattaisivat viitata PML:ään
  - o lähtötilanteen, rutiiniseulonnan ja PML:ää epäiltäessä tehtävän magneettikuvausprotokollan kuvaus
  - o JC-virusvasta-ainetestit, testitiheys, kvalitatiivisten ja kvantitatiivisten tulosten tulkinta, JC-virusvasta-aineiden seroprevalenssi ja serokonversioaste ajan myötä
  - o seurantastrategia TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen
  - o että potilaille on kerrottava TYSABRI-hoidon hyödyistä ja riskeistä, ja heille on annettava
    - kopio hoidon aloituslomakkeesta
    - potilaan seurantakortti, jossa on lääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymä ydinteksti
  - o että jos hoitoa on tarkoitus jatkaa yli 24 kuukautta, potilaille on kerrottava PML:n suurentuneesta riskistä, ja heille on annettava kopio hoidon jatkolomakkeesta
  - o muiden opportunististen infektioiden mahdollisuus
  - o että PML:n esiintymisestä on aina kerrottava kyseisen maan kansallisille viranomaisille

- tietoa seuraavista haittavaikutuksista:
  - o infuusioreaktiot
  - o yliherkkyysoireet
  - o vasta-ainemuodostus
- tietoa jäsenvaltiossa käytössä olevista rekistereistä tai muista seurantajärjestelmistä sekä siitä, miten potilaan voi ilmoittaa niihin.

Hoidon aloituslomakkeesta on käytävä ilmi

- tieto siitä, että hoidon aloituslomakkeella on tarkoitus antaa potilaille tietoa PML:stä ja IRIS-reaktiosta
- tietoa PML:stä ja IRIS-reaktiosta sekä aiemman immunosuppressiivisen hoidon ja JC-virusinfektion mukaan vaihtelevasta PML-riskistä TYSABRI-hoidon aikana
- vahvistus, että lääkäri on kertonut PML:n riskeistä ja IRIS-reaktion riskistä, jos hoito keskeytetään siksi, että potilaalla epäillään PML:ää
- vahvistus, että potilas ymmärtää PML:ään liittyvät riskit ja on saanut kopion lomakkeesta ja potilaan seurantakortin
- potilasta koskevat tiedot, hänen allekirjoituksensa ja päiväys
- lääkkeen määräjän nimi, allekirjoitus ja päiväys
- hoidon aloituspäivämäärä.

Hoidon jatkolomakkeeseen on sisällyttävä samat tiedot kuin hoidon aloituslomakkeeseen, ja siinä on lisäksi kerrottava, että PML:ään liittyvät riskit lisääntyvät hoidon keston myötä, ja että riski on tavallista suurempi, jos hoitoa jatketaan yli 24 kuukautta.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **ULKOPAKKAUS**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TYSABRI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
natalitsumabi

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 15 ml injektiopullo konsentraattia sisältää 300 mg natalitsumabia (20 mg/ml). Laimennettu infuusioliuos sisältää noin 2,6 mg/ml natalitsumabia.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti; kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti;  
natriumkloridi; polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
1 x 15 ml injektiopullo

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon.  
Laimennettava ennen käyttöä.  
Älä ravista laimennettua liuosta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/346/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

TYSABRI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
natalitsumabi  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Laimennettava ennen käyttöä. Älä ravista laimennettua liuosta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

15 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### **TYSABRI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten** natalitsumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

Saat tämän pakkausselosteen lisäksi myös potilaan seurantakortin, joka sisältää tärkeitä turvallisuustietoja. Sinun on oltava niistä tietoinen ennen TYSABRI-hoidon (lausutaan ty-sa-bri) aloittamista ja hoidon aikana.

- Säilytä tämä pakkausseloste ja potilaan seurantakortti. Voit tarvita niitä myöhemmin. Pidä pakkausseloste ja seurantakortti mukana hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen, sillä haittavaikutuksia voi esiintyä vielä hoidon lopettamisen jälkeenkin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä TYSABRI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät TYSABRI-valmistetta
3. Miten TYSABRI-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TYSABRI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä TYSABRI on ja mihin sitä käytetään**

TYSABRI-valmisteen vaikuttava aine on natalitsumabi, joka on ns. monoklonaalinen vasta-aine. Nämä vasta-aineet sitoutuvat elimistössä tiettyihin proteiineihin, jolloin näiden proteiinien haitallinen vaikutus estyy.

TYSABRI-valmistetta käytetään multipeliskleroosin (MS-taudin) hoitoon. MS-tauti aiheuttaa aivojen tulehduksilista tilaa, joka vahingoittaa hermosoluja. TYSABRI estää tulehduksellisten solujen pääsyn aivoihin. Tämä vähentää MS-taudin aiheuttamia hermovaurioita.

#### **Mitä oireita multipeliskleroosi aiheuttaa?**

MS-taudin oireet ovat potilaskohtaisia, ja sinulla voi esiintyä joitakin tai ei mitään niistä.

**Oireita voivat olla** esimerkiksi kävelyvaikeudet, kasvojen, käsivarsien tai jalkojen tunnottomuus, näköhäiriöt, väsymys, horjuvuuden tai huimauksen tunne, virtsaamis- ja ulostushäiriöt, ajattelu- ja keskittymisvaikeudet, masennus, akuutti tai krooninen kipu, sukupuolielämän vaikeudet, jäykkyys ja lihaskouristukset. Oireiden äkillistä pahenemista kutsutaan relapsiksi (taudin pahenemisvaiheeksi). Kun sinulle kehittyy relapsi, saatat havaita oireiden ilmenevän yhtäkkiä, muutaman tunnin kuluessa, tai hitaammin useiden päivien kuluessa. Oireet lievittyvät yleensä vähitellen (tätä kutsutaan remissioksi).

**Kliinisissä tutkimuksissa** TYSABRI hidasti MS-taudin toimintakykyä heikentävien vaikutusten etenemistä noin puolella ja myös vähensi MS-relapsien lukumäärää noin kahdella kolmasosalla. Et välttämättä huomaa TYSABRI-hoidon vaikutuksia MS-tautiisi, mutta se saattaa kuitenkin estää MS-tautiasi pahenemasta.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät TYSABRI-valmistetta

Ennen kuin TYSABRI-hoito aloitetaan, on tärkeää, että olet keskustellut lääkärin kanssa hoidon odotettavissa olevista hyödyistä ja hoitoon liittyvistä riskeistä.

### Älä käytä TYSABRI-valmistetta

- jos olet allerginen natalitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos lääkäri on todennut sinulla progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML). Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia on harvinainen aivoinfektio.
- jos lääkäri on todennut vakavan häiriön immuunijärjestelmässäsi (esim. HIV:n takia tai jonkin parhaillaan tai aiemmin käyttämäsi lääkkeen takia).
- jos käytät lääkkeitä, jotka heikentävät tai muuntavat immuunijärjestelmää, mukaan lukien muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Nämä lääkkeet ovat kiellettyjä TYSABRI-hoidon aikana (ks. Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö).
- jos sinulla on aktiivinen syöpä (ihon tyvisolusyöpää lukuun ottamatta).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät TYSABRI-valmistetta.

### Infektiot

Kerro **heti** lääkärille, jos sinulla on tai uskot olevan jonkinlainen infektio (ks. haittavaikutukset). Myös jotkin muut infektiot kuin progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia voivat olla vakavia, ja ne voivat johtua viruksista, bakteereista tai muista taudinaiheuttajista.

TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla on todettu harvinaista aivoinfektiota, joka tunnetaan myös nimellä progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). PML saattaa johtaa toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai jopa kuolemaan.

- Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian oireet saattavat muistuttaa MS-taudin relapsin oireita (esim. heikkous tai näön muutokset). Jos siis epäilet MS-tautisi pahenemista tai jos havaitset uusia oireita TYSABRI-hoidon aikana tai vielä 6 kuukautta TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen, on hyvin tärkeää, että otat yhteyden lääkäriisi mahdollisimman pian.
- Keskustele hoidosta omaistesi tai hoitajiesi kanssa. Sinulle voi kehittyä oireita, joita et ehkä huomaa itse, kuten mielialan tai käyttäytymisen muutoksia, muistikatkoksia, puheen ja viestimisen häiriöitä, joita lääkärin on ehkä tutkittava tarkemmin, jotta progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian mahdollisuus voitaisiin sulkea pois. Pysy tarkkaavaisena myös hoidon päätyttyä, sillä oireita voi ilmetä vielä 6 kuukautta TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen.



- Nämä tiedot on esitetty myös potilaan seurantakortissa, jonka olet saanut lääkäriltäsi. On tärkeää, että pidät seurantakortin tallessa ja näytät sen omaisillesi tai hoitajillesi.

PML liittyy JC-viruksen hallitsemattomaan lisääntymiseen aivoissa, mutta ei tiedetä, miksi se lisääntyy näin joidenkin TYSABRI-hoitoa saavien potilaiden aivoissa. Sairaus nimeltä jyväissoluneuronopatia (JCV GCN) on myös JC-viruksen aiheuttama, ja sitä on todettu joillakin TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla. Jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaisia kuin PML:n oireet. JC-virus on yleinen virus, jota on monen ihmisen elimistössä, mutta yleensä se ei aiheuta havaittavaa sairautta.

Lääkäri voi ennen TYSABRI-hoidon aloittamista tarkistaa verikokeella, onko elimistössäsi JC-virusvasta-aineita. Vasta-aineet ovat merkkejä siitä, että olet saanut JC-virusinfektion. Lääkäri voi varmistaa tilanteen pysymisen ennallaan toistamalla verikokeen TYSABRI-hoidon aikana.

### **PML:n riski TYSABRI-hoidon aikana**

- on tavallista suurempi, jos veressäsi on JC-virusvasta-aineita.
- on sitä suurempi mitä kauemmin hoitoa jatketaan, erityisesti jos sitä jatketaan yli kaksi vuotta. on tavallista suurempi, jos olet aiemmin käyttänyt immunosuppressantia. Immunosuppressantit ovat elimistön immuunijärjestelmän toimintaa vähentäviä lääkkeitä.

**Jos sinulla on kaikki kolme edellä kuvattua riskitekijää, sinulla on tavallista suurempi PML:n riski.**

Jos et ole aiemmin käyttänyt immunosuppressantia ja olet saanut TYSABRI-hoitoa vähintään 2 vuotta, JC-viruksen vasta-ainevasteesi suuruus saattaa kertoa riskistäsi sairastua PML:ään.

Potilaille, joilla on pienempi PML:n riski, lääkäri voi varmistaa tilanteen pysymisen ennallaan toistamalla verikokeen säännöllisin välein:

- jos sinulla ei ole JC-viruksen vasta-aineita veressäsi TAI
- jos olet saanut hoitoa yli 2 vuotta ja JC-viruksen vasta-aineiden määrä veressäsi on pieni.

**Ennen TYSABRI-hoidon aloittamista ja sen jatkuttua yli kaksi vuotta keskustele lääkärin kanssa siitä, onko TYSABRI sinulle paras mahdollinen hoito.**

Kun PML on hoidettu ja TYSABRI poistuu elimistöstä, potilaalle kehittyy todennäköisesti elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä eli IRIS-reaktio (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome). IRIS saattaa heikentää potilaan vointia, myös aivotoimintaa.

### **Allergiset reaktiot**

TYSABRI on aiheuttanut joillekin potilaille allergisen reaktion. Lääkäri seuraa sinua allergisten reaktioiden varalta infuusion aikana ja tunnin ajan sen jälkeen.

### **Tehoaako TYSABRI aina?**

Elimistön luontainen puolustusjärjestelmä saattaa ajan mittaan tehdä TYSABRI-valmisteeseen tehottomaksi joillakin TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla (elimistö kehittää vasta-aineita TYSABRI-valmisteelle). Lääkäri voi määrittää verikokeen avulla, tehoaako TYSABRI, ja tarvittaessa lopettaa TYSABRI-hoidon.

### **Muut lääkevalmisteet ja TYSABRI**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- **Älä käytä TYSABRI-hoitoa, jos sinua hoidetaan muilla MS-lääkkeillä.**

- Et ehkä voi käyttää TYSABRI-valmistetta, jos saat parhaillaan tai olet aiemmin saanut immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Älä** käytä TYSABRI-valmistetta, jos olet raskaana, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Ota välittömästi yhteys lääkäriisi, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta.
- **Älä** imetä TYSABRI-hoidon aikana. Keskustele lääkärin kanssa siitä, haluatko imettää vai käyttää TYSABRI-valmistetta.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

TYSABRI-valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Jos sinulla kuitenkin on huimausta, joka on yleinen haittavaikutus, älä aja autoa äläkä käytä koneita.

### **TYSABRI sisältää natriumia**

Yksi TYSABRI-injektiopullo sisältää 2,3 mmol (eli 52 mg) natriumia. Käyttövalmiiksi laimennettu lääkevalmiste sisältää 17,7 mmol (eli 406 mg) natriumia annosta kohti. Tämä tulee ottaa huomioon, jos sinulla on ruokavalion natriumrajoitus.

## **3. Miten TYSABRI-valmistetta käytetään**

TYSABRI-annoksen antaa MS-taudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Lääkäri saattaa vaihtaa lääkityksesi suoraan toisesta MS-lääkkeestä TYSABRI-valmisteseen, jos sinulla ei havaita merkkejä aiemman lääkityksen aiheuttamista poikkeavuuksista. Lääkärin tulee tehdä verikoe, jolla selvitetään mahdolliset poikkeavuudet ja tarkistetaan, onko sinulla JC-viruksen vasta-aineita. Tietyistä MS-lääkkeistä vaihdettaessa lääkäri saattaa neuvoa sinua odottamaan tietyn aikaa, jotta suurin osa aiemmasta lääkkeestä ehtii ensin poistua elimistöstäsi. TYSABRI-hoidon aloittamista alemtutsumabihoidon jälkeen ei yleensä suositella. Jos olet saanut alemtutsumabihoitoa, huolellinen arviointi ja keskustelu lääkärin kanssa ovat tarpeen, ennen kuin päätetään, onko TYSABRI-hoitoon vaihtaminen sopiva ratkaisu kohdallasi.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

- Suositeltu annos aikuisille on 300 mg neljän viikon välein.
- TYSABRI on laimennettava ennen lääkkeenantoa. Se annetaan tiputuksena yleensä käsivarren laskimoon (laskimoinfuusiona). Lääkkeenanto kestää noin tunnin.
- Hoitoalan ammattilaisille tarkoitettua tietoa TYSABRI-annoksen valmistelusta ja annosta löytyy selosteen lopusta.
- On tärkeää, että jatkat lääkkeen käyttöä niin kauan kuin sinä ja lääkäri katsotte, että hoidosta on sinulle hyötyä. TYSABRI-hoidon keskeyttämättömyys on tärkeää erityisesti ensimmäisten hoitokuukausien aikana, sillä yliherkkyysoireiden todennäköisyys oli suurempi potilailla, jotka saivat yhden tai kaksi annosta TYSABRI-valmistetta ja joiden hoito tämän jälkeen keskeytyi vähintään kolmeksi kuukaudeksi ennen sen jatkamista.

### **Jos sinulta jää TYSABRI-annos väliin**

Jos sinulta jää tavallinen TYSABRI-annos väliin, sovi lääkärin kanssa infuusion antamisesta mahdollisimman pian. Tämän jälkeen TYSABRI-hoitoa jatketaan normaalisti neljän viikon välein.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu tai kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Jos sinulla on kysymyksiä TYSABRI-valmisteen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro lääkärillesi tai hoitajallesi välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista**

**Vakavien infektioiden oireita ovat esimerkiksi:**

- selittämätön kuume
- vaikea ripuli
- hengenahdistus
- pitkäkestoinen huimaus
- päänsärky
- painonlasku
- raukeus
- näön heikentyminen
- silmän tai silmien kipu tai punoitus.

**Vaikean aivoinfektion aiheuttamia oireita ovat mm. seuraavat:**

- persoonallisuuden tai käytöksen muutokset, kuten sekavuus, hourailu tai tajunnanmenetys, kouristuskohtaukset, päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, niskajäykkyys, äärimmäinen kirkkaan valon arkuus, kuume, ihottuma (missä tahansa keholla).

Näiden oireiden syynä voi olla aivojen infektio (*aivotulehdus eli enkefaliitti*) tai aivoja peittävän kalvon tulehdus (*aivokalvontulehdus eli meningiitti*).

**TYSABRI-allergiaan viittaavista merkeistä infuusion aikana tai pian sen jälkeen:**

- kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)
- kasvojen, huulten tai kielen turvotus
- hengitysvaikeudet
- rintakipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa
- verenpaineen nousu tai lasku (lääkäri tai hoitaja huomaa tämän, jos verenpainettasi seurataan).

**Mahdollisiin maksan toimintahäiriöihin viittaavat merkit:**

- ihon tai silmien valkuaisten keltaisuus
- virtsan epätavallinen tummuus.

**TYSABRI-valmisteella voi olla myös muita haittavaikutuksia.**

Haittavaikutukset on lueteltu alla sen perusteella, miten usein niitä on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa:

**Yleisiä haittavaikutuksia**, joita esiintyy enintään 1 potilaalla 10:stä:

- virtsatieinfektio
- kurkkukipu ja nenän vuotaminen tai tukkoisuus
- vilunväreet
- kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)

- päänsärky
- huimaus
- pahoinvointi
- oksentelu
- nivelkipu
- kuume
- väsymys.

**Melko harvinaisia haittavaikutuksia**, joita esiintyy enintään 1 potilaalla 100:sta:

- vaikea allergia (yliherkkyys)
- progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML).

**Harvinaisia haittavaikutuksia**, joita esiintyy enintään 1 potilaalla 1 000:sta:

- epätavalliset infektiot (nk. ”opportunistiset infektiot”)
- vaikea-asteinen anemia (vähentynyt veren punasolumäärä, josta voi aiheutua ihon kalpeutta, hengästyneisyyden tunnetta ja voimattomuutta).

Jos epäilet, että sinulla on jokin infektio, ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian.

Näytä seurantakortti ja tämä pakkausseloste kaikille sinua hoitaville lääkäreille, muillekin kuin neurologille.

Nämä tiedot löytyvät myös potilaan seurantakortista, jonka olet saanut lääkäriltäsi.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. TYSABRI-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

### **Avaamaton injektioipullo:**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **Laimennettu liuos:**

Valmiste suositellaan käytettäväksi välittömästi laimennuksen jälkeen. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, se tulee säilyttää 2–8 °C:ssa ja antaa infuusiona 8 tunnin kuluessa laimentamisesta.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat injektioipullossa olevassa nesteessä hiukkasia ja/tai värimuutoksia.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä TYSABRI sisältää**

Vaikuttava aine on natalitsumabi. Yksi 15 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 300 mg natalitsumabia (20 mg/ml). Laimennettu infuusioneste sisältää noin 2,6 mg/ml natalitsumabia.

Muut aineet ovat:

yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti  
kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti  
natriumkloridi (ks. kohta 2 ”TYSABRI sisältää natriumia”)  
polysorbaatti 80 (E433)  
injektionesteisiin käytettävä vesi

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

TYSABRI on kirkas, väritön tai hieman samea liuos. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden lasisen injektiopullon.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22 769946

**Latvija**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

1. Tarkista ennen laimennusta ja lääkkeenantoa, ettei TYSABRI-injektiopullossa ole hiukkasia. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia ja/tai injektiopullossa oleva neste ei ole väritöntä ja kirkasta tai hieman läpikuultavaa, injektiopulloa ei saa käyttää.
2. Käytä aseptista tekniikkaa, kun valmistat TYSABRI-infuusionesteen annettavaksi laskimoon (i.v.). Poista injektiopullostasi irti napsautettava (flip-off) korkki. Pistä neula injektiopulloon kumitulpan keskustan läpi ja vedä ruiskuun 15 ml infuusiokonsentraattia.
3. Lisää 15 ml infuusiokonsentraattia 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Kääntelee TYSABRI-liuosta varovasti, jotta se sekoittuu kunnolla. Älä ravista.
4. TYSABRI-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai laimentimien kanssa.
5. Tarkista laimennettu lääkevalmiste silmämääräisesti hiukkasten tai värimuutosten varalta ennen lääkkeenantoa. Valmistetta ei saa käyttää, jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.
6. Laimennettu lääkevalmiste on käytettävä mahdollisimman pian, kuitenkin 8 tunnin kuluessa laimentamisesta. Jos laimennettua lääkevalmistetta on säilytetty 2–8 °C:n lämpötilassa (ei saa jäätymä), anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen infuusion antamista.
7. Laimennettu liuos annetaan laskimoinfuusiona 1 tunnin aikana. Infuusionopeuden tulee olla noin 2 ml/min.
8. Kun infuusio on päättynyt, huuhto infuusioletku 9 mg/ml:n (0,9 %) NaCl-injektionesteellä.
9. Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
10. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.